

Efeito do Tipo Betabloqueador na Oxidação de Substratos durante HIIE em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Dados Piloto

Beta-Blocker Type Effect on Substrate Oxidation during HIIE in Heart Failure Patients: Pilot Data

Paula Aver Bretanha Ribeiro,^{1,2,3} Eve Normandin,^{1,2,4} Philippe Meyer,⁵ Martin Juneau,^{1,2} Michel White,^{1,2} Anil Nigam,^{1,2} Mathieu Gayda^{1,2}

Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Centre (ÉPIC), Montreal Heart Institute,¹ Montreal, Quebec – Canadá

Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Montreal,² Montreal, Quebec – Canadá

Hospital de Clínicas do Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS),³ Porto Alegre, RS – Brasil

Faculty of Physical Education and Sports, University of Sherbrooke,⁴ Sherbrooke, Quebec – Canadá

Division of Cardiology, University Hospital, Faculty of Medicine, University of Geneva,⁵ Genebra – Suíça

Resumo

Os dados sobre efeito do tipo de betabloqueador de terceira e segunda geração na oxidação do substrato, especialmente durante exercícios de alta intensidade, são escassos.

O objetivo do estudo é explorar as diferenças de tratamentos com betabloqueadores (betabloqueadores vasodilatadores vs. não-vasodilatadores) na oxidação de substratos durante exercícios intermitentes de alta intensidade (HIIE) na insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (ICFÉR).

Dezoito pacientes do sexo masculino com ICC (58,8 ± 9 anos), 8 em uso de betabloqueadores β1 específicos + bloqueador α-1 e 10 utilizando betabloqueadores β1 não-específicos, foram aleatoriamente designados para 4 diferentes HIIE, em um desenho cruzado. Os 4 protocolos foram: 30 segundos (A e B) ou 90 segundos (C e D) a 100% da potência de pico de saída (PPO), com recuperação passiva (A e C) ou ativa (50% de PPO; B e D). O gasto energético (GE; kcal/min), a ingestão de carboidratos quantitativos (CHO) e oxidação lipídica (g/min) e qualitativa (%) foram calculados. Anova de dois fatores e teste post-hoc de Bonferroni foram usados (p-valor ≤ 0,05) para comparar a oxidação de CHO e lipídios em repouso e aos 10 minutos.

O tempo total de exercício ou GE não mostraram diferenças de acordo com o uso de betabloqueadores. O tipo de betabloqueador mostrou impacto em CHO (%) e lipídios (g/min e %) para repouso e aos 10 min, mas a contribuição absoluta de CHO (g/min) foi diferente apenas aos 10 minutos (Interação p = 0,029). Foram encontradas maiores oxidações de CHO com betabloqueadores vasodilatadores quando comparados com os não-vasodilatadores.

De acordo com nossos dados piloto, há um efeito do tipo do betabloqueador na oxidação do substrato durante o HIIE,

mas nenhuma influência no GE ou no tempo total de exercício nos pacientes com ICFÉR.

Introdução

Para reduzir a ativação do sistema nervoso simpático e melhorar a contratilidade do miocárdio, a morbidade e a mortalidade, a maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) está sob uso de betabloqueadores.¹ Além de todos os benefícios, há algumas evidências mostrando controle glicêmico reduzido, ganho de peso, inibição da secreção da insulina e resistência à mesma e dislipidemia nos estados de repouso em pacientes recebendo betabloqueadores.^{2,3} Além disso, foi demonstrado que o uso de betabloqueadores poderia remodelar o uso do substrato durante o exercício contínuo de intensidade moderada.⁴

A terceira geração de betabloqueadores, descritos como β-bloqueadores vasodilatadores (ou seja, β não seletivo + bloqueador α-1), parece ter um efeito benéfico em comparação com os anteriores (β -seletivo). Devido à sua falta de efeito sobre os receptores α1-adrenérgicos, os betabloqueadores não-vasodilatadores podem induzir vasoconstrição, reduzindo o fluxo sanguíneo e a captação da glicose a nível muscular.^{2,3} Mas quando comparações entre o Carvedilol e o Metoprolol foram feitas em relação à NYHA, nenhuma alteração foi encontrada.⁵ No entanto, não há evidências de comparação do tipo de betabloqueador durante o exercício, especialmente durante exercícios de alta intensidade (por exemplo, vasodilatadores vs. não-vasodilatadores).

Em relação à intensidade do exercício, há um uso crescente de programas de treinamento intermitente de alta intensidade em locais de reabilitação cardíaca. Há evidências suficientes sobre os benefícios superiores desta modalidade para o consumo máximo de oxigênio (VO₂max) e qualidade de vida quando comparado ao treinamento contínuo moderado.⁶ Entretanto, ainda não há evidências sobre diferentes prescrições de exercícios intermitentes de alta intensidade (HIIE, do inglês *high-intensity interval exercise*) em termos de intensidade ideal, duração dos treinos, tempo e tipo de recuperação (passiva ou ativa).⁷ Além disso, não existem evidências suficientes sobre a utilização do substrato no contexto de reabilitação cardíaca, especialmente no que diz respeito ao uso de medicação.^{4,8} Acreditamos que betabloqueadores vasodilatadores podem influenciar especialmente a oxidação de carboidratos (CHO), e isso pode refletir no tempo total da sessão de exercício.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Antagonistas Adrenérgicos Beta; Volume Sistólico; Oxidação Química; Exercício.

Correspondência: Paula Aver Bretanha Ribeiro •

Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Centre (ÉPIC), 5055 St Zotique East, Montreal, H1T1N6, Quebec – Canadá

E-mail: paulaabribeiro@gmail.com

Artigo recebido 27/01/2018, revisado em 26/04/2018, aceito em 15/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20190039

Comunicação Breve

Portanto, para este estudo, comparamos a oxidação do substrato, gasto energético (GE) e tempo total de exercício dos protocolos de HIIE realizados por pacientes com ICC com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida (ICFEr), recebendo dois tipos diferentes de betabloqueadores (vasodilatador *versus* não-vasodilatador).

Métodos

Participantes

Vinte pacientes estáveis com ICFEr foram recrutados do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração de Montreal. Este é um subestudo; os critérios de inclusão e critérios de exclusão foram detalhados em publicação anterior,⁷ e as informações clínicas foram obtidas de prontuários médicos. O estudo foi realizado em um desenho cruzado, e todos os pacientes participaram das mesmas sessões de exercício em ordem aleatória (gerada por randomizer.org), sendo cada sessão separada por um intervalo de uma semana (5 semanas para o protocolo completo). Nenhuma mudança na medicação foi feita durante as avaliações. O protocolo foi aceito pelo Comitê de Ética do *Montreal Heart Institute* (08-1023), todos os procedimentos estavam de acordo com a Declaração de Helsinque e consentimento livre e informado por escrito foi obtido de todos os pacientes.

Teste de esforço cardiopulmonar máximo

O teste de esforço cardiopulmonar máximo foi realizado de acordo com metodologia publicada anteriormente.⁷⁻⁹ Em suma, o protocolo de exercício máximo foi realizado em um cicloergômetro (Ergoline 800S, Bitz, Alemanha), e a velocidade foi estabelecida em 60 rpm e a potência aumentada em 10 W a cada minuto até a exaustão. As variáveis de trocas gasosas foram medidas respiração a respiração durante o teste e, em seguida, obtida a média a cada 15s. A potência de pico de saída (PPO, do inglês *peak power output*) foi definida quando a potência de saída atingiu o último estágio totalmente concluído. A atividade eletrocardiográfica foi monitorada continuamente por meio de um ECG de 8 derivações (Marquette, Missouri, USA).

Sessões de HIIE

As sessões de exercício foram baseadas em metodologia publicada anteriormente em pacientes com ICFEr.⁷ Os protocolos HIIE foram todos prescritos a 100% de PPO, com base no teste de exercício cardiopulmonar (CPET) e diferiram na duração do intervalo (30 segundos para os protocolos A e B *versus* 90 segundos para os protocolos C e D) e tipo de recuperação (recuperação ativa a 50% de PPO para os protocolos B e D *versus* recuperação passiva [0% de PPO] para os protocolos A e C). O tempo de exercício e recuperação foram projetados como uma proporção de 1:1. Cada paciente se exercitou por um tempo máximo de 30 min ou até a exaustão devido a fadiga, dispneia, tontura ou incapacidade de manter a cadência do pedal a 60 rpm.⁷

Oxidação de substrato e cálculo de gasto energético

O GE foi calculado utilizando a equação de Weir.¹⁰ A oxidação do substrato (CHO e lípides) foi calculada a partir

das trocas gasosas utilizando a equação de Frayn¹¹ (em g/min) e com valores da taxa de troca respiratória (em %) utilizando uma tabela de quociente respiratório não-proteico.¹²

Análise estatística

Os resultados são expressos como média \pm DP para características clínicas e descritos como n (%) para o tratamento com betabloqueador (Tabela 1). Esta é uma análise exploratória de nossos estudos anteriores,⁷⁻⁹ e todas as sessões de HIIE que duraram mais de 10 min foram incluídas. Os substratos foram comparados em dois momentos: repouso e ao final de 10 min, com ambas as medidas médias de 3 min. O GE total (Kcal/min), oxidação de CHO e lípides, em g/min e contribuição total (%), foram comparados durante os protocolos HIIE utilizando ANOVA de dois fatores para os fatores tipo de betabloqueador e tempo. O teste post-hoc de Bonferroni com um valor de $p \leq 0,05$ foi utilizado. O teste *t* de Student foi utilizado para comparar o GE e o tempo total de exercício entre os tipos de betabloqueador. Todas as análises foram realizadas utilizando os softwares IBM SPSS Statistics, versão 21 e Statview.

Resultados

As características dos pacientes são descritas na Tabela 1. Dois pacientes foram excluídos desta análise porque não atingiram o mínimo de 10 minutos de exercício. Ambos os grupos foram similares para características clínicas, exceto para pressões arteriais sistólica e diastólica. O tempo de exercício total não foi diferente entre os tipos de betabloqueadores (grupo não vasodilatador = 1377 ± 505 s; grupo vasodilatador = 1371 ± 503 s; $p = 0,962$). Também não foram encontradas diferenças entre grupos para o GE (p grupo = $0,203$ e p tempo < $0,000,1$ e interação = $0,867$). Diferenças em CHO (mg/min * Kg⁻¹ e %; $p = 0,012$ e $p = 0,0006$) e lípides (mg/min * Kg⁻¹ e %; $p = 0,0017$ e $p = 0,0083$) foram encontradas na análise de grupo e tempo, e a interação foi encontrada apenas para CHO (mg/min * Kg⁻¹; $p = 0,03$) (Figura 1).

Discussão

Nossos resultados mostraram um efeito diferente na oxidação do substrato, dependendo do tipo de geração de betabloqueador. Acreditamos que a decisão do uso de betabloqueador pode beneficiar a oxidação do substrato durante o exercício e pode ser escolhida de acordo com a necessidade do paciente. Devido ao seu efeito sobre os receptores alfa 1-adrenérgicos, os betabloqueadores vasodilatadores, como o Carvedilol, poderiam beneficiar a oxidação do CHO, como mostrado em nossos resultados em valores absolutos e relativos, em comparação com os betabloqueadores não vasodilatadores. Como esses agentes bloqueadores podem ter um efeito diferente nos sistemas circulatório e respiratório, anteriormente eles eram conhecidos anteriormente por potencialmente reduzirem a capacidade de exercício em pacientes com insuficiência cardíaca.¹³ Evidências recentes mostram alguma melhora; com uma combinação diferente de fármacos, betabloqueadores vasodilatadores demonstraram efeito positivo aumentando a sensibilidade à insulina em comparação com os não-vasodilatadores¹⁴ e provavelmente remodelando a oxidação do substrato.

Tabela 1 – Características clínicas basais de acordo com o tipo de classe do betabloqueador

Variáveis Clínicas	Classe de betabloqueador	
	Não-vasodilatador n = 10	Vasodilatador n = 8
Idade (anos)	59,3 ± 9,8	58,0 ± 8,5
IMC (kg/m ²)	30,0 ± 4,0	28,0 ± 3,7
FEVE (%)	29 ± 7	27 ± 6
PAS (mmHg)	129 ± 20	108 ± 17*
PAD (mmHg)	75 ± 10	61 ± 15*
Classe funcional NYHA		
I	1 (10%)	4 (50%)
II	9 (90%)	3 (37,5%)
III	0	1 (12,5%)
Etiologia da insuficiência cardíaca		
Doença cardíaca isquêmica	6 (60%)	4 (50%)
Cardiomiopatia dilatada idiopática	4 (40%)	4 (50%)
Histórico médico		
Diabetes mellitus	1 (10%)	3 (37,5%)
Hipertensão	6 (60%)	4 (50%)
Medicamentos		
Inibidores de ECA ou BRAS	10 (100%)	8 (100%)
Digoxina	2 (20%)	4 (50%)
Furosemida	8 (80%)	6 (75%)
Espironolactona	4 (40%)	4 (50%)
Dispositivos		
CDI	7 (70%)	6 (75%)
TRC	1 (10%)	3(37,5%)
Variáveis do exercício máximo		
Potência do pico de saída (Watts)	108 ± 33	110 ± 31
VO _{2pico} (L/min)	1598 ± 507	1478 ± 422
VO _{2pico} (% previsto)	63 ± 13	59 ± 12
VO _{2pico} (mL/min/kg)	17,3 ± 4,6	18,3 ± 4,6

Os valores são apresentados como médias ± DP ou números de pacientes (porcentagens). IMC: índice de massa corporal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; ECA: enzima conversora da angiotensina; BRAS: Bloqueadores do receptor da angiotensina II; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; VO₂: consumo de oxigênio; VO_{2pico}: pico de consumo de oxigênio. * p < 0,05.

De acordo com a literatura, o HIIE requer maior demanda energética do sistema muscular¹⁵ e, portanto, deve ser acompanhado por maior oxidação de CHO. O uso crescente de HIIE em um contexto clínico é devido à sua superioridade em comparação com o treinamento físico contínuo para melhorar o VO_{2pico}, com efeitos similares na função ventricular esquerda, segurança e aderência ao exercício.^{6,16} Em nosso trabalho anterior,⁹ mostramos diferenças na oxidação de substratos entre os protocolos de HIIE, e as variâncias individuais nos levaram a explorar as potenciais diferenças no metabolismo muscular que poderiam estar relacionadas ao uso de betabloqueadores. Além disso, ainda há poucos dados disponíveis sobre a oxidação de substrato e o efeito de agentes farmacológicos

em pacientes com insuficiência cardíaca,³ especialmente durante o exercício de alta intensidade, por isso acreditamos que estamos fornecendo dados iniciais interessantes a fim de aumentar o interesse sobre o assunto.

A principal limitação do nosso estudo é o tamanho da amostra, mas acreditamos que o mesmo é apropriado para um estudo piloto, com o objetivo de encorajar uma investigação mais aprofundada. Além disso, devido à falta de um grupo placebo, não podemos investigar o efeito real do betabloqueador na oxidação do substrato, mas sim diferenças entre diferentes regimes de tratamento. Como mais de 90% dos nossos pacientes com ICFe recebem algum tipo de medicação betabloqueadora, não consideramos a possibilidade de suspender ou alterar a medicação dos pacientes.

Comunicação Breve

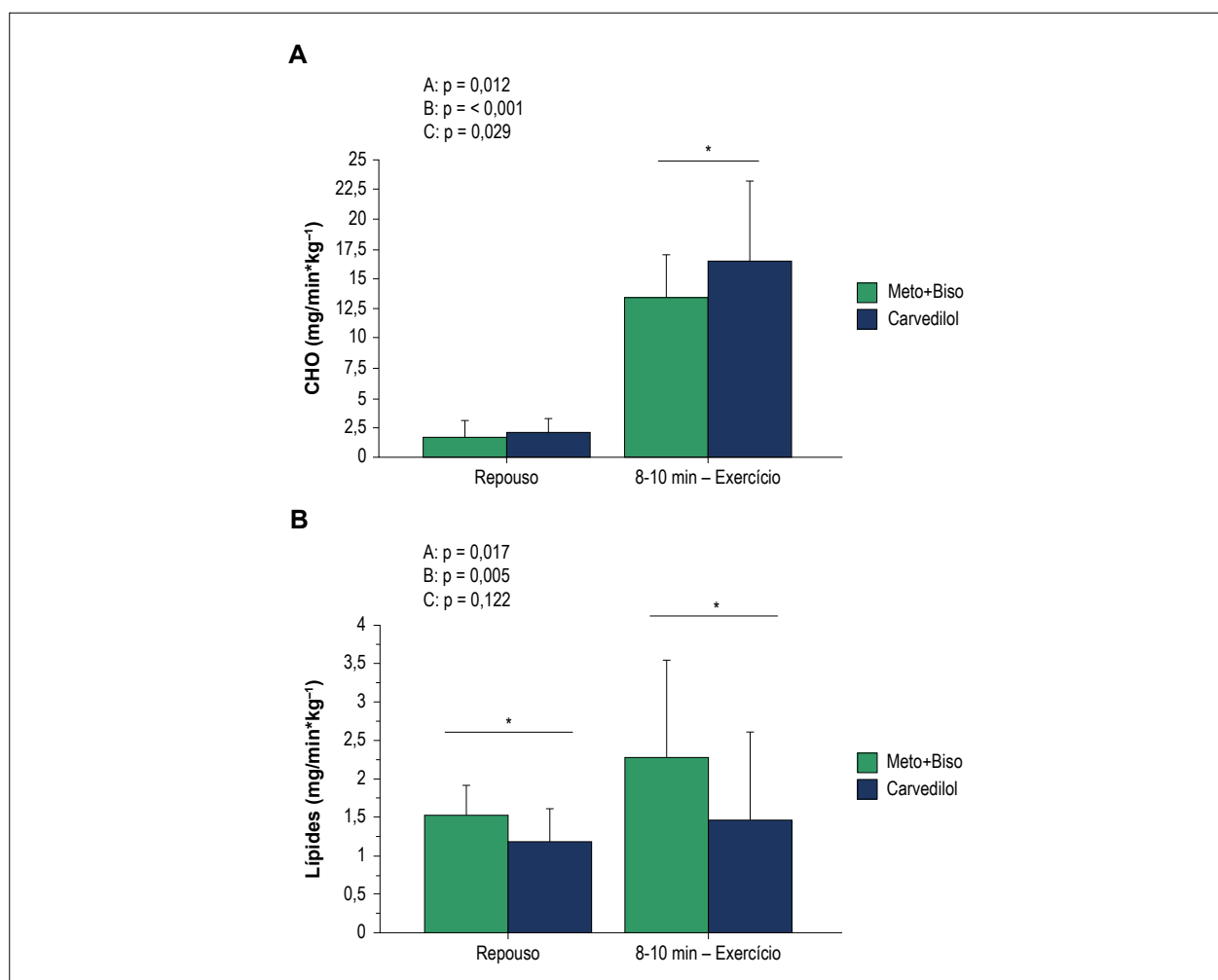


Figura 1 – A) Oxidação de carboidratos por grupo, em repouso e com 8-10 minutos de exercício intermitente de alta intensidade. **B)** Oxidação de lípidos por grupos, em repouso e com 8-10 minutos de exercício intermitente de alta intensidade. *p < 0,05 para os grupos; ** p < 0,05 ou efeito do tempo. Resultados ANOVA: A: grupo; B: tempo; C: interação.

Conclusão

Em suma, de acordo com nossos dados piloto, o Carvedilol parece facilitar a oxidação de CHO durante HIIE e deve ser considerado, quando possível, para pacientes em programas de exercícios de alta intensidade. No entanto, como o uso de diferentes agentes betabloqueadores (por exemplo: vasodilatadores) pode afetar o metabolismo muscular durante diversos programas de treinamento de exercícios agudos e crônicos nesses pacientes é um assunto que precisa ser melhor explorado.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação EPIC e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - Brasil) pelo apoio financeiro.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ribeiro PAB, Juneau M, White M, Nigam A, Gayda M; obtenção de dados: Normandin E,

Meyer P; análise e interpretação dos dados: Ribeiro PAB, Normandin E, Meyer P, White M, Nigam A, Gayda M; análise estatística: Ribeiro PAB; obtenção de financiamento: Ribeiro PAB, Juneau M, Gayda M; redação do manuscrito: Ribeiro PAB, Gayda M; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ribeiro PAB, Normandin E, Meyer P, Juneau M, White M, Nigam A, Gayda M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela ÉPIC Fondation, the Montreal Heart Institute Foundation e CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de estágio de Pós-doutorado de Paula Aver Bretanha Ribeiro pela Université de Montreal.

Referências

1. Naegele M, Flammer AJ, Enseleit F, Ruschitzka F. Medical therapy of heart failure with reduced ejection fraction: current evidence and new developments. *Swiss Med Wkly*. 2016 Mar;146:w14295.
2. Ladage D, Schwinger RH, Brixius K. Cardio-selective beta-blocker: pharmacological evidence and their influence on exercise capacity. *Cardiovasc Ther*. 2013;31(2):76-83.
3. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(3):615-29.
4. Smith J, Ferland A, Methot J, Brassard P, Lacroix S, Poirier P, et al. The beta-1 adrenergic antagonist, atenolol, decreases acylation stimulating protein, exercise capacity and plasma free fatty acids in men with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(6):495-502.
5. Blanchet M, Ducharme A, Racine N, Rouleau JL, Tardif JC, Juneau M, et al. Effects of cold exposure on submaximal exercise performance and adrenergic activation in patients with congestive heart failure and the effects of beta-adrenergic blockade (carvedilol or metoprolol). *Am J Cardiol*. 2003;92(5):548-53.
6. Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2013;1(6):514-22.
7. Meyer P, Normandin E, Gayda M, Billon G, Guiraud T, Bosquet L, et al. High-intensity interval exercise in chronic heart failure: protocol optimization. *J Card Fail*. 2012;18(2):126-33.
8. Kraal JJ, Sartor F, Papini G, Stut W, Peek N, Kemps HM, et al. Energy expenditure estimation in beta-blocker-medicated cardiac patients by combining heart rate and body movement data. *Eur Prev Cardiol*. 2016;23(16):1734-42.
9. Ribeiro PA, Normandin E, Meyer P, Juneau M, Nigam A, Gayda M. Comparison of carbohydrate and lipid oxidation during different high-intensity interval exercise in patients with chronic heart failure. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017;96(1):50-4.
10. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. 1949. *Nutrition*. 1990;6(3):213-21.
11. Frayn KN. Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(2):628-34.
12. Peronnet F, Massicotte D. Table of nonprotein respiratory quotient: an update. *Can J Sport Sci* 1991;16(1):23-9.
13. Beauvais F. [Physical training with beta-blockers in chronic heart failure]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2010;59(4):229-33.
14. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens*. 1996;14(4):489-94.
15. Gayda M, Normandin E, Meyer P, Juneau M, Nigam A. Comparison of carbohydrate and lipid oxidation during continuous and intermittent exercise in patients with chronic heart failure. *Can J Cardiol*. 2013;29(8):990-2.
16. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1466-9.

