

Betabloqueador Tópico pode Determinar Resultados Inconclusivos no Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina em Pacientes com Glaucoma

Topical Betablocker Use Can Result in Inconclusive Dobutamine Stress Echocardiography in Patients with Glaucoma

Adriana Cordovil, Fernando Q. Matos, Orlando Campos Filho, Augusto Paranhos Jr., Ana Clara T. Rodrigues, Márcia V. Albermaz, Angelo A. V. de Paola, Antonio Carlos C. Carvalho

Universidade Federal de São Paulo - Unifesp/EPM, Hospital Israelita Albert Einstein, Hospital Sírio-Libanês, Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP - São Paulo, SP - Brasil

O ecocardiograma sob estresse com dobutamina é um método bem estabelecido para avaliar doença arterial coronária, cuja sensibilidade tem sido potencializada pela adição de atropina no final do protocolo. Indivíduos com glaucoma, doença com alta prevalência em pacientes cardiopatas com mais de 40 anos, não podem se beneficiar do uso de atropina por ser contra-indicada neste grupo. Além disso, estes indivíduos são tratados frequentemente com betabloqueadores tópicos (colírios), que podem exercer efeitos sistêmicos diminuindo a frequência cardíaca, pressão arterial e capacidade pulmonar. O objetivo do nosso trabalho foi verificar se a ocorrência de um possível efeito sistêmico causado por estes colírios, causando baixa resposta cronotrópica, poderia determinar resultados inconclusivos no ecocardiograma sob estresse pela dobutamina nestes pacientes com glaucoma.

Dobutamine stress echocardiography is a well-established method to assess coronary artery disease, of which sensitivity has been enhanced by adding atropine at the end of the protocol. Individuals with glaucoma, a disease with a high prevalence in patients with cardiac diseases older than 40 years, cannot benefit from the use of atropine as it is contraindicated for this group of patients. Additionally, these individuals are often treated with topical betablockers (eye drops), which can have systemic effects by decreasing cardiac frequency, blood pressure and pulmonary capacity. The aim of our study was to verify whether a possible systemic effect caused by the use of these eye drops, yielding a low chronotropic response, could result in inconclusive dobutamine stress echocardiography in patients with glaucoma.

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

Introdução

O ecocardiograma sob estresse pela dobutamina-atropina é um método diagnóstico para doença arterial coronariana amplamente difundido e bem estabelecido¹. É de conhecimento que betabloqueadores utilizados na forma sistêmica podem interferir nos resultados dos exames diminuindo a resposta cronotrópica e reduzindo a acurácia diagnóstica do método². A adição de atropina no final do protocolo de infusão da dobutamina aumenta a frequência cardíaca e, conseqüentemente, a sensibilidade do teste, especialmente em pacientes que utilizam betabloqueadores orais^{3,4}, e tem sido utilizada sistematicamente, exceto em pacientes com prostatismo e com glaucoma de ângulo fechado, contra-indicações ao seu uso⁵.

O glaucoma é uma doença com alta prevalência após os 40 anos, é comumente observado em pacientes com doença cardiovascular e seu tratamento consiste em uso tópico de colírios à base de vários fármacos, entre eles betabloqueadores⁶. Estudos anteriores já registraram que betabloqueadores tópicos podem exercer efeitos sistêmicos, diminuindo a frequência cardíaca, pressão arterial e a capacidade pulmonar, e são potencialmente capazes de atenuar o incremento da frequência cardíaca induzida pelo esforço físico em esteira ergométrica^{7,8}. Até o momento, não há referências sobre a influência dessa medicação no ecocardiograma sob estresse com dobutamina.

O objetivo do nosso trabalho foi verificar se a ocorrência de um possível efeito sistêmico de betabloqueadores tópicos causando baixa resposta cronotrópica poderia determinar resultados inconclusivos no ecocardiograma sob estresse pela dobutamina em pacientes com glaucoma⁹.

Palavras-chave

Dobutamina, ecocardiograma, beta-antagonistas adrenérgicos, glaucoma.

Métodos

Estudamos 42 pacientes que foram submetidos ao ecocardiograma sob estresse farmacológico para diagnóstico ou avaliação de doença arterial coronariana conhecida. Dos 42 pacientes, 21 tinham glaucoma. Os outros 21 pacientes constituíram o grupo controle (GC). Entre os 21 pacientes com glaucoma, 14 faziam uso de betabloqueador tópico (BB) e sete faziam uso de colírios a base de outros medicamentos

Correspondência: Adriana Cordovil •

Av. Padre Pereira de Andrade, 545/193D - 05469-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: acordovil@cardiol.br

Artigo recebido em 06/09/06; artigo revisado recebido em 05/02/07; aceito em 08/02/07.

(NB). Os pacientes foram pareados pela idade, e nenhum fazia uso de betabloqueador oral no momento do exame. Aqueles que faziam uso prévio dessa medicação foram orientados a interrompê-la sete dias antes do teste.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação da frequência cardíaca e pressão arterial em repouso a cada três minutos durante e após a infusão. De acordo com as normas padronizadas, foi realizado o exame ecocardiográfico completo com captura em sistema digital das imagens em repouso e no pico da infusão⁵. A dobutamina foi administrada em infusão contínua, em doses escalares de 10, 20, 30, até 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. A atropina, entretanto, não foi administrada em nenhum paciente. Os objetivos do exame foram atingir a frequência cardíaca submáxima (85% da frequência máxima), ou o final do protocolo com a dose máxima de infusão, ou a presença de isquemia observada pela alteração de contratilidade miocárdica regional. O teste foi interrompido previamente aos objetivos caso houvesse arritmia ventricular grave, presença de supradesnivelamento do segmento ST > 2 mm ao eletrocardiograma, aumento da pressão sistólica acima de 210 mmHg ou diastólica acima de 110 mmHg, ou hipotensão acentuada. O teste foi considerado inconclusivo quando não atingida a frequência cardíaca alvo ou quando houvesse interrupção precoce do teste pela presença de efeitos colaterais limitantes como arritmia, hipertensão e suas conseqüências, como cefaléia, náusea, vômitos.

Análise estatística - As variáveis qualitativas foram determinadas em frequência absoluta e relativa, enquanto as quantitativas pela média e desvio-padrão. As comparações entre os grupos foram feitas pelo teste de qui-quadrado ou Fisher. Foram utilizados os testes ANOVA para variâncias homogêneas, e Tukey para comparações múltiplas. Comparações entre os grupos em momentos diferentes foram feitas pela análise univariada. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Não houve diferença estatística entre os grupos em relação às características demográficas como sexo, presença de hipertensão, diabetes, tabagismo, dislipidemia e história pregressa de infarto agudo do miocárdio (tab. 1). Todos os pacientes foram pareados pela idade.

A análise da pressão arterial sistólica revelou que os grupos apresentaram pressões semelhantes no repouso e que o aumento da pressão no pico da infusão ocorreu de forma equivalente, sem diferença estatística entre eles ($p = \text{ns}$).

Apesar de o BB ter apresentado pressão diastólica mais alta tanto no repouso quanto no pico em relação aos outros grupos, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = \text{ns}$).

Observou-se, ainda, que a frequência cardíaca em repouso foi similar em todos os grupos ($p = \text{ns}$), mas no pico da infusão foi significativamente menor no BB do que nos outros grupos ($p < 0,05$). Esse resultado confirma o efeito sistêmico do betabloqueador no incremento da frequência cardíaca induzida pela dobutamina. Os dados sobre pressão e frequência cardíaca estão resumidos na tabela 2.

Tabela 1 - Características demográficas

Grupos	BB (n=14)	NB (n=7)	GC (n=21)	Valor de p
Idade	65 ± 9	71 ± 7	63 ± 8	NS
Sexo masculino	36%	14%	24%	NS
Hipertensão	78%	71%	57%	NS
Diabete melito	36%	14%	29%	NS
Dislipidemia	64%	86%	52%	NS
Tabagismo	0	0	19%	NS
IAM prévio	21%	14%	14%	NS
FE > 55%	64%	86%	81%	NS

IAM - infarto agudo do miocárdio; FE - fração de ejeção; NS - não-significativo.

Todos os testes do NB e do GC foram conclusivos. Entretanto, entre os 14 pacientes do BB, observaram-se apenas três testes conclusivos. Onze pacientes apresentaram testes inconclusivos pela falta de resposta cronotrópica isolada ($n=1$), e/ou associada a efeitos colaterais limitantes como hipertensão e cefaléia ($n=8$) ou arritmia ventricular ($n=2$) (tab. 2).

A fração de ejeção foi equivalente nos três grupos, sem diferença estatística entre eles ($p = \text{ns}$) (tab. 1). Entre os 31 testes conclusivos, 11 foram positivos para isquemia e 20 negativos para isquemia. Dos 11 testes positivos, sete foram no GC, três do NB e um do BB ($p = \text{ns}$) (tab. 2).

Discussão

Nossos resultados demonstram que o uso de betabloqueadores tópicos em pacientes com glaucoma pode interferir nos resultados do ecocardiograma sob estresse com dobutamina, resultando em uma resposta cronotrópica ineficaz e, conseqüentemente, em testes inconclusivos. Esse efeito já havia sido observado por autores que utilizaram o teste ergométrico como agente estressor^{8,9}. Entretanto, não há nenhum trabalho indicando o mesmo efeito em pacientes submetidos ao ecocardiograma sob estresse farmacológico.

É de nosso conhecimento que o uso de betabloqueadores sistêmicos pode interferir nos resultados do ecocardiograma sob estresse farmacológico, impedindo o aumento da frequência cardíaca, causando hipertensão arterial e cefaléia durante o teste². O acréscimo de atropina ao protocolo de infusão de dobutamina diminuiu o número de testes inconclusivos, e recentemente tem sido realizado cada vez mais precocemente¹⁰. Entretanto, desde a proposta de sua inserção ao protocolo original e do estabelecimento de suas contra-indicações, não houve relato na literatura sobre os resultados do ecocardiograma sob estresse farmacológico em pacientes com glaucoma, que não puderam se beneficiar do uso da atropina. Provavelmente isso se deve ao fato de que muitos pacientes cardiopatas e com glaucoma sejam submetidos a esse exame fazendo uso de betabloqueador oral, e a falta de resposta cronotrópica seja atribuída a essa

Comunicação Breve

Tabela 2 – Variáveis hemodinâmicas ao repouso e resultados ao ecocardiograma sob estresse com dobutamina nos diferentes grupos

Grupos	BB (n=14)	NB (n=7)	GC (n=21)	Valor de p
FC repouso	69 ± 2	70 ± 3	71 ± 2	NS
FC pico	72 ± 2	130 ± 10	133 ± 12	< 0,001
PA diastólica r	90,7 ± 9	87,1 ± 7,6	86,2 ± 6,7	NS
PA diastólica p	95 ± 11,6	87,1 ± 13,8	88,6 ± 7,3	NS
PA sistólica r	152 ± 20,4	159 ± 22	142 ± 16	NS
PA sistólica p	171 ± 36	161 ± 17	155 ± 22	NS
Dob 40ug/Kg/min	29%	29%	33%	NS
Testes inconclusivos	11 (79%)	0	0	< 0,001
Testes conclusivos	3 (21,4%)	7 (100%)	21 (100%)	< 0,001
Testes positivos	1 (33%)	3 (40%)	7 (33%)	NS
Efeitos colaterais	10 (71%)	1 (14%)	3 (14%)	< 0,001

FC - frequência cardíaca; PA - pressão arterial; r - repouso; p - pico da infusão de dobutamina; Dob - dose de dobutamina infundida; p < 0,05 significante; NS - não-significativo. Os valores expressos em porcentagem traduzem o número de pacientes de cada grupo que utilizou a dose máxima de dobutamina.

forma, e não à forma tópica. A realização do nosso trabalho só foi possível porque suspendemos sistematicamente o uso de betabloqueadores orais, excluindo qualquer possibilidade de “contaminação” da amostra.

Importância clínica - Apesar de a coexistência de doença respiratória ou cardiovascular ser uma contra-indicação ao uso de betabloqueadores tópicos, na prática clínica comumente médicos cardiologistas não valorizam esses efeitos e não estão atentos às possíveis interações medicamentosas entre esses colírios e outros fármacos. O uso desse tipo de colírio em nosso meio é muito difundido em razão do baixo custo. Portanto, a escolha do tipo de tratamento para a cardiopatia desses pacientes deveria ser realizada com cautela, considerando-se o tipo de colírio que utilizam. Além do mais, possivelmente outros testes diagnósticos para doença arterial coronariana podem apresentar resultados inconclusivos, aumentando o custo do tratamento. Outra questão a ser discutida diz respeito à contra-indicação da atropina exclusivamente para pacientes com glaucoma de ângulo fechado. No nosso meio, freqüentemente o paciente não tem conhecimento do tipo de glaucoma que o acomete e a comunicação com o oftalmologista não ocorre. Pelo nosso conhecimento, nos laboratórios de ecocardiografia a atropina é sistematicamente contra-indicada para pacientes com qualquer tipo de glaucoma. Não sabemos se o melhor conhecimento sobre essa afecção evitaria a contra-indicação da atropina, tão útil para a realização efetiva do teste. Além disso, é necessário que seja estudada a possibilidade de suspender o betabloqueador tóxico antes da realização do ecocardiograma sob estresse e possivelmente de qualquer teste diagnóstico em que seja necessário o aumento da freqüência cardíaca.

Limitações do estudo - A amostra de pacientes estudada é pequena, portanto não foi possível estabelecer se o efeito deletério do betabloqueador tóxico é dose-dependente e/ou tempo-dependente. Além disso, em razão do formato do estudo não sabemos se a suspensão dessa medicação estaria indicada na realização do ecocardiograma sob estresse pela dobutamina. A coexistência de glaucoma e doença arterial coronariana em faixas etárias mais avançadas é um fato relevante que justifica a continuidade dessa pesquisa. Portanto, é necessário que a amostra seja ampliada, e que se considere a substituição do betabloqueador tóxico por outras medicações.

Agradecimento

À FAPESP pelo apoio recebido para a realização deste trabalho.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

Esse estudo foi financiado com recursos próprios do investigador.

Vinculação Acadêmica à Pós-Graduação

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

Referências

- Picano E. Stress echocardiography. 4th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2003.
- San Román JA, Vilacosta I, Rollán MJ, Castillo A, Sanchez-Harguindey L, Avilés FF. Impact of betablockers on dobutamine-atropine stress echocardiography.

- Echocardiography. 1996; 13 (4): 373-9.
- McNeill AJ, Fioretti P, El-Said ES, Salustri A, Forster T, Roelandt J. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 41-6.
 - Das G. Therapeutic review- Cardiac effects of atropine in man: an update. *Int J Clin Pharm.* 1989; 27 (10): 473-7.
 - Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. Stress Echocardiography Task force of the Nomenclature and standard committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998; 11: 97-104.
 - Frishman WH, Kowalski M, Nagnur S, Warshafsky S, Sica D. Cardiovascular considerations in using topical, oral, and intravenous drugs for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: focus on beta-adrenergic blockade. *Heart Dis.* 2001; 3 (6): 386-97.
 - Stewart WC, Stewart JA, Crockett S, Kubilus C, Brown A, Shams N. Comparison of the cardiovascular effects of unoprostone 0.15%, timolol 0,5% and placebo in healthy adults during exercise using a treadmill test. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002; 80: 272-6.
 - Bacon PJ, Brazier DJ, Smith R, Smith SE. Cardiovascular responses to metipranolol and timolol eyedrops in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1989; 27 (1): 1-5.
 - Sica DA. Current concepts of pharmacotherapy in hypertension-ophthalmically administered beta blockers and their cardiopulmonary effects. *J Clin Hypertens. (Greenwich)* 2001; 3 (3): 175-8.
 - Tsutsui JM, Osorio AF, Lario FA, Fernandes DR, Sodr e G, Andrade JL, et al. Comparison of safety and efficacy of the early injection of atropine during dobutamine stress echocardiography with the conventional protocol. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 1367-72.