

Ativação Adrenérgica Alterada se Associa à Recuperação Anormal da Frequência Cardíaca?

Is Abnormal Adrenergic Activation Associated with Abnormal Heart Rate Recovery?

Leandro Rocha Messias¹, Maria Angela M. de Queiroz Carreira¹, Sandra Marina Miranda¹, Jader Cunha de Azevedo^{1,2}, Isabela Ambrósio Gava¹, Ronaldo Campos Rodrigues¹, Elisabeth Maróstica¹, Claudio Tinoco Mesquita¹
Universidade Federal Fluminense¹, Niterói, RJ; Hospital Procardíaco², Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Frequência Cardíaca de Recuperação (RFC) reflete a capacidade do sistema cardiovascular de reverter a supressão vagal ocasionada pelo exercício. A cintilografia com metaiodobenzilguanidina (I^{123} MIBG) avalia a inervação e ativação adrenérgica cardíaca. A associação entre esses dois métodos não está bem esclarecida.

Objetivo: Avaliar associação entre RFC e Taxa de “Washout” (WO) de I^{123} MIBG em pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC).

Métodos: Vinte e cinco pacientes com fração de ejeção $\leq 45\%$ realizaram teste ergométrico, sendo analisada a variação da RFC do 1º ao 8º minuto pós-esforço. Submetidos a I^{123} MIBG foram separados em grupos pela WO: G1) $< 27\%$ e G2) $\geq 27\%$. Para análise estatística, foi utilizado teste U de Mann Whitney e o coeficiente de correlação de Spearman.

Resultados: G2 demonstrou uma variação mais lenta da RFC: 1º minuto: G1: 21,5 (16,12 – 26,87) vs G2: 11,00 (8,5 – 13,5) bpm, $p = 0,001$; 2º minuto: G1: 34 (29 – 39) vs G2: 20 (14 – 26) bpm, $p = 0,001$; 3º minuto: G1: 46 (37,8 – 54,1) vs G2: 30 (22 – 38) bpm, $p = 0,005$; 5º minuto: G1: 51,5 (42 – 61) vs G2: 39 (31,5 – 46,5) bpm, $p = 0,013$; e no 8º minuto: G1: 54,5 (46,5 – 62,5) vs G2: 43 (34 – 52) bpm, $p = 0,037$. A RFC no 1º ($r = -0,555$; $p = 0,004$), e 2º minuto ($r = -0,550$; $p = 0,004$) apresentaram correlação negativa com WO.

Conclusão: Pacientes com IC e WO elevado apresentaram uma RFC anormal em comparação com pacientes com WO normal. Tais achados sugerem que a ativação adrenérgica pode influenciar na RFC. (Arq Bras Cardiol 2012;98(5):398-405)

Palavras-chave: Frequência cardíaca, volume sistólico, insuficiência cardíaca, coração/cintilografia.

Abstract

Background: Heart Rate Recovery (HRR) reflects the capacity of the cardiovascular system to reverse the vagal withdrawal caused by exercise. Scintigraphy with metaiodobenzylguanidine (I^{123} MIBG) evaluates innervation and cardiac adrenergic activation. The association of these two methods is not well established.

Objective: To evaluate the association between HRR and washout rate (WO) of I^{123} MIBG in patients with heart failure (HF).

Methods: twenty-five patients with ejection fraction $\leq 45\%$ underwent exercise testing, and analysis of the variation of HRR from the 1st to the 8th minute after exertion. Submitted to I^{123} MIBG, they were separated into groups by WO: G1) $<27\%$ and G2) $\geq 27\%$. For the statistical analysis Mann-Whitney's U test and Spearman's correlation coefficient were used.

Results: G2 showed a slower variation of HRR: 1st minute: G1: 21.5 (16.12 to 26.87) vs. G2: 11.00 (8.5 to 13.5) bpm, $p = 0.001$; 2nd minute: G1: 34 (29-39) vs. G2: 20 (14 - 26) bpm, $p = 0.001$; 3rd minute: G1: 46 (37.8 – 54.1) vs. G2: 30 (22 – 38) bpm, $p = 0.005$; 5th minute: G1: 51.5 (42 - 61) vs. G2: 39 (31.5 to 46.5) bpm, $p = 0.013$, and in the 8th minute: G1: 54.5 (46.5 – 62.5) vs. G2: 43 (34 – 52) bpm, $p = 0.037$. HRR in the 1st ($r = -0.555$, $p = 0.004$), and in the 2nd minute ($r = -0.550$, $p = 0.004$) were negatively correlated with WO.

Conclusion: Patients with high HF and WO showed an abnormal HRR compared with patients with normal WO. These findings suggest that adrenergic activation may influence the HRR. (Arq Bras Cardiol 2012;98(5):398-405)

Keywords: Heart rate; stroke volume; heart failure; heart/radionuclide imaging

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

Correspondência: Leandro Rocha Messias •

Rua Noronha Torreção, 46, Apto 805, Santa Rosa – 24240-182 – Niterói, RJ - Brasil
E-mail: lmessias@cardiol.br, leandromess@gmail.com

Artigo recebido em 28/09/11; revisado recebido em 28/09/11; aceito em 26/12/11.

Introdução

A Frequência Cardíaca (FC) aumenta durante exercício físico dinâmico em razão da inibição parassimpática e da ativação simpática¹. O período de recuperação após o exercício é acompanhado por mudanças dinâmicas no tônus autonômico que ocorrem para que haja retorno gradual da FC para valores próximos do repouso². Esse período é caracterizado pela reativação parassimpática e retirada simpática³. Reflete a capacidade do sistema cardiovascular em reverter à supressão vagal ocasionada pelo exercício^{4,5}, e é um excelente método para avaliação do sistema nervoso parassimpático⁶. A lenta Recuperação da Frequência Cardíaca (RFC) no pós-esforço reflete um inadequado retorno da atividade vagal cardíaca, e tem-se mostrado um bom marcador de eventos cardiovasculares tanto em cardiopatas quanto em indivíduos saudáveis⁷⁻¹¹. A relação entre RFC e prognóstico cardiovascular parece ser independente dos sintomas¹², da Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE)¹³ e da gravidade das lesões coronarianas à cineangiografiografia¹⁴.

A atividade e a inervação simpáticas cardíacas podem ser avaliadas pela cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123 (¹²³MIBG)^{15,16}. Estudos demonstraram¹⁶⁻¹⁹ que a imagem precoce representa a integridade dos terminais nervosos pré-sinápticos, e a densidade dos receptores beta-adrenérgicos. A captação neuronal pré-sináptica contribui para a imagem tardia, combinando informações da função neural, incluindo captação, liberação e estocagem da noradrenalina nas vesículas pré-sinápticas. A taxa de "washout" (WO) avalia o grau de atividade simpática. Pacientes com insuficiência cardíaca podem apresentar: (1) reduzida captação do traçador devido à perda de neurônios simpáticos e/ou distúrbios na captação primária de noradrenalina; e (2) aumento da WO, refletindo o derramamento de noradrenalina para a corrente sanguínea^{15,17,20-22}. A WO com valor maior que 27% tem sido descrita como preditora de menor sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca²³.

Até o momento, não há evidências se alterações da cintilografia ¹²³MIBG se associam com uma alteração da RFC no pós-esforço. O objetivo desse estudo é avaliar associação entre RFC e WO de ¹²³MIBG em pacientes com insuficiência cardíaca, comparando o comportamento da RFC de pacientes com WO normal e alterado.

Métodos

Realizamos um estudo observacional e transversal, selecionando 25 pacientes consecutivos atendidos no ambulatório especializado em insuficiência cardíaca. Os pacientes selecionados apresentavam insuficiência cardíaca (diagnosticado pela utilização dos critérios de Framingham²⁴) e Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE) menor ou igual a 45% mensurada por meio da ecocardiografia pela técnica de Simpson. Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam: fibrilação atrial, diabéticos, valvopatas, portadores de dispositivo de estimulação ventricular, endocrinopatias, doença de Parkinson, mulheres grávidas ou em período de amamentação. Não foi suspensa nenhuma medicação para realização do estudo. Os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido

concordando em fazer parte do projeto. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da universidade, sob o número 011/09.

Para classificação etiológica da insuficiência cardíaca, utilizamos os seguintes critérios: isquêmica (história de infarto agudo do miocárdio, ou presença de zona inativa no eletrocardiograma, ou cineangiografiografia evidenciando lesão de troco de coronária esquerda maior ou igual a 50%, ou lesão maior ou igual a 70% em um dos três sistemas principais – descendente anterior, circunflexa e coronária direita²⁵), hipertensiva (história de hipertensão e ausência de critérios para etiologia isquêmica) e outras (essa última envolvendo pacientes que não foram classificados nem como etiologia isquêmica, nem como hipertensiva: por exemplo; miocardiopatia dilatada idiopática, pós-miocardite, peripartum).

Os pacientes realizaram a cintilografia miocárdica com ¹²³MIBG, para avaliar a inervação adrenérgica cardíaca, mediante a captação do radiotraçador, com estudo da relação coração/mediastino (C/M) para as imagens precoces (30 minutos) e tardias (4 horas), além do cálculo da WO $\{WO = [(C/M \text{ precoce} - C/M \text{ tardia}) / (C/M \text{ precoce})] \times 100\}$ ¹⁴. 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. Baseado no estudo de Ogita e cols.²⁶, que avaliaram a WO como preditora de sobrevida na insuficiência cardíaca, os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo 1 (G1); WO < 27% (grupo normal); Grupo 2 (G2); WO ≥ 27% (grupo com WO alterado).

Os pacientes realizaram teste ergométrico sintoma limitado ("software" ErgoPC 13 versão 2.2) em esteira, marca Imbramed, devidamente calibrada conforme orientações do fabricante, em protocolo de Rampa. Para determinação da exaustão máxima, utilizamos a escala de BORG modificado²⁷ e só participaram do estudo os pacientes que terminaram o exame por exaustão máxima (BORG 10). Foi avaliada a variação da frequência cardíaca de recuperação (RFC) no 1º ao 8º minutos pós-esforço ($\Delta \text{RFC} = \text{FC no pico do esforço} - \text{RFC do } 1^\circ, \text{ ao } 8^\circ \text{ minutos}$). A medida da frequência cardíaca foi feita por meio do intervalo RR do traçado do ECG por meio do próprio software. O protocolo de recuperação foi uniforme a todos os pacientes: 2 minutos em recuperação ativa com velocidade de 1,6 km/h sem inclinação, e 6 minutos de recuperação passiva em posição ortostática.

Para análise estatística foi utilizado o software SPSS versão 15. Para avaliação das variáveis qualitativas foi utilizado o teste Qui-quadrado. Para avaliação das variáveis quantitativas foi utilizado teste U de Mann-Whitney por causa da distribuição não paramétrica dos dados. Foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman para avaliar a associação da RFC com a WO. Foi realizada análise multivariada para avaliar quais as variáveis melhor se correlacionam com a WO. Foi considerado com significância estatística o valor de $p < 0,05$.

Resultados

As características dos pacientes são mostradas na tabela 1. Não houve diferenças significativas entre os grupos na idade,

Tabela 1 – Características dos grupos

	G1 (N=14) WO < 27%	G2 (N=11) WO ≥ 27%	p
Idade (anos)	55 (45,87 – 64,12)	60 (47,5 – 72,5)	0,742
Sexo (M/F)	9/5	7/4	0,974
IMC (Kg/m ²)	26,7 (22,79-30,46)	26,9 (21,25–32,55)	0,427
Etiologia (%)			0,648
Isquêmica	7,15	18,18	
Hipertensiva	78,57	45,45	
Outras	14,28	36,37	
Medicações (%)			
Betabloqueador (Carvedilol)	100	100	1
IECA/ARA II	71,42	63,63	0,685
Espironolactona	100	90,90	0,259
Diurético	92,85	90,90	0,861
Digital	42,85	54,54	0,569
FEVE (%)	33 (25,12–40,87)	36 (31 -41)	0,826
C/M 30min	1,77 (1,57-1,96)	1,70 (1,47-1,93)	0,827
C/M 4h	1,76 (1,56-1,95)	1,58 (1,44-1,71)	0,112
WO %	22 (17,18 – 26,81)	35,5 (31,7–39,3)	<0,001

Resultados expressos em mediana e amplitude interquartil; G - grupo; N - número; WO - taxa de "Washout"; M - sexo masculino; F - sexo feminino; IMC - índice de massa corporal; IECA - inibidor da enzima conversora de angiotensina; ARAII - antagonista do receptor da angiotensina II; FEVE - fração de ejeção ventricular esquerda; C/M 30min - relação coração/mediastino precoce; C/M 4h - relação coração/mediastino tardia.

sexo, índice de massa corporal, etiologia da insuficiência cardíaca, FEVE, e uso de medicações, relação coração/mediastino precoce e tardia.

Os grupos não apresentaram diferenças significativas no repouso. Na FC no pico de esforço houve diferença significativa entre o G1 e o G2, este último apresentando um menor valor absoluto. Na recuperação, não houve diferenças significativas nos valores absolutos da RFC, porém o G2 apresentou uma menor variação da RFC (Δ RFC) do 1º ao 8º minuto, conforme observado na tabela 2. A figura 1 compara a variação da RFC pós-esforço entre os grupos.

Quando avaliamos a associação entre a WO e a variação da RFC, utilizando o coeficiente de correlação de Spearman, observamos uma significativa correlação negativa entre a WO e a Δ RFC 1º minuto ($r = -0,555$; $p = 0,004$) e a Δ RFC 2º minuto ($r = -0,550$; $p = 0,004$), e não sendo observada significância estatística no 3º ao 8º minutos da recuperação. A figura 2 demonstra o gráfico da correlação entre WO e Δ RFC 1º minuto, enquanto a figura 3, a correlação entre WO e Δ RFC 2º minuto.

Em decorrência de possíveis fatores influenciarem o comportamento da RFC (por exemplo: etiologia da insuficiência cardíaca e uso de medicações), realizamos uma análise multivariada, colocando a WO como variável dependente. Verificamos que a Δ RFC 2º minuto foi a variável que obteve a melhor correlação com a WO: $r = 0,246$; $p = 0,012$.

Discussão

Em nosso estudo procuramos avaliar ambos os componentes do sistema nervoso autonômico, sabendo que a insuficiência cardíaca é marcada por um aumento da atividade simpática, supressão parassimpática e reduzida tolerância ao exercício²⁸. Essas características são decorrentes da atividade neuro-humoral envolvida na sua fisiopatologia²⁸. Avaliamos o parassimpático através da RFC^{3,7}, e o simpático pela da cintilografia miocárdica com I¹²³ MIBG¹⁶. Após o término do exercício ocorre reativação parassimpática (mecanismo imediato), e posteriormente com a supressão progressiva do simpático, para que haja retorno da FC para níveis semelhantes ao início do exercício³. Já está demonstrado em estudos prévios o valor prognóstico da RFC na insuficiência cardíaca^{8,29}, e que as principais causas de uma atenuação da RFC nessa população são: o aumento da atividade simpática, queda da atividade parassimpática e uma regulação anormal do barorreflexo cardiopulmonar³⁰. Ao analisarmos a hiperatividade adrenérgica utilizando como marcador a WO do I¹²³ MIBG, podemos observar que os pacientes com insuficiência cardíaca e WO alterada apresentaram com uma menor variação da RFC na fase precoce e na tardia, demonstrando que ambos os componentes do sistema nervoso autonômico estão alterados no pós-esforço, e uma associação entre essas duas variáveis de grande importância prognóstica^{26,29}. A presença de uma correlação negativa entre a WO e a RFC do 1º ao 2º minuto da recuperação

Tabela 2 – Variáveis ao início do exercício e na recuperação pós-esforço

	G1 (N =14) WO < 27%	G2 (N =11) WO ≥ 27%	P
PAS repouso (mmHg)	119 (107,75 – 130,25)	104 (83 – 125)	0,311
PAD repouso (mmHg)	80 (70,75 – 89,25)	72 (68 – 76)	0,044
FC repouso (bpm)	75 (69,87 – 81,12)	73 (67 -79)	0,741
FC pico do esforço (bpm)	142 (127,25 – 156,75)	121 (108 – 134)	0,009
RFC 1º min (bpm)	115,5 (101,75 – 129,25)	107 (96 – 118)	0,258
Δ RFC 1º min (bpm)	21,50 (16,12 – 26,87)	11,00 (8,5 – 13,5)	0,001
RFC 2º min (bpm)	108 (96,75 – 119,25)	100 (88 – 112)	0,528
Δ RFC 2 min (bpm)	34 (29 – 39)	20 (14 – 26)	0,001
RFC 3º min (bpm)	95,5 (85,12 – 105,87)	88 (80 – 96)	0,38
Δ RFC 3 min (bpm)	46 (37,87 – 54,12)	30,0 (22,0 – 38,0)	0,005
RFC 5º min (bpm)	91,5 (81,62 – 101,3)	86 (78,5 – 93,5)	0,169
Δ RFC 5º min (bpm)	51,5 (42,0 – 61,0)	39,0 (31,5 – 46,5)	0,013
RFC 8º min (bpm)	90,5 (82,37 – 98,62)	82 (75 -89)	0,037
Δ RFC 8º min (bpm)	54,5 (46,5 – 62,5)	43 (34 – 52)	0,037

Resultados expressos em mediana e amplitude interquartil; G - grupo; N - número; WO - taxa de "Washout"; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; mmHg - milímetros de mercúrio; FC - frequência cardíaca; bpm - batimentos por minuto; RFC - frequência cardíaca na recuperação; min - minuto; Δ RFC - variação da frequência cardíaca na recuperação.

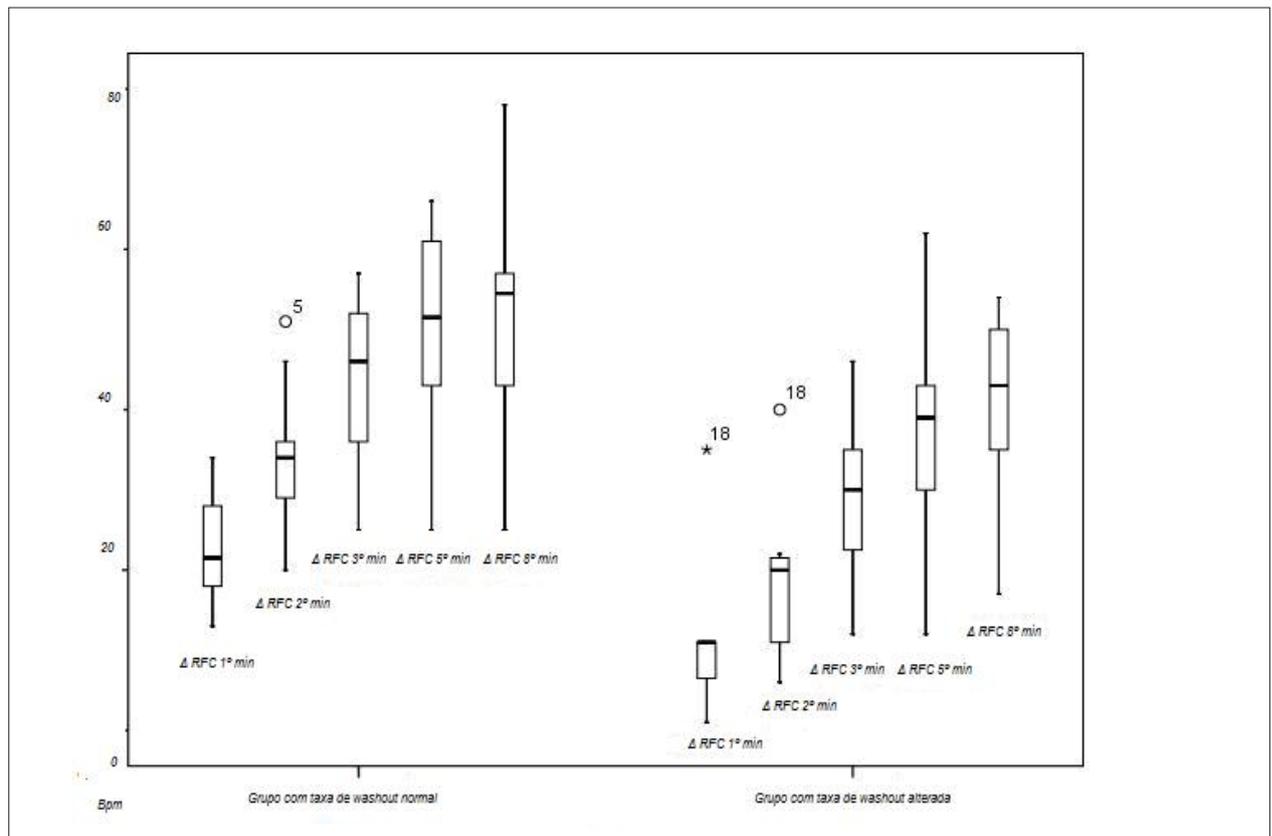


Fig. 1 – Comparação da variação da frequência cardíaca na recuperação precoce e tardia. Δ RFC - variação da frequência cardíaca na recuperação em relação a frequência cardíaca no pico do esforço; min - minutos; Bpm - batimentos por minuto.

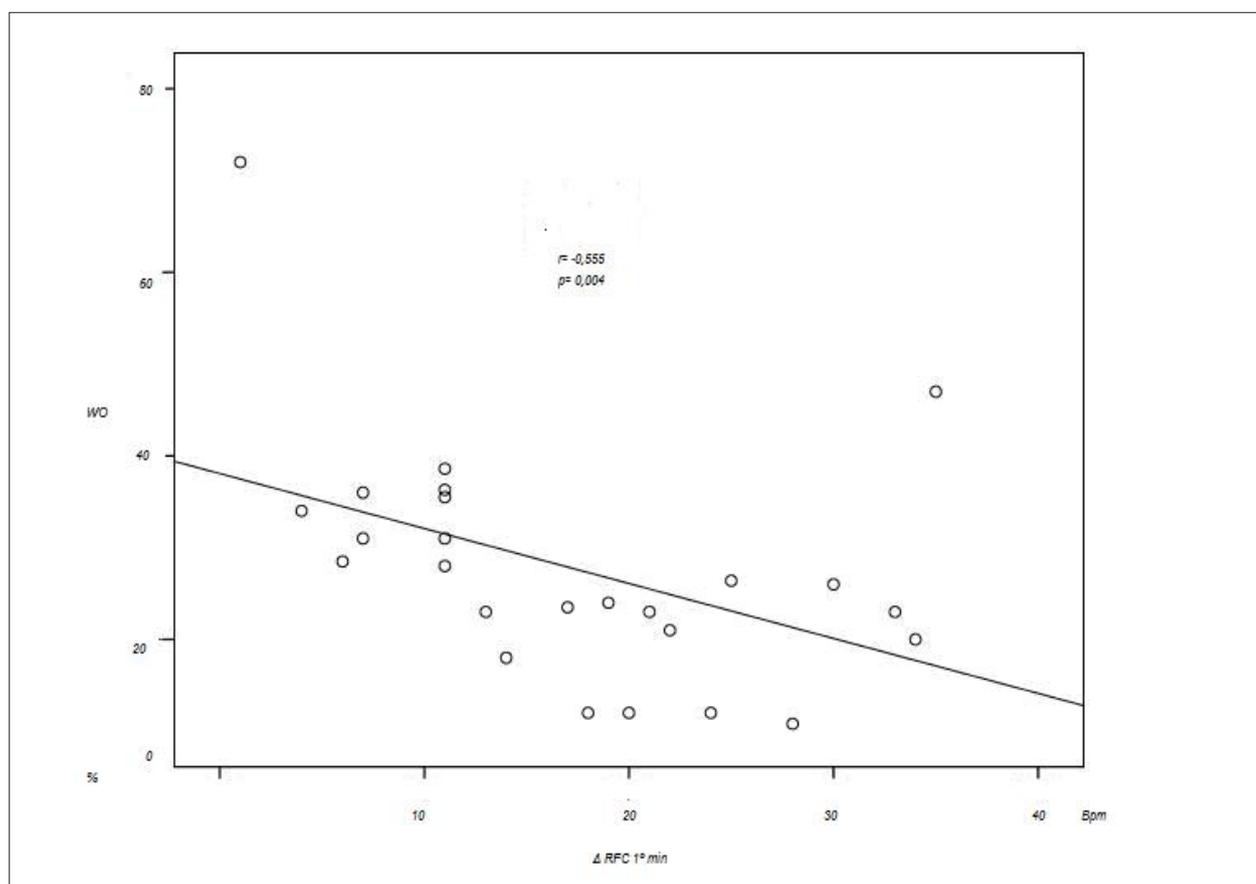


Fig. 2 – Correlação entre taxa de “washout” e variação da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação. WO: taxa de “washout”; Δ RFC - variação da frequência cardíaca na recuperação; min - minuto; Bpm - batimentos por minuto.

nos leva a concordar que o aumento da atividade simpática em repouso (determinada pela WO alterada) contribui para alterações da RFC, principalmente no 2º minuto, conforme observado após análise multivariada, cujos mecanismos responsáveis são a reentrada parassimpática juntamente com supressão simpática^{1,30,31}.

Em um estudo anterior, avaliamos, na insuficiência cardíaca, a influência da hiperatividade adrenérgica nas variáveis durante o exercício, demonstrando que pacientes WO alterado apresentavam uma menor capacidade funcional, e menor resposta cronotrópica e inotrópica durante o exercício, quando comparados a pacientes com WO normal³². Não há, até o presente momento, descrição na literatura da associação entre esse comportamento anormal da RFC pós-exercício e alterações na inervação adrenérgica cardíaca pelo I¹²³ MIBG.

O tratamento com betabloqueador tem como vantagem melhora da hiperatividade simpática³³, porém alguns pacientes ainda apresentam resistência a terapia betabloqueadora, perpetuando esse estado de hiperatividade adrenérgica. Em nosso estudo, observamos que os pacientes em uso de betabloqueador ainda em estado de hiperatividade adrenérgica têm uma RFC alterada se comparados com pacientes sem

essa característica. Um programa de exercício físico supervisionado poderia ser uma opção terapêutica alternativa para esse grupo de pacientes com insuficiência cardíaca que se encontram em hiperatividade adrenérgica mesmo em uso de betabloqueador. O exercício físico dinâmico melhora a atividade vagal e a hiperatividade adrenérgica^{7,34}.

Outros grupos de pesquisa³⁵⁻³⁷ estudaram ambos os componentes do sistema nervoso autonômico em pacientes com insuficiência cardíaca, utilizando cintilografia miocárdica com I¹²³ MIBG, e a variabilidade RR (variável que reflete a ação do simpático e do parassimpático sobre o nodo sinusal)^{7,35}. Yamada e cols.³⁵ compararam o valor prognóstico do I¹²³ MIBG com variabilidade RR. Como a variabilidade RR depende da transmissão pós-sináptica refletindo a resposta final do nodo sinusal ao estímulo recebido, e a imagem cardíaca através do I¹²³ MIBG promove informações sobre a função e a integridade pré-sináptica das terminações nervosas simpáticas, uma variável complementar a outra. Por esse raciocínio, os autores demonstraram que, apesar da imagem cardíaca com I¹²³ MIBG ter sido mais forte preditor que a variabilidade RR, a associação das duas variáveis promove informações complementares a ambas,

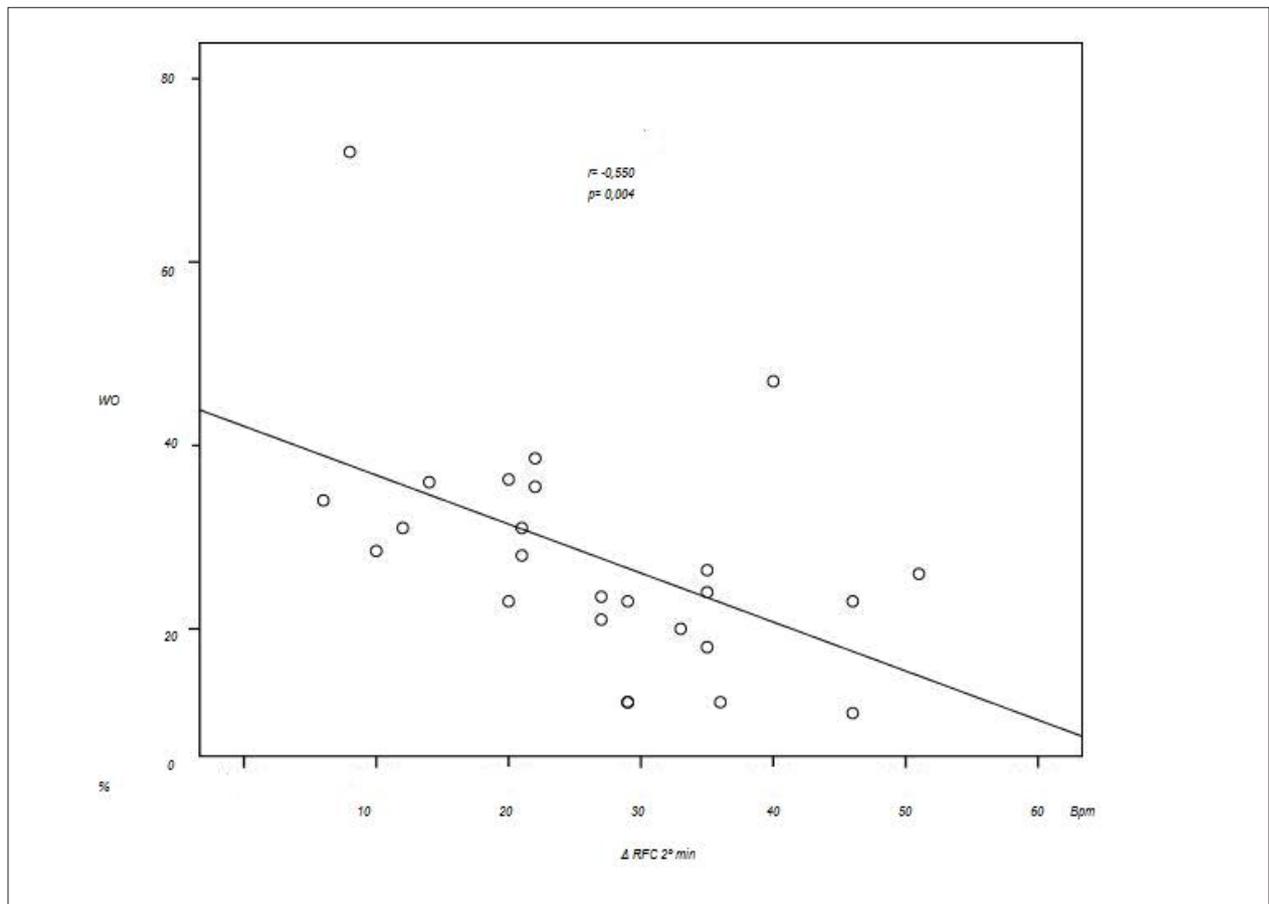


Fig. 3 – Correlação entre taxa de “washout” e variação da frequência cardíaca no 2º minuto da recuperação. WO - taxa de “washout”; Δ RFC - variação da frequência cardíaca na recuperação; min - minuto; Bpm - batimentos por minuto.

melhorando a estratificação de risco na insuficiência cardíaca. Em nosso estudo utilizamos como marcador de atividade parassimpática a RFC, e houve associação entre WO e RFC. Segundo o estudo de Tamaki e cols.³⁶ a WO foi o melhor preditor de morte súbita. A relação entre WO de I^{123} MIBG e morte súbita poderia ser explicada pela hiperatividade simpática que pode modular mecanismos de reentrada e hiperautomatismo que poderiam ser o gatilho para arritmias fatais. No estudo de Koutelou e cols.³⁷ a WO teve correlação positiva com o número de arritmias ventriculares complexas, detectadas pelo estudo do CDI, implantado em pacientes com insuficiência cardíaca.

O teste ergométrico é um exame simples, amplamente disponível e pode promover importantes informações sobre a função autonômica que testes de imagem, mais complexos e menos disponíveis, têm sido empregados para avaliar. Uma importante sugestão seria utilizar o teste ergométrico como método de triagem para avaliar quais pacientes com insuficiência cardíaca terão maior probabilidade de apresentarem inervação adrenérgica alterada, para selecionar os pacientes que mais se beneficiarão com a realização da cintilografia com I^{123} MIBG.

Limitações do estudo

A principal limitação do estudo foi o número reduzido de pacientes. Porém, mediante um estudo piloto com 16 pacientes, foi realizado um cálculo amostral e o número de 11 pacientes por grupo tem um poder estatístico de 90% para identificar 47,6% de diferença na RFC no 1º minuto, e um poder estatístico de 90% para identificar 39,93% de diferença na RFC no 2º minuto, entre os grupos.

Outra significativa limitação foi não termos realizado teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) para aferir que os pacientes realizaram teste máximo, porém, conforme descrito anteriormente, só participaram do estudo os pacientes que terminaram o teste por exaustão (nota 10 na escala de percepção de cansaço de BORG modificado). Não foi realizado o TCPE, pois não dispúnhamos deste equipamento na nossa instituição na época da realização deste estudo.

A avaliação da RFC no pós-esforço, entretanto, pode ser feita com o TE convencional e não requer complexas metodologias para análise. Como o TE é uma ferramenta simples e ubíqua, acreditamos que as informações derivadas desse exame possam ser úteis para os cardiologistas envolvidos com a prática clínica de pacientes com insuficiência cardíaca, uma vez que as informações obtidas

nesse simples exame se correlacionaram com a sofisticada análise da inervação cardíaca.

Conclusão

Pacientes com insuficiência cardíaca e WO alterado apresentaram RFC mais lenta que pacientes com WO normal, tanto na fase inicial quanto na fase tardia. Essa recuperação lenta nos pacientes com estado de hiperatividade adrenérgica em repouso sugere que alterações simpáticas em repouso, típicas da insuficiência cardíaca, podem contribuir para as alterações autonômicas observadas na fase de recuperação pós-esforço.

Referências

1. Chapleau MW, Sabharwal R. Methods of assessing vagus nerve activity and reflexes. *Heart Fail Rev.* 2011; 16(2):109-27.
2. Kannankeril P, Le F, Kadish A, Goldberger J. Parasympathetic effects on heart rate recovery after exercise. *J Investig Med.* 2004;52(6):394-401.
3. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(18):1725-33.
4. Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14(2):215-21.
5. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, et al.. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24(6):1529-35.
6. Lauer MS. Autonomic function and prognosis. *Cleve Clin J Med.* 2009; 76(Suppl 2): S18-22.
7. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic Nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006; 48(5):342-62.
8. Arena R, Guzzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart recovery in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2006; 151 (4):851.e7-13.
9. Serra SM, Costa RV, Teixeira de Castro RR, Xavier SS, Nobrega AC. Cholinergic stimulation improves autonomic and hemodynamic profile during dynamic exercise in patients with heart failure. *J Cardiac Fail.* 2009; 15(2):124-9.
10. Antelmi A, Chuang EY, Grupi CJ. Recuperação da frequência cardíaca após teste de esforço em esteira ergométrica e variabilidade da frequência cardíaca em 24 horas em indivíduos saudáveis. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 90(6): 413-8.
11. Almeida FK, Gross JL, Rodrigues TC. Complicações microvasculares e disfunção autonômica cardíaca em pacientes com Diabetes Mellito Tipo 1. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(6):484-9.
12. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med.* 2000; 132(7):552-5.
13. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation.* 2001; 104(16):1911-6.
14. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(5):831-8.
15. Turpeinen AK, Vanninen E, Magga J, Tuomainen P, Kuusisto J, Sipola P, et al. Cardiac sympathetic activity is associated with inflammation and neurohumoral activation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2009; 29(6):414-9.
16. 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.
17. 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.
18. Diakakis GF, Parthenakis FI, Patrianakos AP, Koukourai SI, Stathaki MI, Karkavitsas NS, et al. Myocardial Sympathetic Innervation in Patients with Impaired Glucose Tolerance: Relationship to Subclinical Inflammation. *Cardiovasc Pathol.* 2008; 17(3) :172-7.
19. Dae MW, De Marco T, Botvinick EH, O'Connell JW, Hattner RS, Huberty JP, et al. Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally denervated human and canine hearts-implications for clinical studies. *J Nucl Med.* 1992; 33(8):1444-50.
20. Ji SY, Travin MI. Radionuclide imaging of cardiac autonomic innervation. *J Nucl Cardiol.* 2010; 17(4):655-66.
21. Ando MA, Yamamoto T, Hino A, Sato T, Nakamura Y, Matsuzaki M. Norepinephrine spillover during exercise as a novel parameter to evaluate the severity of heart failure. *J Nucl Cardiol.* 2010; 17(5):968-73.
22. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen A, van Eck-Smit BL. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008; 29(9):1147-59.
23. Carro I, Cowie MC, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with MIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3(1): 92-100.
24. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. *N Engl J Med.* 1971; 285(26):1441-6.
25. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA Guideline for coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33(6):1756-824.
26. Ogita H, Shimonagata T, Fukunami M, Kumagai K, Yamada T, Asano Y, et al. Prognostic significance of cardiac ¹²³I metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study. *Heart.* 2001; 86(6): 656-60.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPERJ e CNPq.

Vinculação Acadêmica

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

27. Wilson RC, Jones PH. A comparison of the visual analogue scale and modified BORG scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin Sci (Lond)* 1989; 76(3): 277-82.
28. Kallistratos MS, Dritsas A, Laoutaris A, 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.
29. 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.
30. Sheppard R, Racine N, Roof A, Ducharme A, Blanchet M, White M. Heart rate recovery – a potential marker of clinical outcomes in heart failure patients receiving beta-blocker therapy. *Can J Cardiol*. 2007; 23(14):1135-8.
31. Nishiyama Y, Morita H, Harada 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.
32. Rocha Messias L, de Queiroz Carreira MA, Ribeiro de Miranda SM, Cunha de Azevedo J, Ambrosio Cava I, Campos Rodrigues R, et al. Relação entre imagem adrenérgica cardíaca e teste ergométrico na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96(5):370-5.
33. Kasama S, Toyama T, Hatori T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, et al. Evaluation of cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling in patients with dilated cardiomyopathy on the treatment containing Carvedilol. *Eur Heart J*. 2007; 28(8):989-95.
34. Bueno CR Jr, Ferreira JC, Pereira MG, Bacuraw AV, Brum PC. Aerobic exercise training improves skeletal muscle function and Ca²⁺ handling-related protein expression in sympathetic hyperactivity-induced heart failure. *J Appl Physiol*. 2010; 109(3):702-9.
35. Yamada T, Shimonagata T, Fukunami M. Comparison of the value of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and heart rate variability in patients with chronic heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(2):231-8.
36. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y. Cardiac Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(5):426-35.
37. Koutelou M, Katsikis A, Flevari P, Theodorakis G, Livanis E, Georgiadis M, et al. Predictive value of cardiac autonomic indexes and MIBG washout in ICD recipients with mild to moderate heart failure. *Ann Nucl Med*. 2009; 23(7):677-84.