

Efeito do Nebivolol sobre Parâmetros do MIBG e Exercício na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal

Effect of Nebivolol on MIBG Parameters and Exercise in Heart Failure with Normal Ejection Fraction

Leandro Rocha Messias¹, Aryanne Guimarães Ferreira¹, Sandra Marina Ribeiro de Miranda¹, José Antônio Caldas Teixeira¹, Jader Cunha de Azevedo^{1,2}, Ana Carolina Nader Vasconcelos Messias³, Elisabeth Maróstica¹, Claudio Tinoco Mesquita^{1,2}

Universidade Federal Fluminense¹; Hospital Procardíaco²; Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro³, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Mais de 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca têm fração de ejeção preservada (ICFEN). A cintilografia marcada com iodo 123 com metaiodobenzilguanidina (123I-MIBG) e o teste cardiopulmonar do exercício (TCPE) são marcadores de prognóstico da ICFEN. O nebivolol é um betabloqueador com propriedade vasodilatadora.

Objetivos: Avaliar o impacto da terapia com nebivolol sobre as variáveis da cintilografia com 123I-MIBG e do TCPE em pacientes com ICFEN.

Métodos: Vinte e cinco pacientes realizaram cintilografia com 123I-MIBG para avaliar a taxa de *washout* e a relação coração/mediastino precoce e tardia. Durante o TCPE, foi analisado o comportamento da pressão arterial sistólica (PAS), frequência cardíaca (FC) durante o esforço e a recuperação (FCR) e o consumo de oxigênio (VO₂). Após avaliação inicial, separamos nossa amostra em grupos controle *versus* intervenção, iniciamos o nebivolol e repetimos os exames após 3 meses.

Resultados: Após o tratamento, o grupo intervenção apresentou melhora na PAS (149 mmHg [143,5–171 mmHg] *versus* 135 mmHg [125–151 mmHg], $p = 0,016$), FC em repouso (78 bpm [65,5–84 bpm] *versus* 64,5 bpm [57,5–75,5 bpm], $p = 0,028$), PAS no pico do esforço (235 mmHg [216,5–249 mmHg] *versus* 198 mmHg [191–220,5 mmHg], $p = 0,001$), FC no pico do esforço (124,5 bpm [115–142 bpm] *versus* 115 bpm [103,7–124 bpm], $p = 0,043$) e FCR no 1º minuto (6,5 bpm [4,75–12,75 bpm] *versus* 14,5 bpm [6,7–22 bpm], $p = 0,025$) e no 2º minuto (15,5 bpm [13–21,75 bpm] *versus* 23,5 bpm [16–31,7 bpm], $p = 0,005$), porém não apresentou mudança no VO₂ de pico e nos parâmetros da cintilografia com 123I-MIBG.

Conclusão: Apesar de um melhor controle da PAS e na FC em repouso e durante o esforço e uma melhora na FCR, o nebivolol não ocasionou efeito positivo sobre o VO₂ de pico e nos parâmetros da cintilografia com 123I-MIBG. A ausência de efeito sobre a atividade adrenérgica pode ser a causa da falta de efeito sobre a capacidade funcional. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(5):358-366)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Teste Cardiopulmonar do Exercício; MIBG; Nebivolol.

Abstract

Background: More than 50% of the patients with heart failure have normal ejection fraction (HFNEF). Iodine-123 metaiodobenzylguanidine (123I-MIBG) scintigraphy and cardiopulmonary exercise test (CPET) are prognostic markers in HFNEF. Nebivolol is a beta-blocker with vasodilating properties.

Objectives: To evaluate the impact of nebivolol therapy on CPET and 123I-MIBG scintigraphic parameters in patients with HFNEF.

Methods: Twenty-five patients underwent 123I-MIBG scintigraphy to determine the washout rate and early and late heart-to-mediastinum ratios. During the CPET, we analyzed the systolic blood pressure (SBP) response, heart rate (HR) during effort and recovery (HRR), and oxygen uptake (VO₂). After the initial evaluation, we divided our cohort into control and intervention groups. We then started nebivolol and repeated the tests after 3 months.

Results: After treatment, the intervention group showed improvement in rest SBP (149 mmHg [143.5–171 mmHg] *versus* 135 mmHg [125–151 mmHg], $p = 0.016$), rest HR (78 bpm [65.5–84 bpm] *versus* 64.5 bpm [57.5–75.5 bpm], $p = 0.028$), peak SBP (235 mmHg [216.5–249 mmHg] *versus* 198 mmHg [191–220.5 mmHg], $p = 0.001$), peak HR (124.5 bpm [115–142 bpm] *versus* 115 bpm [103.7–124 bpm], $p = 0.043$), HRR on the 1st minute (6.5 bpm [4.75–12.75 bpm] *versus* 14.5 bpm [6.7–22 bpm], $p = 0.025$) and HRR on the 2nd minute (15.5 bpm [13–21.75 bpm] *versus* 23.5 bpm [16–31.7 bpm], $p = 0.005$), but no change in peak VO₂ and 123I-MIBG scintigraphic parameters.

Conclusion: Despite a better control in SBP, HR during rest and exercise, and improvement in HRR, nebivolol failed to show a positive effect on peak VO₂ and 123I-MIBG scintigraphic parameters. The lack of effect on adrenergic activity may be the cause of the lack of effect on functional capacity. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(5):358-366)

Keywords: Heart Failure; Exercise Testing; MIBG; Nebivolol

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

Correspondência: Leandro Rocha Messias •

Universidade Federal Fluminense. Rua Noronha Torrezão, 46 – Apto 805, Santa Rosa. CEP 24240182, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: lmessias@cardiol.br, leandromess@gmail.com

Artigo recebido em 20/08/15; revisado em 09/11/15; aceito em 13/11/15.

DOI: 10.5935/abc.20160046

Introdução

Aproximadamente 50% dos pacientes internados com insuficiência cardíaca (IC) tem fração de ejeção normal (ICFEN).¹ Pacientes com ICFEN têm algumas características diferentes dos pacientes com IC e fração de ejeção reduzida (ICFER), como uma maior frequência em mulheres, idosos e diabéticos, e maior prevalência de fibrilação atrial, obesidade e hipertensão.^{2,3}

O nebivolol, um betabloqueador beta-1 seletivo de 3ª geração com propriedade vasodilatadora mediada pela L-arginina/óxido nítrico (NO), está associado a uma melhora da função endotelial⁴ e evidência de melhora na função diastólica.⁵ Resultados do estudo SENIORS⁶ demonstraram que o fármaco foi bem tolerado por pacientes idosos com IC e demonstrou efeitos similares tanto na ICFER quanto na ICFEN.

Na medicina nuclear, a imagem cardíaca com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123 (123I-MIBG) avalia de forma não invasiva a atividade adrenérgica e a inervação simpática do coração, incluindo a captação, recaptção, armazenamento e liberação de noradrenalina em terminais nervosos pré-sinápticos.^{7,8} A relação coração/mediastino (C/M) precoce avalia a integridade do terminal nervoso simpático, enquanto que a relação C/M tardia avalia a fisiologia do mesmo.⁷ A taxa de *washout* (WO) avalia o grau de atividade adrenérgica.⁷ De acordo com alguns estudos, os parâmetros da cintilografia com 123I-MIBG se mostraram preditores de prognóstico na ICFEN.^{9,10}

O teste cardiopulmonar do exercício (TCPE) pode ser utilizado na IC para detecção de isquemia¹¹ e avaliação de sintomas,¹¹ resposta cronotrópica,¹²⁻¹⁴ frequência cardíaca (FC) na fase de recuperação (FCR)¹⁵ e capacidade funcional (CF).^{15,16} Pacientes com ICFEN podem apresentar déficit cronotrópico,^{12,17} baixa CF,^{12,17} aumento da inclinação da relação ventilação por minuto pela produção de dióxido de carbono (VE/VCO₂ *slope*)¹⁸ e uma resposta inadequada da FCR.¹² Estes achados são semelhantes aos encontrados na ICFER,^{14,15} porém sua fisiopatologia ainda não está totalmente esclarecida.

Baseado no pouco conhecimento existente sobre o efeito da terapia betabloqueadora sobre a função adrenérgica cardíaca na ICFEN, desenhamos este estudo com o objetivo de avaliar se o nebivolol modificaria a curto prazo as anormalidades na função simpática cardíaca e se afetaria de modo positivo a CF e outras variáveis do exercício.

Métodos

Realizamos um estudo prospectivo, selecionando 25 pacientes consecutivos que frequentavam nosso ambulatório de IC. Foram critérios de inclusão: idade > 18 anos, sinais e sintomas de IC,¹⁶ fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ≥ 50% com evidência de disfunção diastólica pelo ecocardiograma,² além de autorização do paciente obtida através de assinatura do termo de consentimento. Nós excluímos pacientes com diabetes, fibrilação atrial, marcapasso, ou com qualquer outra condição que contraindicasse o TCPE. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da nossa instituição.

Para classificação etiológica da IC, utilizamos os seguintes critérios: isquêmica (infarto prévio, zona inativa no eletrocardiograma, ou cineangiocoronariografia evidenciando lesão de tronco de coronária esquerda ≥ 50% ou lesão ≥ 70% em um dos três sistemas principais),¹⁹ hipertensiva (história de hipertensão e ausência de critérios para IC isquêmica) e outras (incluindo pacientes que não foram classificados como isquêmicos ou hipertensivos).

Se um paciente não apresentasse critérios para que a etiologia da IC fosse classificada como isquêmica, mas apresentasse alterações isquêmicas durante o TCPE, nós realizávamos investigação complementar com cintilografia de perfusão miocárdica e cineangiocoronariografia, se necessário, para determinar a ocorrência de doença arterial coronariana. Porém se o paciente em questão não apresentasse nenhum sinal de isquemia miocárdica induzida por esforço, mantínhamos a classificação etiológica como não isquêmica.

Todos os pacientes foram submetidos à cintilografia com 123I-MIBG e TCPE. Após esta fase inicial, nós dividimos a amostra em dois grupos: os 14 primeiros voluntários receberam tratamento com nebivolol (grupo nebivolol) e os 11 últimos fizeram parte do grupo controle. Iniciamos o tratamento com nebivolol na dose de 1,25 mg/dia com aumentos semanais (dobrando a dose anterior) objetivando atingir uma dose alvo de 10 mg/dia, ou FC entre 50–60 bpm, ou pressão arterial sistólica (PAS) entre 90–100 mmHg.⁶ Se o paciente já fazia uso de outro betabloqueador, suspendíamos o mesmo e iniciávamos o nebivolol seguindo o mesmo protocolo descrito. Após 3 meses da otimização terapêutica, repetimos os exames de cintilografia com 123I-MIBG e TCPE.

Com a cintilografia com 123I-MIBG, avaliamos a integridade do terminal nervoso simpático através da quantificação da C/M precoce (30 min após injeção do radio traçador) e da C/M tardia (4 h após a administração do radio traçador) por imagem torácica planar anterior.⁷ A estimativa da atividade simpática foi feita pelo cálculo da taxa de WO através da fórmula:^{7,9} $WO (\%) = (C - M) 30 \text{ min} - (C - M) 4 \text{ h} \times 100 / (C - M) 30 \text{ min}$. Todos os exames cintilográficos foram realizados em câmara de cintilação tipo *Anger* tomográfica digital (*Single Photon Emission Computed Tomography*) da marca Siemens®, modelo E-Cam de detector duplo, com colimador de baixa energia e alta resolução.

O TCPE foi sintoma-limitado e realizado em esteira Centurion 300® utilizando protocolo individualizado de rampa para melhor avaliação da cinética do consumo de oxigênio (VO₂).^{11,20} Iniciamos os exames com uma velocidade de 1,6 km/h, individualizamos o exercício para obter uma duração de 8–12 minutos de esforço e realizamos recuperação ativa, com velocidade de 1,6 km/h durante os primeiros 2 minutos, e passiva em posição ortostática por mais 6 minutos. Utilizamos o *software* Ergo PC Elite versão 13/2.2 da Micromed®.

Para análise dos gases respiratórios, utilizamos o analisador metabólico MedGraphics® VO2000. Empregando um pneumotacógrafo de fluxo médio, mensuramos a amostra dos gases a cada 10 segundos usando máscara para adaptação paciente-aparelho. O VO₂ de pico foi definido como o maior

VO₂ medido durante os últimos 30 segundos do exercício.²⁰ Para determinar o VO₂ no limiar anaeróbio, empregamos o método de equivalentes ventilatórios.²⁰ O VE/VCO₂ slope foi calculado através do modelo de inclinação do próprio software.^{15,20}

Medimos a FC através do intervalo R-R em repouso, no pico do esforço e na recuperação. Analisamos a reposta cronotrópica através do índice de reserva cronotrópica (IRC):¹⁴ IRC (%) = (FCpico – FCrepouso) x 100 / (220 – idade – FCrepouso). A FCR foi determinada no 1º e no 2º minutos, subtraindo a FC de pico pela FCR.^{12,15} A pressão arterial foi aferida com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio da marca Wan Ross®. Avaliamos a PAS em repouso e no pico do esforço e a variação intraesforço (PASpico – PASrepouso).²¹

Para calcular do tamanho da amostra, realizamos um estudo piloto. Os dados obtidos mostraram que seriam necessários nove pacientes por grupo para obtermos um erro β de 80% e α de 5%. Após o término do estudo, calculamos o poder da amostra que mostrou que 25 pacientes reuniram um poder estatístico de 80% para identificar 12,8% de diferença na PAS de pico.

Nossos dados têm distribuição não-paramétrica, portanto estão apresentados como mediana/amplitude interquartil quando a variável é quantitativa e como percentual quando a variável é qualitativa. A análise estatística foi realizada através do programa SPSS, versão 15. Para comparar as variáveis qualitativas, empregamos o teste do qui-quadrado. Para comparar as variáveis quantitativas, utilizamos o teste U de Mann-Whitney para comparar o grupo controle com o grupo intervenção em uma primeira análise quando ainda não havíamos realizado a intervenção. Em uma segunda análise, empregamos o teste de Wilcoxon pareado para comparar no grupo controle os valores basais com os obtidos após 3 meses de observação e no grupo intervenção, os valores basais com os obtidos 3 meses após intervenção com nebivolol. Consideramos significativo um valor de p < 0,05.

Resultados

A Tabela 1 mostra as características clínicas, parâmetros ecocardiográficos e medicações utilizadas pelos participantes. Não houve diferenças significativas nas variáveis: idade, gênero, índice de massa corporal (IMC) e nos parâmetros ecocardiográficos. Todos os pacientes eram hipertensos e não apresentaram diferenças significativas na incidência de dislipidemia, tabagismo e na etiologia da IC. A maioria encontrava-se nas classes funcionais II e III da *New York Heart Association* (NYHA). Não existiram diferenças significativas nas medicações utilizadas pelos participantes.

As variáveis do TCPE e da cintilografia com 123I-MIBG estão mostradas na Tabela 2. Em uma análise inicial, observamos que não havia diferenças significativas nas variáveis do TCPE. Os pacientes em ambos os grupos iniciaram o exame hipertensos, apresentaram ao esforço uma resposta hipertensiva,¹¹ déficit cronotrópico,¹⁴ baixa CF^{11,18,20} e pulso de oxigênio (O₂) abaixo do previsto,¹¹ porém com bom prognóstico pelo VE/VCO₂ slope.²² Pela mediana do coeficiente respiratório (R), todos realizaram teste máximo (R > 1,05)²³ e conseguiram atingir o limiar anaeróbio,

demonstrando que o TCPE foi adequado.²⁰ O grupo intervenção (grupo posteriormente alocado para uso do nebivolol) apresentou uma pior FCR tanto no 1º quanto no 2º minuto, porém as diferenças não foram significativas. O grupo controle apresentou uma menor mediana para a C/M precoce e tardia e para a taxa de WO da 123I-MIBG, mas também não mostrou diferenças significativas.

Após esta avaliação inicial, iniciamos o tratamento com nebivolol no grupo intervenção. A dose média administrada de nebivolol foi de 9,29 ± 1,81 mg/dia. Os pacientes repetiram o TCPE e a cintilografia com 123I-MIBG após 3 meses e nós comparamos em cada grupo os resultados nesse momento com seus respectivos resultados basais (Tabela 3).

O grupo nebivolol obteve um melhor controle da PAS e da FC em repouso e no pico do esforço, porém não apresentou diferenças significativas na variação da PAS intraesforço e no IRC. As Figuras 1 e 2 ilustram o comportamento da PAS e da FC. Os pacientes tratados com nebivolol também apresentaram melhora na FCR tanto no 1º quanto no 2º minuto. Porém, o nebivolol não apresentou impacto positivo no VO₂ e nas variáveis da cintilografia com 123I-MIBG, ou seja, a terapia não foi eficaz na melhora da CF, nem nas anormalidades da atividade adrenérgica cardíaca.

Discussão

Após 3 meses de tratamento, o nebivolol não obteve efeito positivo sobre parâmetros da inervação e atividade adrenérgica cardíaca, diagnosticadas com a cintilografia com 123I-MIBG, ou sobre o VO₂ pico e VE/VCO₂ slope, mesmo com um melhor controle da PAS e da FC em repouso e no pico do esforço e uma melhora da FCR.

Katoh et al.⁹ demonstraram que conforme há piora da classe funcional da NYHA, ocorre queda na C/M tardia e aumento na taxa de WO da 123I-MIBG. Estes parâmetros foram associados com pior prognóstico na ICFEN, incluindo índices aumentados de eventos adversos associados a uma taxa de WO maior que 26,5%.⁹ Em nosso estudo, tanto o grupo nebivolol quanto o controle apresentaram uma taxa de WO maior que o ponto de corte do estudo de Katoh et al.,⁹ sugerindo um prognóstico mais reservado para nossa amostra em geral, assim como, uma ineficácia do nebivolol em melhorar não só a taxa de WO, mas também a C/M. A falta de impacto positivo nas variáveis da cintilografia com 123I-MIBG indica que o fármaco não foi capaz de atuar de forma consistente sobre a hiperatividade adrenérgica, já que na ICFER, terapias clinicamente efetivas são consistentemente associadas com melhora no 123I-MIBG.²⁴ Como nossos resultados não demonstraram efeito positivo sobre os parâmetros da cintilografia, podemos inferir que a terapia com nebivolol não obteve impacto em uma das vias fisiopatológicas da IC, a hiperatividade adrenérgica.²⁵

Sugiura et al.¹⁰ avaliaram parâmetros da cintilografia com 123I-MIBG na ICFEN e demonstraram que há uma aumento da atividade adrenérgica em proporção à severidade da IC. Estes autores relataram também uma correlação entre a taxa de WO com a classe funcional da NYHA, CF (avaliada através da *Specific Activity Scale*) e marcadores neuro-humorais,¹⁰ além de uma correlação entre a taxa de WO e

Tabela 1 – Características basais da amostra

Variável	Intervenção	Controle	p
n = 25	14	11	-
Idade (anos)	56,5 (50,75 - 62,25)	61 (52 - 71)	0,291*
Gênero %	-	-	0,452 [†]
Feminino	71,42	81,81	-
Masculino	28,58	18,19	-
IMC (kg/m ²)	31,51 (26,62 - 34,77)	33,32 (26,34 - 37,18)	0,647*
HAS %	100	100	1 [†]
Dislipidemia %	71,42	72,72	0,649 [†]
Tabagismo %	35,71	18,18	0,305 [†]
Etiologia %	-	-	0,697 [†]
Isquêmica	7,14	9,09	-
Hipertensiva	92,86	90,91	-
Outras	0	0	-
Ecocardiograma	-	-	-
FEVE %	63,5 (60,75 - 72,25)	67 (54 - 71)	0,979*
E/E'	16,15 (15,35 - 17,25)	15,2 (13,88 - 16,9)	0,183*
E/A	0,41 (0,32 - 0,74)	0,38 (0,22 - 0,5)	0,244*
VAE-I (ml/m ²)	45,26 (41,98 - 48,72)	40,58 (36,6 - 45,54)	0,107*
Massa VE-I (g/m ²)	124,05 (113,5 - 131,35)	124 (97,36 - 130)	0,609*
CF / NYHA %	-	-	0,444 [†]
I	7,15	18,18	-
II	42,85	54,54	-
III	50	27,28	-
IV	0	0	-
Medicações em uso %	-	-	-
Betabloqueador	42,85	63,63	0,265 [†]
Atenolol	66,66	42,85	-
Carvedilol	33,34	42,85	-
Propranolol	0	14,3	-
IECA/ARA II	85,71	81,81	0,604 [†]
Hidralazina	14,28	18,18	0,604 [†]
Nitrito	14,28	36,36	0,209 [†]
Espironolactona	14,28	27,27	0,378 [†]
Diurético	71,42	54,54	0,325 [†]
Bloqueador do canal Ca	64,28	36,36	0,163 [†]
Clonidina	42,85	27,27	0,352 [†]
AAS	28,57	45,45	0,325 [†]
Estatina	35,71	63,63	0,163 [†]

*: Teste U de Mann-Whitney; †: Teste do qui quadrado; N: número de pacientes; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; E/E': razão entre a velocidade precoce do fluxo sanguíneo pela válvula mitral com a velocidade de estiramento no início da diástole; E/A: índice de velocidade do fluxo mitral inicial e tardio; VAE-I: volume do átrio esquerdo indexado; Massa VE-I: massa do ventrículo esquerdo indexado; CF: classe funcional; NYHA: New York Heart Association; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina II; ARA II: antagonista do receptor de angiotensina II; Ca: cálcio; AAS: ácido acetilsalicílico.

Tabela 2 – Comparação das variáveis do TCPE e da cintilografia com ¹²³I-MIBG

Variável	Intervenção	Controle	p
PASIN mmHg	149 (143,5 – 171)	162 (132 – 170)	0,851
PADIN mmHg	91 (80,5 – 106,5)	90 (78 – 104)	0,727
FCIN bpm	78 (65,5 – 84)	66 (55 – 72)	0,066
PASP mmHg	235 (216,5 – 249)	230 (216 – 238)	0,467
PADP mmHg	111 (102,5 – 120)	104 (82 – 110)	0,12
FCP bpm	124,5 (115 – 142,75)	117 (104 – 146)	0,501
PASPIN mmHg	69 (52 – 102,5)	76 (52 – 96)	0,647
IRC %	60,11 (43,59 – 81,57)	58,7 (40,74 – 91,36)	0,851
FCR1 ^a bpm	6,5 (4,75 – 12,75)	18 (7 – 21)	0,085
FCR2 ^b bpm	15,5 (13 – 21,75)	26 (19 – 33)	0,058
VO ₂ LA ml.(kg.min) ⁻¹	10,89 (7,97 – 12,58)	10,62 (7,89 – 14,29)	0,886
Percentual do VO ₂ Pico na LA %	72,9 (66,6 – 86,4)	77,7 (72,52 – 85,12)	0,508
R	1,10 (1,03 – 1,16)	1,18 (1,07 – 1,23)	0,202
VO ₂ Pico ml.(kg.min) ⁻¹	14,07 (10,71 – 18,03)	12,75 (8,48 – 16,77)	0,851
VE/VO ₂ slope	22,73 (20,02 – 26,61)	23,37 (22,53 – 26,9)	0,467
Pulso de O ₂ ml.(kg.min) ⁻¹ /bpm	8,6 (7,12 – 11,6)	9 (6,6 – 10,8)	0,893
Percentual pulso O ₂ previsto %	61,2 (41,75 – 83,17)	60,8 (45,4 – 85,1)	0,893
C/M30min	1,89 (1,65 – 1,97)	1,6 (1,56 – 1,8)	0,134
C/M4h	1,77 (1,57 – 1,94)	1,58 (1,22 – 2)	0,344
WO %	29,5 (21,85 – 51)	27 (14,3 – 30)	0,222

PASIN: pressão arterial sistólica início; PADIN: pressão arterial diastólica início; FCIN: frequência cardíaca início; PASP: pressão arterial sistólica no pico do esforço; PADP: pressão arterial diastólica no pico do esforço; FCP: frequência cardíaca no pico do esforço; PASPIN: variação da pressão arterial sistólica intraesforço; IRC: índice de reserva cronotrópica; FCR1^a: variação da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação; FCR2^b: variação da frequência cardíaca no 2º minuto da recuperação; VO₂: consumo de oxigênio; LA: limiar anaeróbio; R: coeficiente respiratório; VE/VO₂ slope: inclinação da relação ventilação por minuto pela produção de dióxido de carbono; O₂: oxigênio; C/M30min: relação coração/mediastino 30 minutos após injeção do radiotraçador (precoce); C/M4h: relação coração/mediastino 4 horas após injeção do radiotraçador (tardia); WO: taxa de washout.

C/M com o índice de velocidade do fluxo mitral inicial e tardio (E/A) avaliado através do fluxo transmitral, sugerindo uma associação entre disfunção diastólica e atividade adrenérgica cardíaca.¹⁰ Em nosso estudo, buscamos avaliar o impacto da terapia com nebivolol sobre parâmetros do TCPE e da cintilografia com ¹²³I-MIBG, porém mesmo com um melhor controle da PAS e da FC, essa terapia não promoveu melhora na CF e na atividade adrenérgica cardíaca.

O estudo ADMIRE-HF²⁶ validou a cintilografia com ¹²³I-MIBG como marcador de prognóstico na ICFER, demonstrando que este método é capaz de quantificar a inervação adrenérgica cardíaca. De acordo com os achados de Kato et al.⁹ e Sugiura et al.,¹⁰ o exame pode ser utilizado para avaliar pacientes com ICFEN.

Phan et al.¹² observaram que pacientes com ICFEN apresentavam uma menor FC no pico do esforço, pior reserva cronotrópica durante o exercício e uma inadequada FCR no 1º minuto. Os autores¹² atribuíram a baixa CF na ICFEN à incompetência cronotrópica. Borlaug et al.¹⁷ observaram que a limitação funcional em pacientes com ICFEN não pode ser atribuída somente a anormalidades da função diastólica¹⁷ e

descreveram como fatores limitantes do exercício a incompetência cronotrópica, uma reserva vasodilatadora alterada e menor débito cardíaco durante o exercício.¹⁷ Em outro estudo, Dhakal et al.²⁷ relataram que pacientes com ICFEN apresentam uma captação periférica anormal de O₂, outro fator limitador do VO₂.

Como a resposta anormal da FC ao exercício é decorrente de alterações no sistema nervoso autonômico, pode-se dizer que pacientes com ICFEN apresentam disfunção autonômica.²⁸ Este fato pode ser atribuído a uma anormalidade no barorreflexo arterial.¹⁷ É possível que pacientes com ICFEN possam ter atingido sua reserva contrátil máxima em um estágio mais precoce do exercício por refratariedade ao estímulo simpático, e não por estímulo ineficaz.^{14,17} Como a incompetência cronotrópica seria um fator limitador do exercício, a terapia com nebivolol poderia não ser apropriada pelo seu efeito betabloqueador.²⁹ Porém o efeito positivo da terapia betabloqueadora sobre os parâmetros da cintilografia com ¹²³I-MIBG na ICFER³⁰ poderia melhorar a CF.^{30,31} Ao avaliar pacientes com ICFER, nosso grupo³² observou que aqueles com taxa de WO baixa mesmo utilizando betabloqueador apresentavam uma

Tabela 3 – Comparação das variáveis do teste cardiopulmonar do exercício e da cintilografia com ¹²³I-MIBG após o tratamento com nebivolol

Variável	Intervenção			Controle		
	Basal	3 meses	p	Basal	3 meses	p
PASIN mmHg	149 (143,5 – 171)	135 (125 – 151)	0,016	162 (132 – 170)	148 (132 – 160)	0,213
PADIN mmHg	91 (80,5 – 106,5)	91 (87,5 – 107,5)	0,179	90 (78 – 104)	100 (70 – 102)	0,682
FCIN bpm	78 (65,5 – 84)	64,5 (57,5 – 75,5)	0,028	66 (55 – 72)	64 (61 – 77)	0,656
PASP mmHg	235(216,5 – 249)	198(191 – 220,5)	0,001	230 (216 – 238)	222 (210 – 240)	0,683
PADP mmHg	111(102,5 – 120)	113 (91,5 – 118)	0,441	104 (82 – 110)	110(78 – 120)	0,24
FCP bpm	124,5(115 – 142)	115(103,7 – 124)	0,043	117 (104 – 146)	123(106 – 138)	0,919
PASPIN mmHg	69 (52 – 102,5)	69 (38 – 86)	0,116	76 (52 – 96)	72 (60 – 108)	0,447
IRC %	60,1(43,5 – 81,5)	51,5(32,9 – 70,5)	0,124	58,7(40,7 – 91,3)	65,2(40,2 – 89,2)	0,929
FCR1 ^a bpm	6,5(4,75 – 12,75)	14,5(6,7 – 22)	0,025	18 (7 – 21)	18 (11 – 29)	0,285
FCR2 ^a bpm	15,5(13 – 21,75)	23,5(16 – 31,7)	0,005	26 (19 – 33)	23 (14 – 41)	0,54
VO ₂ LA ml.(kgml) ⁻¹	10,89(7,9 – 12,5)	10,5(7,8 – 13,6)	0,917	10,6(7,8 – 14,2)	9,8(5,9 – 13,5)	0,169
Percentual do VO ₂ Pico no LA %	72,9(66,6 – 86,4)	78,1(65,5 – 90,6)	0,422	77,7(72,5 – 85,1)	77,4(65,3 – 82)	0,333
R	1,1(1,03 – 1,16)	1,16(1,02 – 1,35)	0,158	1,18(1,07 – 1,23)	1,25(1,1 – 1,4)	0,203
VO ₂ Pico ml.(kgml) ⁻¹	14,07(10,7 – 18)	14,18(9,3 – 17,1)	0,551	12,75(8,4 – 16,7)	13,02(7,4 – 17,8)	0,155
VE/VCO ₂ slope	22,73(20 – 26,6)	21,7(19,3 – 28,8)	0,363	23,3(22,5 – 26,9)	22,5(20,6 – 27,4)	0,999
Pulso de O ₂ ml.(kgml) ⁻¹ /bpm	8,6(7,12 – 11,6)	8,9 (7,1 – 12,2)	0,421	9 (6,6 – 10,8)	8,1 (6,1 – 10,2)	0,005
Percentual pulso O ₂ previsto %	61,2(41,7 – 83,1)	65,1(46,8 – 80,6)	0,49	60,8(45,4 – 85,1)	63,6(43,5 – 84,6)	0,131
C/M30min	1,89(1,65 – 1,97)	1,85(1,61 – 1,97)	0,73	1,6 (1,56 – 1,8)	1,63(1,47 – 1,77)	0,398
C/M 4 h	1,77(1,57 – 1,94)	1,68(1,58 – 1,88)	0,263	1,58 (1,22 – 2)	1,52(1,45 – 1,8)	0,423
WO (%)	29,5(21,85 – 51)	31(28,2 – 35)	0,9	27 (14,3 – 30)	30 (15 – 42)	0,722

PASIN: pressão arterial sistólica início; PADIN: pressão arterial diastólica início; FCIN: frequência cardíaca início; PASP: pressão arterial sistólica no pico do esforço; PADP: pressão arterial diastólica no pico do esforço; FCP: frequência cardíaca no pico do esforço; PASPIN: variação da pressão arterial sistólica intraesforço; IRC: índice de reserva cronotrópica; FCR1^a: variação da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação; FCR2^a: variação da frequência cardíaca no 2º minuto da recuperação; VO₂: consumo de oxigênio; LA: limiar anaeróbio; R: coeficiente respiratório; VE/VCO₂ slope: inclinação da relação ventilação por minuto pela produção do dióxido de carbono; O₂: oxigênio; C/M30min: relação coração/mediastino 30 minutos após injeção do radiotraçador (precoce); C/M4h: relação coração/mediastino 4 horas após injeção do radiotraçador (tardia); WO: taxa de washout.

melhor CF e resposta cronotrópica quando comparados com pacientes com taxa de WO alta. A literatura atual apresenta poucos dados sobre terapia betabloqueadora na ICFEN. No presente estudo, não observamos uma piora significativa no IRC que possa justificar por completo a ausência de efeito do nebivolol sobre o VO₂.

Outro fator limitante da CF na ICFEN seria uma reserva vasodilatadora alterada que poderia ocasionar uma redução do débito cardíaco durante o esforço, reduzindo assim a perfusão muscular.¹⁷ A reserva vasodilatadora está prejudicada em parte por produção inadequada de NO,³³ o que nos fez acreditar que mesmo com o efeito betabloqueador, a terapia com nebivolol poderia ter sido promissora,⁶ porém os resultados não foram satisfatórios.

Os pacientes com ICFEN podem apresentar um menor débito cardíaco durante o exercício, causado por um volume sistólico inadequado decorrente em grande parte de uma complacência ventricular alterada.²⁷ A captação periférica de O₂ encontra-se alterada na ICFEN, o que pode refletir anormalidades intrínsecas na célula muscular esquelética ou na função da microcirculação periférica,

prejudicando o desempenho do paciente durante o exercício.²⁷ Portanto, todos estes fatores que determinam limitação funcional na ICFEN devem ser alvos terapêuticos nesta síndrome.¹⁷

Conraads et al.²⁹ avaliaram a terapia com nebivolol na ICFEN. Após 6 meses, observaram melhor controle da PAS e da FC em repouso e no pico do esforço, porém não notaram impacto positivo no VO₂, achados semelhantes ao nosso estudo. Os autores²⁹ atribuíram a ausência de melhora da CF à incompetência cronotrópica. Em nosso estudo, não observamos piora significativa no IRC após a terapia, o que justifica a incompetência cronotrópica como o único fator responsável pela ausência de efeito do fármaco sobre o VO₂. Através da cintilografia com ¹²³I-MIBG, podemos especular que o fator responsável pela falta de impacto positivo do nebivolol sobre a CF seja a ausência de efeito sobre a atividade adrenérgica cardíaca, ou seja, o fármaco pode não ter atuado de forma eficaz em uma das vias fisiopatológicas da IC.²⁵ Uma hiperatividade adrenérgica em repouso pode causar incompetência cronotrópica durante o exercício e, conseqüentemente, uma baixa CF.^{14,32}

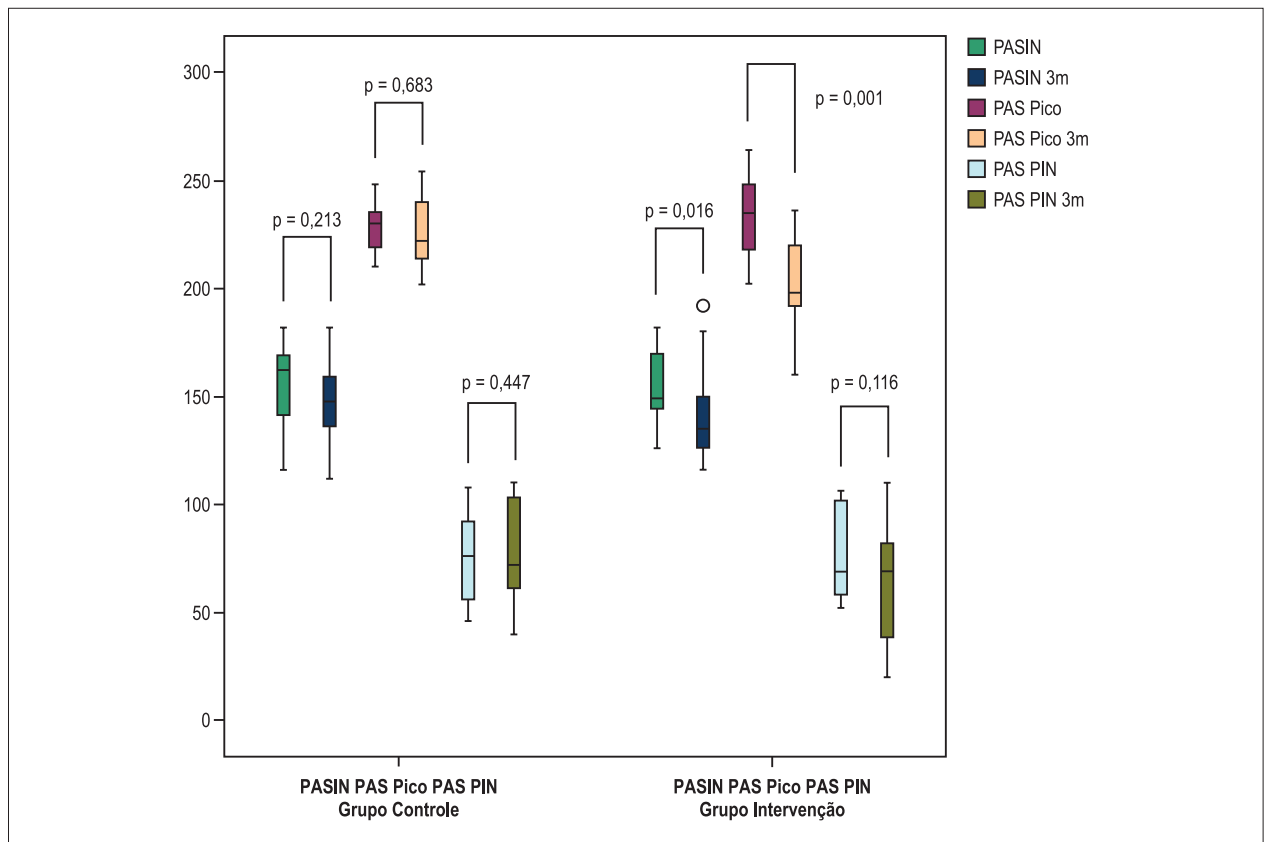


Figura 1 – Comparação das respostas da pressão arterial durante o exercício. PASIN: pressão arterial sistólica início; PAS Pico: pressão arterial sistólica no pico do esforço; PAS PIN: variação da pressão arterial sistólica intraesforço; 3m: 3 meses.

Limitações do estudo

A principal limitação do nosso estudo foi o número reduzido de pacientes. Porém, o cálculo do poder da amostra mostrou que 25 pacientes reuniriam poder estatístico necessário para a realização do estudo.

A falta de randomização e a ausência de um grupo placebo foram outras limitações. O estudo não foi randomizado porque iniciamos a coleta de dados a partir de um outro estudo que já se encontrava em andamento em nossa instituição. Porém, nós respeitamos o critério para administração do fármaco, no qual os 14 primeiros pacientes receberam o tratamento com nebivolol e os 11 últimos formaram nosso grupo controle.

A falta de uma investigação mais aprofundada para doença coronariana foi ainda outra limitação. Porém, na ausência de critérios para classificar a etiologia da IC como isquêmica e se durante a realização do TCPE o paciente não apresentasse critérios para diagnóstico de isquemia miocárdica, nós optávamos por não prosseguir a investigação.

Por último, podemos citar também como limitações o grande número de obesos e o curto período de tratamento. A obesidade pode ter influenciado nossos achados, pois pacientes obesos podem apresentar baixa CF³⁴ e hipertonia adrenérgica.³⁵ Apesar do curto período de tratamento em nosso estudo, outro estudo com ICFER publicado por Miranda et al.³⁶ mostrou uma resposta positiva após 3 meses de carvedilol sobre os parâmetros da cintilografia com 123I-MIBG.

Conclusão

Nossos achados sugerem que mesmo com um melhor controle da PAS e da FC em repouso e no pico do esforço, além de uma melhora na FCR, a terapia com nebivolol não foi capaz de promover um efeito positivo na CF e nos parâmetros da cintilografia com 123I-MIBG. Novos estudos utilizando outras estratégias que melhorem a atividade adrenérgica cardíaca sem prejudicar a resposta da FC durante o exercício podem ser promissores em pacientes com ICFEN.

Agradecimento

Agradecemos à FAPERJ e ao CNPq pelo apoio dado ao nosso grupo e a outros grupos de pesquisa dentro da nossa instituição.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Messias LR, Miranda SMR, Mesquita CT; Obtenção de dados: Messias LR, Ferreira AG, Miranda SMR, Teixeira JAC, Azevedo JC, Maróstica E; Análise e interpretação dos dados: Messias LR, Teixeira JAC, Mesquita CT; Análise estatística: Messias LR, Mesquita CT; Obtenção de financiamento: Mesquita CT; Redação do manuscrito: Messias LR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Messias LR, Messias ACNV, Mesquita CT.

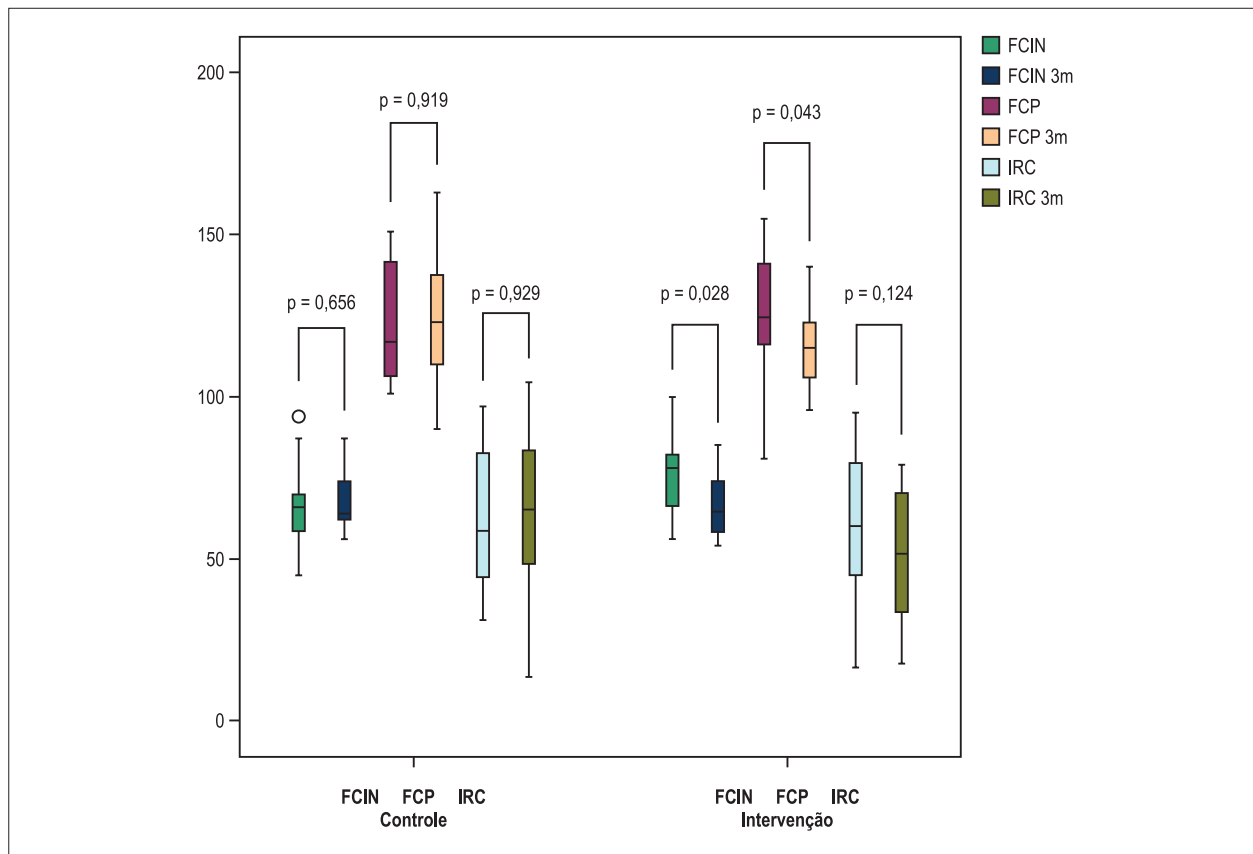


Figura 2 – Comparação das respostas da frequência cardíaca durante o exercício. FCIN: frequência cardíaca início; FCP: frequência cardíaca no pico do esforço; IRC: índice de reserva cronotrópica; 3m: 3 meses.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPERJ e CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Leandro Rocha Messias pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Edelmann F, Gelbrich G, Duvinage A, Stahrenberg R, Behrens A, Prettin C, et al. Differential interaction of clinical characteristics with key functional parameters in heart failure with preserved ejection fraction: results of the Aldo-DHF Trial. *Int J Cardiol.* 2013;169(6):408-17.
2. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2539-50.
3. Kindermann M, Reil JC, Pieske B, van Veldhuisen DJ, Bohm M. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction: what is the evidence? *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(8):280-92.
4. Munzel T, Gori T. Nebivolol. The somewhat-different β -adrenergic receptor blocker. *J AM Coll Cardiol.* 2009;54(16):1491-9.
5. Del Sindaco D, Tinti MD, Monzo L, Pulignano G. Clinical and economic aspects of the use of nebivolol in the treatment of elderly patients with heart failure. *Clin Interv Anging.* 2010;5:381-93.
6. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215-25.
7. Agostini D, Carro I, Verberne HJ. How to use myocardial 123I-MIBG scintigraphy in chronic heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(4):555-9.
8. Giubbini R, Milan E, Bertagna F, Mut F, Metra M, Rodella C, et al. Nuclear cardiology and heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(12):2068-80.

9. Katoh S, Shishido T, Kutsuzawa D, Arimoto T, Netsu S, Funayama A, et al. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging can predict future cardiac events in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Ann Nucl Med*. 2010;24(9):679-86.
10. Sugiura M, Yamamoto K, Takeda Y, Takeda Y, Dohmori T, Ogata M, et al. The relationship between variables of 123-I-metaioobenzylguanidine cardiac imaging and clinical status of the patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2006;113(2):223-8.
11. Meneghelo RS, Araújo CG, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 supl 1):1-26.
12. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Massimzadeh M, Jimenez D, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):29-34.
13. Maeder MT, Thompson BR, Htun N, Kaye DM. Hemodynamics determinants of the abnormal cardiopulmonary exercise response in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail*. 2012;18(9):702-10.
14. Kallistratos MS, Dritsas A, Laoutaris ID, Cokkinos DV. Chronotropic and neurohumoral markers for the evaluation of functional capacity in patients with impaired left ventricular function. *Hellenic J Cardiol*. 2008;48(1):26-32.
15. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. The prognostic value of the heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: influence of beta-blockade. *Int J Cardiol*. 2010;138(2):166-73.
16. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8): 803-69. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2013;15(3):361-2.
17. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacok K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138-47.
18. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1883-90.
19. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA Guideline for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1756-824.
20. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
21. Nishiyama Y, Morita H, Harada H, Katoh A, Adachi H, Koga Y, et al. Systolic blood pressure response to exercise as a predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Int Heart J* 2010;51(2):111-5.
22. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007;115(18):2410-7.
23. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing variables reflect the degree of diastolic dysfunction in patients with heart failure-normal ejection fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2010;30(3):165-72.
24. Wessler BS, Udelson JE. Neuronal dysfunction and medical therapy in heart failure: can an imaging biomarker help to "personalize" therapy? *J Nucl Med*. 2015;56(4):20-4.
25. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):375-85.
26. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212-21.
27. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baqqish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):286-94.
28. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snoder CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1351-7.
29. Conraads VM, Metra M, Kamp O, De Keulenaer GW, Pieske B, Zamorano J, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(2):219-25.
30. Treglia G, Stefanelli A, Bruno I, Giordano A. Clinical usefulness of myocardial innervation imaging using Iodine-123-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in evaluating the effectiveness of pharmacological treatments in patients with heart failure: an overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(1):56-68.
31. Cohen-Solal A, Esanu Y, Logeart D, Pessione F, Dubois C, Dreyfus G, et al. Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure: relationship with peak oxygen uptake and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):759-66.
32. Rocha Messias L, de Queiroz Carreira MÂ, Ribeiro de Miranda SM, Cunha de Azevedo J, Ambrósio Gava I, Campos Rodrigues R, et al. Relationship between cardiac adrenergic image and exercise testing in heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(5):370-5.
33. Dixon LJ, Morgan DR, Hughes SM, McGrath LT, El-Sherbeeney NA, Plumb RD, et al. Functional consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling in congestive cardiac failure. *Circulation*. 2003;107(13):1725-8.
34. Shazia SM, Badam KM, Deore DN. Assessment of aerobic capacity in overweight young females: a cross-sectional study. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(1):18-20.
35. Marcus JA, Pothineni A, Marcus CZ, Bizognano JD. The role of obesity and obstructive sleep apnea in the pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(1):411-8.
36. Miranda SM, Mesquita ET, Dohmann HF, Azevedo JC, Barbirato GB, Freire Fde L, et al. Effects of short-term carvedilol on the cardiac sympathetic activity assessed by 123I-MIBG scintigraphy. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(3):328-32.