



## **10º Simposio de Ensino de Graduação**

# **INFLUÊNCIA DA TERAPIA BETABLOQUEADORA SOBRE A MODULAÇÃO AUTÔNOMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA**

### **Autor(es)**

---

CAMILA PICONI MENDES

### **Co-Autor(es)**

---

MARLENE APARECIDA MORENO

### **Orientador(es)**

---

DANIELA FALEIROS BERTELLI MERINO

## **1. Introdução**

---

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome de mau prognóstico, caracterizada por dispneia e intolerância ao exercício, em consequência de um débito cardíaco insuficiente para suprir as necessidades metabólicas do organismo, sendo o resultado final da grande maioria das cardiopatias (CORRÊA et al., 2008).

Parte do controle do sistema cardiovascular é realizado pelo sistema nervoso autônomo (SNA), as terminações nervosas simpáticas inervam todo o miocárdio, enquanto que as parassimpáticas inervam o nodo sinusal, miocárdio atrial e nodo atrioventricular. Este controle neural está intrinsecamente ligado à frequência cardíaca (FC) (AUBERT et al., 2003). A partir de informações aferentes, respostas das vias simpáticas e parassimpáticas modificam a FC conforme a necessidade do organismo (AUBERT et al., 2003; RAJENDRA ACHARYA et al., 2006).

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) são alterações ocorridas no coração, as quais indicam a habilidade do mesmo em responder a estímulos múltiplos, fisiológicos e ambientais (AUBERT et al., 2003; RAJENDRA ACHARYA et al., 2006). A avaliação da VFC significa analisar a influência do tônus autonômico sobre o controle da atividade cardíaca. Estudos demonstraram que a VFC é um marcador prognóstico da mortalidade de pacientes com IC (Task Force, 1996; SANDEREOK; BRODIE, 2006). A VFC pode ser determinada a partir da análise dos intervalos RR (iR-R), que são as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, utilizando o domínio do tempo e da frequência (SANTOS et al., 2011).

Atualmente o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) baseia-se na utilização de betabloqueadores, com o objetivo de melhorar os sintomas e reduzir hospitalizações e o risco de morte destes pacientes (NYHA, 1994). Os betabloqueadores adrenérgicos constituem uma classe de medicamentos o qual tem ação de bloquear os receptores beta-adrenérgicos. O uso do betabloqueador, juntamente com diuréticos e inibidor da enzima conversora da angiotensina, induz a melhora dos sintomas, da classe funcional, bem como da função ventricular (ALBANESI FILHO, 1998).

## **2. Objetivos**

---

Avaliar a influência da terapia betabloqueadora sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca de pacientes hospitalizados

com insuficiência cardíaca congestiva.

### 3. Desenvolvimento

---

Foram estudados 21 pacientes com ICC internados nas enfermarias do Hospital dos Fornecedoros de Cana de Piracicaba, de ambos os gêneros, com idade média  $66,90 \pm 17,22$  anos, os quais foram divididos em dois grupos, um grupo de pacientes tratados com betabloqueadores e um grupo de pacientes que não utilizam o medicamento (Tabela 1). Foram selecionados os pacientes com patologia documentada nos últimos seis meses, com ecocardiograma, classificação funcional da doença de I a IV, segundo New York Heart Association, não tabagistas, não etilistas e que não apresentem doença pulmonar obstrutiva crônica, angina instável ao repouso ou história de infarto do miocárdio nos últimos seis meses.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Metodista de Piracicaba sob parecer nº 96/11.

Cada voluntário foi convidado verbalmente pelo avaliador e assinou um termo de consentimento livre e esclarecido.

Todos os voluntários foram avaliados no período matutino a fim de evitar diferentes respostas fisiológicas referentes ao ciclo circadiano. Primeiramente foi realizada a anamnese, a fim de colher os dados necessários para a pesquisa. Em seguida, fez-se antissepsia da pele com algodão e álcool, na região de colocação da cinta com transmissor codificado. Durante a coleta, os voluntários foram orientados a não falar, não realizar movimentos bruscos e não dormir.

Para a captação da FC e dos iR-R, foi utilizado um cardiofrequencímetro Polar® modelo RS800CX (Polar Electro Co.Ltda. Kempele, Oulu, Finland). Após a colocação do cardiofrequencímetro, os pacientes foram mantidos por aproximadamente 10 minutos em repouso na posição supina, para que a FC atingisse valores basais. Foi então realizada a coleta durante 15 minutos na posição supina.

Em seguida, o banco de dados foi exportado como texto e os sinais da FC processados para calcular a VFC usando o software Kubios HRV Analysis software (MATLAB, version 2 beta, Kuopio, Finland), o qual calculou os valores da VFC com base em iR-R. A análise dos dados foi realizada utilizando-se modelos lineares, no domínio do tempo (DT) e da frequência (DF). Pelo DT, utilizou-se a análise baseada na comparação dos intervalos de tempo entre os ciclos adjacentes, a raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os intervalos RR (RMSSD). No domínio da frequência utilizou-se a análise espectral pelo modelo auto regressivo, as bandas de baixa (BF) e alta frequência (AF) e a razão BF/AF (MARÃES, 2010).

Para a análise dos dados referente à idade e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foram utilizados testes estatísticos descritivos com média e desvio padrão. Para a comparação entre os grupos dos dados referentes à AF, BF, razão BF/AF e RMSSD foi utilizado o teste t de Student. Foi adotado um nível de significância de 5%.

### 4. Resultado e Discussão

---

Com relação às características dos pacientes, bem como a FEVE não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando comparados os dois grupos (Tabela 1).

A Tabela 2 mostra a análise no domínio do tempo pelo índice RMSSD. Os resultados obtidos mostram diferença significativa quando comparados os dois grupos, evidenciando predomínio parassimpático do grupo que realizava a terapia betabloqueadora.

Quando comparados os dois grupos pela análise no domínio da frequência, foram observadas diferenças significativas em todas as variáveis estudadas (Tabela 3), mostrando que o grupo de pacientes que não faziam uso de betabloqueador apresentava predomínio simpático, enquanto o outro grupo apresentava predomínio parassimpático.

No presente estudo, a análise da VFC mostrou diferença significativa entre os dois grupos estudados. O grupo de pacientes com ICC que não faziam uso de betabloqueadores em seu tratamento apresentou predomínio da atividade simpática do SNA, ao contrário do grupo de pacientes que faziam uso de betabloqueador apresentou predomínio da atividade parassimpática, sendo esse resultado observado tanto pela análise realizada no domínio do tempo, quanto no domínio da frequência.

Estudo aponta que os pacientes com ICC apresentam precocemente um aumento da atividade simpática cardíaca enquanto que a atividade parassimpática apresenta-se reduzida (BATLOUNI; ALBUQUERQUE, 2000). Esta hiperatividade simpática é uma das principais causas de declínio progressivo na função miocárdica e de um prognóstico ruim e desfavorável (BRISTOW, 1984; COHN, 1984). Um ensaio clínico realizado com a utilização dos betabloqueadores nos pacientes com ICC demonstrou resposta positiva e efeitos benéficos aos pacientes, melhorando os sintomas, a classe funcional e função ventricular (FIRMIDA; MESQUITA, 2001).

Sabe-se que os betabloqueadores reajustam a sensibilidade dos barorreceptores, aumentam o tono parassimpático, reduzindo assim a taquicardia, induzindo efeitos antiarrítmicos e melhora da reserva energética do coração (HJALMARSON et al., 1997), o que possivelmente justifica os resultados encontrados na presente investigação, na qual foi observado um predomínio parassimpático nos pacientes do grupo que utilizavam betabloqueadores.

Chizzola, et al em 1998 verificaram o efeito do carvedilol na função neuronal em 30 pacientes com ICC classe funcional II/III, e concluíram que o tratamento com este fármaco está associado a alterações na função neuronal adrenérgica. Segundo Stafylas (2008), o tratamento com betabloqueadores reduz o número de internações destes pacientes, bem como eventos de mortalidade.

Apesar do resultado encontrado referente ao predomínio parassimpático dos pacientes do grupo betabloqueados, o presente estudo

mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes estudados no que se refere à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Podemos atribuir tal fato à possibilidade dos pacientes do grupo sem betabloqueador apresentarem um tipo, não incomum, de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal ou preservada (ROSCANI et al., 2010). A IC com fração de ejeção normal (ICFEN) é uma síndrome complexa que vem sendo estudada, desde a última década. É causada por disfunção ventricular diastólica evidenciada por métodos complementares, como estudo hemodinâmico ou ecocardiograma. Acomete preferencialmente indivíduos idosos e que apresentam comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência coronariana e obesidade (ROSCANI et al., 2010). Dentre os pacientes com ICC, a prevalência de ICFEN varia amplamente nos diferentes estudos, de 40%-71%, com média de 56% (VASAN et al., 1999). Essa variação se deve, provavelmente, à definição adotada para o termo “função sistólica preservada” e às características da população estudada, como idade, raça e prevalência de sexo feminino.

No estudo de Kirkpatrick (2007), a função sistólica foi considerada preservada e a fração de ejeção  $\geq 0,50$ , o que correspondeu a 24% dos pacientes. Já no estudo de Paulus (2007) a fração de ejeção  $\geq 0,45$  foi considerada preservada e correspondeu a 38% dos pacientes. No presente estudo pudemos encontrar uma fração de ejeção média de  $0,56 \pm 0,08$  no grupo sem betabloqueador e  $0,48 \pm 0,17$  no grupo com betabloqueador.

Zile e Brutsaert (2002) descreveram que a prevalência da ICFEN está diretamente associada à população idosa, bem como, a predominância no sexo feminino (MOUTINHO et al., 2008), o que é concordante com os resultados encontrados no presente estudo referentes a faixa etária dos pacientes avaliados.

Para o tratamento da ICFEN sugere-se a utilização de betabloqueadores, diuréticos, digitais, estatinas, inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina no tratamento da ICFEN e a terapia com betabloqueadores deve se iniciar com doses baixas e, gradativamente ser aumentada até alcançar a dose máxima recomendada (LESTER et al., 2008).

Além disso, sabe-se que o medicamento preserva estrutura miocárdica e reduz a taxa de mortalidade (STALYLAS; SARAFIDIS, 2008). Sendo assim, podemos dizer que o grupo de pacientes que utiliza o betabloqueador está menos propenso a sofrer alterações cardíacas importantes devido a diminuição de efeitos deletérios pelo aumento do tono parassimpático produzido pelo medicamento.

## 5. Considerações Finais

---

Pode-se concluir que o grupo de pacientes tratados com betabloqueadores apresentou predomínio do tono parassimpático, bem como diferença significativa quando comparado ao grupo de pacientes que não utilizavam o medicamento. Os resultados ainda sugerem que os pacientes estudados possam ter ICC com fração de ejeção preservada.

## Referências Bibliográficas

---

ALBANESI FILHO F. Insuficiência Cardíaca no Brasil. *Arq Bras Cardiol.* v.71,p.561-2,1998.

AUBERT AE, SEPS B, BECKERS F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med.* v.33,n.12,p.889-919,2003.

BATLOUNI M, ALBUQUERQUE DC. Bloqueadores beta-adrenérgicos na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* v.74,n.4,p.339-49,2000.

BRISTOW MR. The adrenergic nervous system in heart failure. *N Engl J Med.* v.311,p.850-1,1984.

CHIZZOLA PR, MARINHO NVS, MORAES RF, et al. The beneficial effects of carvedilol on heart failure is associated to changes in adrenergic neurohormonal functional. Preliminary results of a randomized double-blind study (Caribe Study). *Circulation.* v.98(Suppl I),p.I-365,1998.

CORREA L.M.A, SANTOS T.S.N.P, MOURA T.H, NEGRÃO C.E. Alterações autonômicas na Insuficiência Cardíaca: benefícios do exercício físico. *Rev. SOCERJ.* v.21,n.2,p.106-111,2008

COHN JN, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patient with chronic heart failure. *N Engl J Med.* v.311, p.819-23, 1984.

---

HJALMARSON A, KNEIDER M, WAAGSTEIN E. The role of b-blockers in left ventricular dysfunction and heart failure. *Drugs*. v.54,p.501-10,1997.

KIRKPATRICK JN, VANNAN MA, NARULA J, LANG RM. Echocardiography in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. v.50,p.381-96, 2007.

LESTER SJ, TAJIK AJ, NISHIMURA RA, et al. Unlocking the mysteries of diastolic function deciphering the Rosetta stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol*. v.51,p.679-89,2008.

MARÃES, V.R.F.S. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. *Rev Andal Med Deporte*. v.03,p.33-42,2010.

MOUTINHO MA, COLUCCI FA, ALCOFORADO V, TAVARES LR, RACHID MB, ROSA ML, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and systolic dysfunction in the community. *Arq Bras Cardiol*. v.90,p.132-7, 2008.

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*. v.28,p.2539-50, 2007.

RAJENDRA ACHARYA U, PAUL JOSEPH K, KANNATHAL N, LIM CM, SURI JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput*. v.44,n.12,p.1031-51,2006.

ROSCANI M.G, MATSUBARA L.S, MATSUBARA, B.B. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal. *Arq Bras Cardiol*. v.94,n.5,p.694-702,2010.

SANDEREOK G.R, BRODIE D.A. The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. v.29,n.8,p.892-904,2006.

SANTOS N., OLIVEIRA M., SILVA N., CUNHA P.S., FELICIANO J., TOSTE A., SANTOS S., FERREIRA R. Utilidade da monitorização da variabilidade da frequência cardíaca na detecção precoce da descompensação da Insuficiência Cardíaca. *Rev. Port. Cardiol*. v.30,n.05,p.559-563,2011.

STAFYLAS PC, SARAFIDIS PA. Carvedilol in hypertension treatment. *Vas Health Risk Mannag*. v.4,n.1,p.23-30,2008.

Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. v.93,p.1043-65,1996.

The criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9 ed. Boston: Little Brown & Co; 1994.

VASAN RS, LARSON MG, BENJAMIN EJ, EVANS JC, REISS C, LEVY D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. v.33,p.1948-55,1999.

II Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq.Bras. Cardiol*. v.79,n.IV, 2002.

Anexos

Tabela 1: Características dos pacientes

Variáveis	Grupo sem beta (n=10)	Grupo com beta (n=11)
Idade (anos)	70,50 ± 13,53	63,63 ± 20,09
Gênero	masc = 5 / fem = 5	masc = 8 / fem = 3
FEVE	0,56 ± 0,08	0,48 ± 0,17
Classe Funcional		
I	1	1
II	1	1
III	5	4
IV	3	5

Beta = Betabloqueador

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Tabela 3: Valores das bandas de AF, BF e BF/AF, pela análise do domínio da frequência, dos grupos estudados.

	Sem betabloqueador (n=10)	Com betabloqueador (n=11)	p
BF (un)	56,3 ± 20,2	35,5 ± 12,9	0,01*
AF (un)	43,6 ± 20,2	64,4 ± 12,9	0,01*
BF/AF	2,3 ± 2,6	0,6 ± 0,4	0,04*

BF= Baixa frequência; AF= alta frequência; BF/AF = razão.

Tabela 2: Valores do índice RMSSD, pela análise no domínio do tempo, dos grupos estudados.

	Sem betabloqueador (n=10)	Com betabloqueador (n=11)	p
RMSSD	32,57 ± 40,99	79,61 ± 51,36	0,03*

RMSSD = raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os intervalos RR