



INSTITUTO POLITÉCNICO
DE SAÚDE DO NORTE

Jonathan Macedo Vieira

Uso de Bloqueadores- β em doentes com Insuficiência Cardíaca e Síndrome de Apneia do Sono - Metanálise

Tese de Mestrado

Mestrado em Técnicas Cardiológicas

Trabalho efetuado sob orientação de

Orientador – Professora Doutora Marta Drummond (PhD), Docente da Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto e Assistente Hospitalar do Serviço de Pneumologia do Hospital de São João.

ABRIL,2013



INSTITUTO POLITÉCNICO DE SAÚDE DO NORTE

ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE DO VALE DO AVE

Uso de Bloqueadores- β em doentes com Insuficiência Cardíaca e Síndrome de Apneia do Sono - Metanálise

Jonathan Macedo Vieira

Trabalho apresentado ao curso de Mestrado em Técnicas Cardiológicas do Instituto Politécnico de Saúde – Norte – Escola Superior de Saúde do Vale do Ave, para obtenção do grau de Mestrado, sob orientação da Professora Doutora Marta Drummond (PhD).

Jonathan, V. (2012) “Uso de Bloqueadores- β em doentes com Insuficiência Cardíaca e Síndrome de Apneia do Sono- Metanálise”. *Tese de Mestrado*. Escola Superior de Saúde do Vale do Ave: Vila Nova de Famalicão.

PALAVRAS-CHAVE: 1. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA; 2. SÍNDROME DE APNEIA DO SONO; 3. BLOQUEADOR- β ; 4. METANÁLISE

Agradecimentos

Embora uma tese seja, pela sua finalidade académica, um trabalho individual, há contributos de natureza diversa que não podem e nem devem deixar de ser realçados. Por essa razão, desejo expressar os meus sinceros agradecimentos:

Ao Professor Doutor António Braga, coordenador do curso de Mestrado em Técnicas Cardiológicas por toda a dedicação prestada a este curso.

Ao Doutor Fernando Sequeira pelos conhecimentos transmitidos, pela disponibilidade e apoio dispensados na orientação deste projeto.

Aos demais professores responsáveis pela minha formação e pelos resultados que obtive.

À Professora Doutora Marta Drummond, minha orientadora, pela competência científica e acompanhamento do trabalho, pela disponibilidade e generosidade reveladas ao longo deste trabalho, assim como pelas críticas, correções e sugestões relevantes feitas durante a orientação.

Aos meus pais e namorada, por ter acompanhado todo o meu percurso acreditando sempre que eu era capaz e pelo seu apoio, carinho e compreensão em todos momentos.

Cumpre-me ainda agradecer à Escola Superior de Saúde do Vale do Ave (ESSVA), por me ter proporcionado este caminho científico que em muito me será útil na minha carreira profissional.

*“Quem mais vive não é o que
tem mais anos, é o que tem
mais sonhos”.*

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

% - por cento

β - beta

ACC - *American College of Cardiology*

ACS - Apneia Central do Sono

AHA - *American Heart Association*

DRS - Distúrbios Respiratórios do Sono

DSVE- Disfunção Sistólica do Ventrículo Esquerdo

ECG - Eletrocardiograma

EEG - Eletroencefalograma

EOG - Eletro-oculograma

EMG - Eletromiograma

et al. - outros autores

FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

FSVE - Função sistólica do ventrículo Esquerdo

IAC - Índice de Apneia Central

IAH - Índice de Apneia-Hipopneia

IAO – Índice de Apneia Obstrutiva

IC_{95%} - Intervalo de Confiança

IC - Insuficiência Cardíaca

IECA - Inibidor da Enzima conversora da angiotensina

IMC - Índice Massa Corporal

LDL- Lipoproteínas da baixa densidade

NYHA - *New York Heart Association*

PaCO₂ – Pressão arterial de dióxido de carbono

PSG - Polissonografia

SAS - Síndrome de Apneia do Sono

SAOS - Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

Resumo

Racional - A associação entre Insuficiência Cardíaca (IC) e a Síndrome de Apneia do Sono (SAS) é conhecida. Não é claro o efeito das terapêuticas usadas no tratamento da IC e no controlo da SAS.

Objetivo - Avaliar o efeito do carvedilol (bloqueador- β), usado no tratamento de IC e no controlo da SAS.

Métodos e Resultados – Esta metanálise que inclui cinco artigos relacionados com os efeitos dos bloqueadores- β na IC e na SAS. Foi obtida uma base de dados com 279 doentes, no qual 218 estavam a fazer tratamento com bloqueador- β e 61 sem bloqueador- β . Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis, Índice de Apneia-Hipopneia (IAH), Índice de Apneia Central (IAC) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), num período de 6 meses após a introdução da terapêutica com carvedilol. A média (IC_{95%}) de percentagem da FEVE nos dois grupos foi de 0.78 com (IC_{95%} entre -2.10, 3.65). Relativamente às variáveis IAH e IAC, verifica-se, respetivamente, um decréscimo médio (IC_{95%}) significativo de 15.75 com (IC_{95%} entre -20.06, -11.43), e um decréscimo médio (IC_{95%}) significativo de 10.42 com (IC_{95%} entre -14.34, -6.50).

Conclusão – O tratamento a longo prazo com bloqueador- β contribui para o controlo de SAS e da IC, através da normalização do IAH, IAC e FEVE. O efeito dos bloqueadores- β sobre outras variáveis requer estudos adicionais e com elevado número de doentes.

PALAVRAS-CHAVE: 1. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA; 2. SÍNDROME DE APNEIA DO SONO; 3. BLOQUEADOR- β ; 4. METANÁLISE

Abstract

Background - The association between heart failure (HF) and Sleep Apnea Syndrome (SAS) is well known. The effect of therapies used in HF and SAS is not clear.

Objective - To evaluate the effect of carvedilol (β -blocker) used in the treatment of HF, on SAS control.

Methods and Results - This meta-analysis includes five articles concerning the effects of β -blockers in HF and SAS. It was obtained a database of 279 patients, where 218 were being treated with β -blockers and 61 without β -blocker. Statistically significant differences were found in the variables, Apnea-Hypopnea Index (AHI), central apnea index (CAI) and left ventricular ejection fraction (LVEF), during a period of 6 months after carvedilol introduction. The mean ($IC_{95\%}$) percentage of LVEF in both groups was 0.78 with ($IC_{95\%}$ between -2.10, 3.65). For the variables AHI and CAI, there is, respectively, an average decrease ($IC_{95\%}$) with a mean of 15.75 ($IC_{95\%}$ between -20.06, -11.43), and a mean decrease ($IC_{95\%}$) of 10:42 with ($IC_{95\%}$ between -14.34, -6.50).

Conclusion - The long-term treatment with β -blocker helps to control SAS and HF, by normalizing the AHI, CAI and LVEF. The effect of β -blockers on other variables requires additional studies and a higher number of patients.

KEYWORDS: 1. HEART FAILURE, 2. SLEEP APNEA SYNDROME 3. BETA-BLOCKER 4. META-ANALYSIS

Uso de Bloqueadores- β em doentes com Insuficiência Cardíaca e Síndrome de Apneia do Sono – Metanálise

β -Blockers usage in Patients with Heart Failure and Sleep Apnea Syndrome - Meta-analysis

Este artigo científico segue as normas da Revista Portuguesa de Pneumologia.

Jonathan Vieira, LIC¹

Marta Drummond, MD, PhD^{2,3}

¹ Instituto Politécnico de Saúde do Norte, Escola Superior de Saúde do Vale do Ave,
Famalicão, Portugal

² Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

³ Serviço de Pneumologia do Hospital de São João, Porto, Portugal

Resumo

Racional - A associação entre Insuficiência Cardíaca (IC) e Síndrome de Apneia do Sono (SAS) é conhecida. Não é claro o efeito das terapêuticas usadas no tratamento da IC e no controlo da SAS

Objetivo - Avaliar o efeito do carvedilol (bloqueador- β), usado no tratamento de IC, no controlo da SAS.

Métodos e Resultados – Esta metanálise que inclui cinco artigos relacionados com os efeitos dos bloqueadores- β na IC e na SAS. Foi obtida uma base de dados com 279 doentes, na qual 218 estavam a fazer tratamento com bloqueador- β e 61 sem bloqueador- β . Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis, Índice de Apneia-Hipopneia (IAH), Índice de Apneia Central (IAC) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), num período de seis meses após a introdução da terapêutica com carvedilol. A média (IC_{95%}) de percentagem da FEVE nos dois grupos foi de 0.78 com (IC_{95%} entre -2.10, 3.65). Relativamente às variáveis IAH e IAC, verifica-se, respetivamente, um decréscimo médio (IC_{95%}) significativo de 15.75 com (IC_{95%} entre -20.06, -11.43), e um decréscimo médio (IC_{95%}) significativo de 10.42 com (IC_{95%} entre -14.34, -6.50).

Conclusão – O tratamento a longo prazo com bloqueador- β contribui para o controlo da SAS e da IC, através da normalização do IAH, IAC e FEVE. O efeito dos bloqueadores- β sobre outras variáveis requer estudos adicionais e com elevado número de doentes.

Palavras-chave – Insuficiência Cardíaca; Síndrome de Apneia do Sono; Bloqueador- β ; Metanálise.

Abstract

Background - The association between heart failure (HF) and Sleep Apnea Syndrome (SAS) is well known. The effect of therapies used in HF and SAS control is not clear.

Objective - To evaluate the effect of carvedilol (β -blocker) used in the treatment of HF, on SAS control.

Methods and Results - This meta-analysis includes five articles concerning the effects of β -blockers in HF and SAS. It was obtained a database of 279 patients, where 218 were being treated with β -blockers and 61 without β -blocker. Statistically significant differences were found in the variables, Apnea-Hypopnea Index (AHI), central apnea index (CAI) and left ventricular ejection fraction (LVEF), during a period of six months after carvedilol introduction. The mean (IC_{95%}) percentage of LVEF in both groups was 0.78 with (IC_{95%} between -2.10, 3.65). For the variables AHI and CAI, there is, respectively, an average decrease of 15.75 (IC_{95%} between -20.06, -11.43), and a mean decrease 10:42 with (IC_{95%} between -14.34, -6.50).

Conclusion - The long-term treatment with β -blocker helps to control SAS and HF, by normalizing the AHI, CAI and LVEF. The effect of β -blockers on other variables requires additional studies with high number of patients.

Keywords - Heart Failure, Sleep Apnea Syndrome, β -blocker; Meta-analysis.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema emergente de saúde pública sendo uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo. Na Europa, estudos demonstram que a incidência da doença varia entre 0.5% em indivíduos jovens e 16,1% em idosos com idades superiores a 75 anos.¹

Esta patologia é descrita pelo *American College of Cardiology (ACC)* e pela *American Heart Association (AHA)* como uma síndrome clínica complexa resultante de uma alteração cardíaca funcional ou estrutural que irá comprometer a capacidade do ventrículo de encher ou ejetar o sangue.²

A IC continua a ser devastadora, apesar dos avanços na farmacoterapia.^{3,4} É fundamental identificar e tratar patologias associadas que possam contribuir para o agravamento da má qualidade de vida com aquela relacionada. Estudos sobre este tema centram-se no doente acordado, provavelmente porque o sono tem sido visto como um estado de repouso cardiovascular.⁵⁻⁷ No entanto, a Síndrome de Apneia do Sono (SAS) tem como consequência o aumento da mortalidade em doentes com IC, o qual se deve à hipoxemia recorrente,^{5,6} ativação dos sistemas neuro-hormonais (simpático, renina-angiotensina, peptídeos natriuréticos)⁵, sucessivos desvios negativos da pressão intratorácica (que causam o aumento da pós-carga, a diminuição da pré-carga e a redução do volume de ejeção),⁷ ativação inflamatória, estado pró-trombótico e disfunção endotelial.⁵⁻⁷

Em doentes com IC e SAS, vários ensaios clínicos a longo prazo randomizados demonstraram que o tratamento com bloqueador-β melhora a função cardíaca e diminui a atividade simpática, melhora a função sistólica do ventrículo esquerdo (FSVE) e reduz o índice de apneia-hipopneia (IAH).¹³⁻¹⁷

Estudos mostram que aproximadamente 35 % dos doentes com IC sofrem de Síndrome de Apneia Obstrutiva (SAOS) e 35% a 65% de Síndrome de Apneia Central (SACS), concluindo-se que a SACS é o distúrbio do sono mais frequente em doentes com IC.^{3,4,5,9,10} Os indivíduos com esta patologia normalmente manifestam sinais como, cansaço, roncopatia, pausas respiratórias e sonolência diurna.¹¹ Estes sintomas são muito comuns em doentes com IC (cerca de 33 % comparativamente com 10-15 % na população geral).¹² Dado que a SAS induz hipóxia miocárdica, aumenta a estimulação simpática e necessidade de oxigénio e está associada com o *stress* oxidativo e inflamatório, é provável que contribua para a progressão da IC assim como para o aumento da sua morbilidade e mortalidade.^{8,18,19,20}

Um recente estudo da *American Heart Association*¹⁸ enfatizou a importância do diagnóstico e do tratamento de SAS no controlo da IC. A gestão de SAS na IC através do reconhecimento atempado e tratamento eficaz tem demonstrado melhorar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), a atividade simpática, a qualidade de vida e a mortalidade.²¹⁻²⁴ Atualmente, a suspeita de SAS é confirmada ou excluída por estudos do sono (Polissonografia (PSG) e estudos

cardiorrespiratórios), no entanto, apesar das várias ferramentas de diagnóstico disponíveis, a maioria dos doentes com SAS na população geral não são diagnosticados e a taxa de doentes com essa patologia a fazer tratamento para a IC não tem sido bem estudada.²⁵

De forma a melhorar a qualidade de vida dos doentes é necessário analisar várias terapêuticas, entre as quais, o uso de bloqueadores- β que permitem prevenir os efeitos cardiotoxícos das catecolaminas, o que é bastante benéfico nesta patologia. O tratamento usual da IC utiliza vários fármacos (IECAS, diuréticos, bloqueadores- β e digitálicos) mas ainda não é possível dizer qual o impacto destes nos distúrbios do sono. Contudo sabe-se que o tratamento com bloqueadores- β apresenta variados mecanismos com efeitos importantes nestas patologias conjuntas, tais como:

(a) a ação anti-hipertensiva associada com uma diminuição do débito cardíaco, inibição da libertação de renina e produção de angiotensina II e bloqueio dos adrenoreceptores pré-sinápticos;²⁶⁻²⁸

(b) a ação anti-isquémica que reduz as necessidades de oxigénio do miocárdio, diminuindo a frequência cardíaca, a contractilidade cardíaca e a pressão arterial sistólica.^{2,29}

(c) a melhoria da estrutura e função do ventrículo esquerdo, diminuindo o seu tamanho e aumentando a fração de ejeção;^{2,29,30}

(d) a ação antioxidante, que permite prevenir a perda de miócitos que é característico da IC.³¹

Para além destes resultados, tem sido associado a estes fármacos uma redução dos efeitos apneicos, talvez devido à sua ação sobre a quimiossensibilidade ao CO₂ e sobre o ventrículo esquerdo.¹⁰

O carvedilol é um bloqueador- β de terceira geração, que atua de forma não seletiva, bloqueando os três recetores adrenérgicos (α_1 , β_1 e β_2).^{32,33}

De entre os bloqueadores- β , este é o que apresenta uma maior ação vasodilatadora e o que bloqueia mais recetores α_1 -adrenérgicos.

O intuito desta metanálise é verificar em que medida o carvedilol reduz a progressão clínica da SAS em doentes com IC. Neste estudo, pretende-se ainda, analisar a evolução do Índice de Apneia-hipopneia (IAH) e da FEVE após o tratamento com e sem bloqueador- β em doentes com IC, Disfunção Sistólica do Ventrículo Esquerdo (DSVE) e SAS.

Material e Métodos

Amostra e Protocolo de Estudo

A amostra compreende cinco estudos (tabela 1) que incluem 279 doentes, dos quais 218 se encontravam a fazer tratamento com bloqueador- β e 61 sem bloqueador- β . Ambos os grupos foram seguidos por um período de seis meses. Trata-se de estudos randomizados e controlados em que se observou o efeito dos bloqueadores- β não-seletivos (carvedilol) usados no tratamento da IC em doentes com diagnóstico estabelecido de IC sintomática e SAS. Critérios de inclusão: fração de ejeção ventricular (FEVE) <45%,

IC classe NYHA funcional II ou III e diagnóstico de SAS.

Foram excluídos os estudos realizados em doentes com doença cerebrovascular, doença respiratória crónica, angina instável, Síndrome Coronário Agudo nos últimos seis meses, pressão arterial sistólica <100mmHg, doença cardíaca valvular primária, presença de lesão neurológica e que se encontravam a tomar medicação antidepressiva. Além disso, foram também descartados os estudos que incluíam exercício físico adicional, que investigavam um outro fármaco para além do carvedilol, que usavam indivíduos saudáveis como grupo controlo, com doentes após transplante cardíaco e doentes portadores de disfunção diastólica predominante.

O tamanho da amostra ou a duração dos estudos não foram fatores de exclusão.

Nestes estudos, o diagnóstico e a gravidade da SAS são avaliadas através de exames polissonográficos. A PSG é realizada através de monitorização do eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG), eletromiograma (EMG), eletrocardiograma (ECG), excursões toraco-abdominais (bandas respiratórias), fluxo oronasal (transdutor de pressão), saturação de oxigénio (SaO₂) através de oximetria de pulso. Foram avaliados o Índice Apneia-Hipopneia (IAH), Índice Apneia Central (IAC) e Índice Apneia Obstrutiva (IAO). Para avaliar a função do ventrículo esquerdo em todos os doentes foi utilizado um ecocardiograma bidimensional. Esta função foi determinada através do método modificado de Simpson.³¹

Diagnóstico e classificação da Síndrome de Apneia do Sono

A SAS foi classificada de acordo com as normas da Academia Americana de Medicina do Sono.³⁴ Assim, apneia verifica-se quando ocorre uma diminuição do fluxo inspiratório até níveis inferiores a 20% do anteriormente verificado, com duração igual ou superior a dez segundos. A uma redução do fluxo de ar entre 20 a 50% do anteriormente verificado com duração de dez segundos ou mais associada a pelo menos uma diminuição de 4% da saturação de oxigénio designa-se de hipopneia. Por último, o aparecimento de ondas-alfa no eletroencefalograma durante pelo menos três segundos consiste num despertar.

A SAOS foi definida pela recorrência de episódios de oclusão parcial ou completa da via aérea superior, ao nível da hipofaringe, durante o sono, resultando em dessaturação intermitente de oxigénio e microdespertares com consequente fragmentação do sono³⁴. A apneia central foi definida pela cessação do fluxo aéreo por um período igual ou maior que dez segundos, durante o qual não se evidencia qualquer esforço respiratório³⁴. A SACS caracteriza-se por IAH > 5/h em que os eventos centrais são > 50% dos obstrutivos.³⁴ Por último, a respiração do tipo Cheyne-Stokes foi considerada em presença de pelo menos três ciclos consecutivos com alteração cíclica crescendo-decrescendo na amplitude respiratória³⁴. A gravidade da apneia é normalmente determinada de acordo com o IAH o qual é a soma do número de apneias e hipopneias

por hora de sono. Um IAH <5 indica uma condição normal, de 5 a 15 uma SAS ligeira, $> 15 - 30$ uma SAS moderada e > 30 uma SAS grave³⁴.

Estratégia de Estudo

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica, utilizando-se a literatura médica EMBASE, EBSCO, SCIENCE DIRECT, OVID, ELSEVIER, o banco de dados PUBMED e todos os ensaios clínicos registados eletronicamente e publicados em Inglês e Português usando as seguintes palavras-chaves: recetores β -adrenérgicos, bloqueadores- β , insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, síndrome de apneia do sono e distúrbios respiratórios do sono. A busca centrou-se em estudos clínicos publicados entre 1995 e 2012. Além disso, foi realizada uma procura manual de metanálises e estudos sobre bloqueadores- β e SAS e selecionada uma lista de referências de todos os estudos (Figura 1).

Dos cinco estudos elegíveis (tabela 1), foi recolhida informação: média de idade, índice de massa corporal (IMC), FEVE, etiologias da IC, classe NYHA funcional, IAH, IAC e IAO. Foram avaliados os resultados globais da abordagem terapêutica com bloqueador- β no controlo da IC e da SAS.

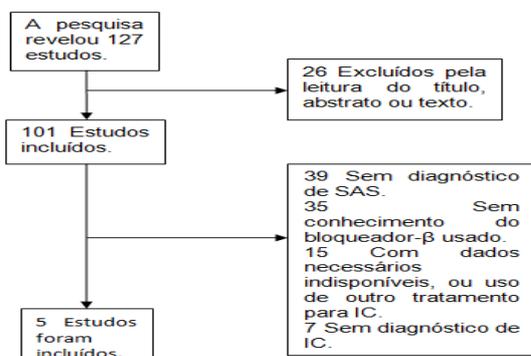


Figura 1: Fluxograma do estudo

Análise Estatística

Uma metanálise agrega as conclusões quantitativas de diferentes estudos independentes mas que são semelhantes e faculta uma estimativa numérica do efeito (diferença média normalizada) global da variável estudada. Assumindo que todos os estudos provêm de uma mesma população, e que o tamanho do efeito não é significativamente diferente entre os diferentes ensaios. Esta hipótese foi testada pelo "teste de heterogeneidade" e foi usado o modelo de efeitos fixos. Nesta dissertação optou-se por apresentar *forest plots* para uma análise mais eficaz. Um *forest plot* apresenta as estimativas de efeito e os intervalos de confiança para os dois grupos individualmente (experimental e controlo), sendo cada um representado por um bloco no valor estimado do efeito da intervenção e por uma linha horizontal que se estende para ambos os lados do bloco. A área do bloco indica o peso atribuído a esse estudo na metanálise, enquanto a linha horizontal representa o intervalo de confiança com nível de confiança de 95%. Todos os cálculos e gráficos foram realizados recorrendo ao *software Review Manager Versão 5.1 Windows*. Os parâmetros avaliados foram: FEVE, IAH, IAC e IAO. As variáveis estatisticamente significativas encontradas nos estudos de análise variável foram utilizadas no modelo de regressão logística. Os valores considerados estatisticamente significativos apresentavam $p < 0,05$.

Resultados

Dos cinco estudos elegíveis (tabela 1) obteve-se um total de 279 doentes, dos quais 218 estavam com tratamento bloqueador- β e 61 sem

bloqueador-β. Quanto à causa da cardiopatia, 127 doentes apresentavam cardiopatia dilatada idiopática, 123 isquémica e seis valvular. O número de doentes incluídos em cada estudo variou entre 8 a 89 (média 31). A idade mínima dos doentes foi de 50 anos e a máxima de 64 anos, sendo que a maioria dos indivíduos apresenta idades próximas dos 60 anos. Relativamente ao IMC, verifica-se uma grande homogeneidade dos dados, sendo de salientar que no estudo IV o valor é de 23, cinco unidades acima dos restantes estudos.

No que respeita às classes funcionais, no grupo com NYHA II, verificou-se que os doentes não usaram os bloqueadores-β. Nos doentes com Classe NYHA III, no estudo I, houve igual número de doentes em relação à Classe NYHA II, no estudo II e III verificou-se um incremento do número de doentes Classe III em relação à Classe NYHA II, sendo um valor extremamente elevado no estudo V, pois em 16 doentes, 15 apresentam Classe NYHA III, e, por fim, no estudo IV, contrariando os restantes valores, verificou-se um decréscimo de doentes nesta classe.

Tabela 1: Estudos selecionados de acordo com a etiologia de Insuficiência Cardíaca, NYHA, medicação e Polissonografia.

	Estudo I Kohnlein ¹³		Estudo II Tamura ¹⁴		Estudo III Pereira ¹⁵		Estudo IV MacDonald ¹⁶		Estudo V Tamura ¹⁷		
	*	**	*	**	*	**	*	**	*	**	
n	16	29	18	27	8	57	19	89	16		
Idade (anos)	58,1	53,8	64	64	56,5	50,0	58	57	63		
IMC	-	-	24	23	22,6	23,8	28	28,1	23		
Etiologia IC	Idiopática	4	9	8	17	-	15	10	51	13	
	Isquémica	12	18	10	10	3	20	9	38	3	
	Valvular	-	2	-	-	1	2	-	-	1	
NYHA	II	7	13	4	6	3	26	7	60	1	
	III	7	13	14	21	5	31	12	29	15	
Medicação	FEVE (%)	25,9	26,1	35	36	22,6	25,4	25	20	32	45
	Diurético	-	-	12	21	8	45	88		15	
	IECA	-	-	12	20	6	46	83		2	
Polissonografia	Digitálicos	-	-	3	3	8	30	63		3	
	IAH (eventos/h)	19,8	8,0	33	14	32,3	17,5	31,8	19,4	34	14
	IAC(eventos/h)	-	-	11	1,9	20,0	4,7	-	-	13	1,9
	IAO(eventos/h)	-	-	2,8	1,6	2,5	4,4	-	-	1,1	3,1

*Grupo sem bloqueador -β; **Grupo com bloqueador -β

Relativamente à análise da variável FEVE, nota-se um ligeiro aumento após seis meses de tratamento, apesar de pouco significativo, nos estudos I,II e III sendo mais expressivo no estudo V, apenas no estudo IV verificou-se a diminuição da FEVE (%) (tabela 2).

Tabela 2: Características da variável Fração da Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) (%)

Estudo	Grupo				Valor p
	Com bloqueador-β		Sem bloqueador-β		
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
Kohnlein ¹³	26.1	7.9	25.9	8.1	-
MacDonald ¹⁶	20.0	22.5	25.0	22.5	0.56
Pereira ¹⁵	25.4	8.8	22.6	7.6	0.3
Tamura ¹⁴	36.0	8.6	35.0	8.1	0.8
Tamura ¹⁷	45.0	9.8	32.0	7.4	<0.001

Visualmente podem analisar-se estas diferenças na figura 2. A diferença média (IC_{95%}) de percentagem de FEVE nos dois grupos foi de 0.78 com (IC_{95%}) entre [-2.10, 3.65], isto é, não existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos pois o intervalo de confiança contém o zero.

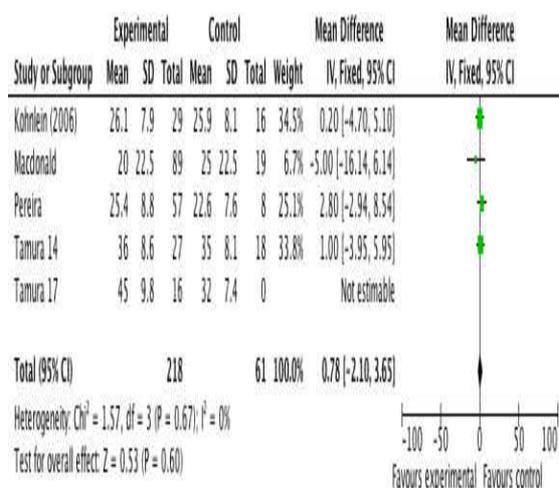


Figura 2: Forest Plot de diferença média de FEVE (%) para indivíduos com tratamento com bloqueador-β e indivíduos sem tratamento com bloqueador-β. As estimativas pontuais e os respetivos intervalos de confiança a 95% para cada um dos estudos incluídos estão representados pelos losangos e as linhas horizontais

No estudo I não existe informação sobre medicação com bloqueadores-β, no estudo IV não houve distinção entre doentes com e sem bloqueadores-β. Todos os grupos presentes expressaram um elevado valor de diuréticos e IECAS. Quanto ao uso de medicação digitalica, é possível encontrar estudos com elevados índices de uso como o estudo III e artigos com valores residuais como é o caso do estudo II.

Relativamente ao IAH (eventos por hora), notou-se uma diferença significativa entre os doentes com e sem bloqueador-β em todos os estudos (tabela 3).

Tabela 3: Características da variável Índice da Apneia- Hipopneia (IAH) (eventos por hora)

Estudo	Grupo				Valor p
	Com bloqueador-β		Sem bloqueador-β		
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
Kohnlein ¹³	8.0	8.2	19.8	14.2	<0.05
MacDonald ¹⁶	19.4	17.85	31.8	27.9	0.06
Pereira ¹⁵	17.5	18.2	32.3	18.4	0.06
Tamura ¹⁴	14.0	11.0	33.0	17.0	<0.0001
Tamura ¹⁷	14.0	13.0	34.0	13.0	0.003

Verifica-se (figura 3) que o decréscimo médio (IC_{95%}) foi de 15.75 com (IC_{95%}) entre [-20.06, -11.43]), isto é, existem diferenças

significativas entre os grupos, pois o intervalo de confiança não contém o zero.

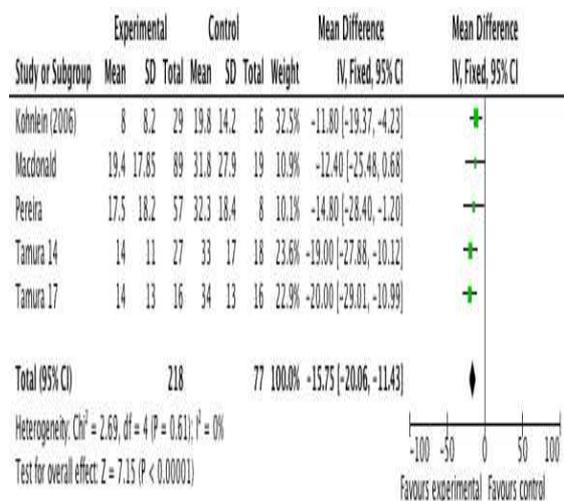


Figura 3: Forest Plot de diferença média de IAH (eventos por hora) para indivíduos com tratamento com bloqueador-β e indivíduos sem tratamento com bloqueador-β. As estimativas pontuais e os respetivos intervalos de confiança a 95% para cada um dos estudos incluídos estão representados pelos losangos e as linhas horizontais.

Relativamente ao IAC (eventos por hora), apenas os estudos II, III e V estudaram esta variável, tendo ocorrido uma diferença significativa entre os doentes com e sem bloqueador-β nos três estudos. Entre o início e seis meses após tratamento com bloqueadores-β (tabela 4).

Tabela 4: Características da variável Índice da Apneia-Central (IAC) (eventos por hora)

Estudo	Grupo				Valor p
	Com bloqueador-β		Sem bloqueador-β		
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
Pereira ¹⁵	4.7	9.7	20.0	21.8	0.002
Tamura ¹⁴	1.9	3.2	11.0	12.0	0.0004
Tamura ¹⁷	1.9	4.3	13.0	11.0	<0.001

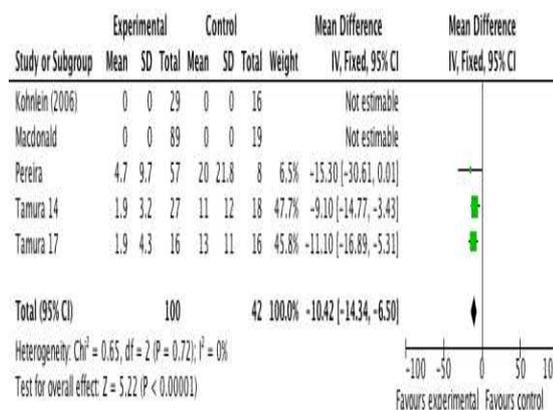


Figura 4: Forest Plot de diferença média de IAC (eventos por hora) para indivíduos com tratamento com bloqueador-β e indivíduos sem tratamento com bloqueador-β. As estimativas pontuais e os respetivos intervalos de confiança a 95% para cada um dos estudos incluídos estão representados pelos losangos e as linhas horizontais.

Confirma-se, na figura 4, um decréscimo médio (IC_{95%}) significativo de 10.42 com (IC_{95%}) entre ([-14.34, -6.50]), ou seja, existem diferenças significativas entre os grupos, pois o intervalo de confiança não contém o zero.

A variável IAO (eventos por hora) foi avaliada nos mesmos estudos que o IAC, tendo-se verificado um aumento significativo nos doentes com bloqueador-β em dois estudos (III e V) e apesar de no estudo II ter-se verificado uma diminuição no grupo com bloqueador-β, a mesma não apresenta significado estatístico (tabela 5).

Tabela 5: Características da variável Índice da Apneia-Obstrutiva (IAO) (eventos por hora)

Estudo	Grupo				Valor p
	Com bloqueador-β		Sem bloqueador-β		
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
Pereira ¹⁵	4.4	10.9	2.5	1.7	0.2
Tamura ¹⁴	1.6	3.1	2.8	4.9	0.33
Tamura ¹⁷	3.1	3.4	1.1	1.5	0.04

Apesar de se ter verificado (figura 5), um aumento médio (IC_{95%}) de 1.10 com (IC_{95%}) entre [-0.23, 2.44]), esse aumento não foi significativo, ou seja, não existem diferenças significativas entre os grupos.

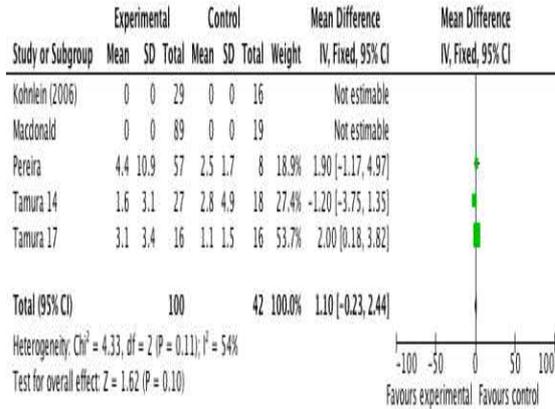


Figura 5: Forest Plot de diferença média de IAO (eventos por hora) para indivíduos com tratamento com bloqueador-β e indivíduos sem tratamento com bloqueador-β. As estimativas pontuais e os respectivos intervalos de confiança a 95% para cada um dos estudos incluídos estão representados pelos losangos e as linhas horizontais.

Discussão

Este estudo teve o propósito de agregar e avaliar a informação de qualidade existente acerca da influência do bloqueador-β no controlo da SAS, em doentes com IC.

Os resultados da presente metanálise indicam que o tratamento a longo prazo com um fármaco β-adrenérgica pode produzir importantes benefícios na IC e SAS. A adição de um bloqueador-β na terapia convencional está associada a um impacto positivo significativo nos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios durante o sono como refletido nos FEVE, IAH e IAC, verificando-se um aumento na primeira e

diminuição nas duas últimas. As conclusões desta metanálise aumentam a confiança adquirida a partir dos estudos individuais, solidificando o conhecimento de que os bloqueadores-β podem produzir uma ampla gama de efeitos favoráveis na IC e na SAS.

Estudos anteriores já haviam demonstrado convincentemente que os doentes com IC moderada ou grave beneficiam da adição de carvedilol à terapia com IECA´s e diuréticos³⁵⁻³⁹ em virtude da ativação simpática ser um fator chave na patogênese da IC.^{40,41} Os benefícios observados com a terapia contínua com bloqueador-β em comparação com o grupo sem bloqueador-β são bastante visíveis. Este tratamento parece melhorar a função ventricular, com a reversão da remodelação cardíaca, e também melhorar a eficiência mecânica⁴²⁻⁴⁵. Outros estudos têm mostrado, ainda, que os bloqueadores-β reduzem os sintomas de IC e melhoram a capacidade funcional, bem como a tolerância ao exercício após enfarte do miocárdio.^{30,35,39,45}

No entanto, é importante notar que estes ensaios clínicos utilizam como bloqueador-β o carvedilol, que bloqueia os recetores α-adrenérgicos, β₁ e β₂. Dado que os recetores α e β combinados evitam os efeitos tóxicos das catecolaminas com maior eficácia do que o bloqueio isolado dos recetores β, como visto em estudos experimentais,²⁶⁻²⁸ é possível que o bloqueio concomitante dos recetores-α explique a maior redução dos eventos respiratórios observado com agentes não-seletivos no presente estudo.

Assim sendo, ao aprofundar a análise dos resultados obtidos pode-se concluir que a idade, o peso e o sexo não revelaram importância significativa nos resultados finais, assim como a análise do IMC e das Classes Funcionais NYHA (tabela 1) que não provocaram diferenças significativas nos valores finais. O mesmo não aconteceu com outras variáveis como o IAH e IAC, obtidos por PSG e a FEVE, obtida através de ecocardiografia, onde se verifica alguma disparidade nos valores obtidos em quatro estudos^{13,14,15,17} analisados, mostrando que o uso de bloqueadores- β na IC está associado com melhorias tanto na FEVE (tabela 2) como nas variáveis da PSG (tabelas 3, 4 e 5). Durante um período de tratamento de seis meses, os doentes no grupo com carvedilol foram mais propensos a exibir uma melhoria dos parâmetros respiratórios durante o sono e menor probabilidade de experimentar deterioração clínica (avaliado por questionários de sintomas, tais como a Escala de Epworth e a Escala de Minnesota) do que os doentes no grupo não-carvedilol.

Os benefícios funcionais explicados anteriormente, foram acompanhados por um aumento, apesar de não significativo, na FEVE. Os resultados desta metanálise indicam que, em adição aos seus efeitos favoráveis sobre a sobrevivência³⁷, o carvedilol melhora os sintomas de IC e ajuda a controlar a SAS, o que confirma o que já havia sido demonstrado: a menor prevalência de SAS em doentes que usam bloqueador- β .³⁵

De notar, que a terapia com carvedilol foi iniciada em pequenas doses que foram

gradualmente aumentadas ao longo de um período de 6 meses. Esta abordagem cautelosa foi seguida em dois estudos^{15,17} com objetivo de minimizar os efeitos adversos que podem ocorrer após a retirada abrupta do apoio homeostático fornecido pelo sistema nervoso simpático. Verificam-se diferenças nas dosagens de fármaco usadas, entre vários estudos^{15,17}, sendo possíveis os valores 5mg, 10mg e 20mg, esta última menos frequente.

Limitações encontradas neste estudo: escassos estudos realizados em populações com IC e SAS; uso de bloqueador- β muito frequente, tornando o grupo controlo sistematicamente menos do que o grupo do estudo. No estudo IV, não foi realizada PSG, mas deve ser enfatizado o objetivo de estudar um grande grupo de doentes. Assim, embora o recurso a estudos domiciliários do sono possa ser uma limitação potencial em um estudo¹⁶, tal pode ajudar a aceder a uma amostra mais generalizável de doentes com IC.

É através da prevenção da remodelação ventricular, da profilaxia de arritmias, da isquemia, da fibrose e apoptose, que fármacos como o carvedilol, podem aumentar a FEVE, a qual se encontra comprovadamente associada a uma melhor qualidade de vida e à redução da mortalidade destes doentes.^{30,39,44,45}

Conclusão

A terapia a longo prazo com bloqueador- β em doentes com IC e SAS ajuda a normalizar os IAH e IAC.

Apesar do aumento verificado no IAO e na FEVE, os mesmos não foram significativos.

Serão necessários mais estudos para identificar qual a influência dos bloqueadores- β no controlo da SAS e na qualidade do sono dos doentes com IC.

Agradecimentos

À Professora Doutora Marta Drummond, minha orientadora, pela competência científica e acompanhamento do trabalho, pela disponibilidade e generosidade reveladas ao longo deste trabalho, assim como pelas críticas, correções e sugestões relevantes feitas durante a orientação.

Referências Bibliográficas

1. Eriksson, H. *et al.* Risk factors for heart failure in the general population. *European Heart Journal* 1999; 10(7):647-656.
2. Hunt, SA. *et al.* 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of American College of Cardiology* 2009; 53(15):1-90.
3. McMurray, J., Stewart, S. Epidemiology, etiology and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83(5):596-602.
4. Levy, D. *et al.* Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *New England Journal of Medicine* 2003; 347(18): 1397-402.
5. Bradley, TD., Floras, JS. Sleep apnea and heart failure. Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107(12):1671-8.
6. Bradley, TD., Floras, JS. Sleep apnea and heart failure. Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1826-26.
7. Ferreira, S., Winck, J., Bettencourt, P., Rocha-Gonçalves, F. Heart failure and sleep apnea: to sleep perchance to dream. *European Journal of Heart Failure* 2006; 8(3):227-36.
8. Hanly, PJ., Zuberi-Khokhar, NS. Increased mortality associated with Cheyne – Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1):272-276.
9. Brenner, S., Angermann, C., Jany, B., Ertl, G., Störk, S. Sleep-disordered breathing and heart failure: A dangerous liaison. *Trends Cardiovascular Medicine* 2008; 18(7):240-247.
10. Solin, P. *et al.* Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99(12):1574-1579.
11. Naughton, MT., Liu, PP., Bernard, DC., Goldstein, RS., Bradley, TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by

- continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1):92- 97.
12. Hayes, D., Anstead, M., Ho, J., Phillips, B.A. Insomnia and chronic heart failure. *Heart Failure Review* 2009; 14(3):171-172.
 13. Kohnlein, T., Welte, T. Does beta-blocker treatment influence central sleep apnea?. *Respir Med* 2007; 101(4):850-853.
 14. Tamura, A., Kawano, Y., Naono, S., Kotoku, M., Kadota, J. Relationship between β-blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest* 2007; 131(1):130-5.
 15. Silva, CP. *et al.* Reduction of Central Sleep Apnea in Heart Failure Patients with Beta-blockers Therapy. *Arq Bras de Cardiol* 2010; 94(2):223-229.
 16. Macdonald, M., Fang, J., Pitman, S.D., White, D.P., Malhotra, A. The Current Prevalence of Sleep Disordered Breathing in Congestive Heart Failure Patients Treated with Beta-blockers. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2008; 4(1):38-42.
 17. Tamura, A., Kawano, Y., Kadota, J. Carvedilol Reduces the Severity of Central Sleep Apnea in Chronic Heart Failure. *Circulation J* 2009; 73(2):295-298.
 18. Lanfranchi, P.A. *et al.* Prognostic value of nocturnal Cheyne – Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99(11):1435-1440.
 19. Javaheri, S., Shukla, R., Zeigler, H., Wexler, L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *Journal of American College of Cardiology* 2007; 49(20):2028-2034.
 20. Bradley, T.D. *et al.* Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(19):2025-2033.
 21. Somers, V.K. *et al.* Sleep apnea and cardiovascular disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008; 118(10):1080-1111.
 22. Kaneko, Y. *et al.* Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(13):1233-1241.
 23. Wang, H. *et al.* Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *Journal of American College of Cardiology* 2007; 49(15):1625-1631.
 24. Kasai, T. *et al.* Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133(3):690-696.

25. Kapur, V. *et al.* The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep* 1999; 22(6):749-755.
26. Frishman, WH. Carvedilol. *New England Journal of Medicine* 1998; 339(24):1759 - 65.
27. Bristow, MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationale for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. *Journal of American College of Cardiology* 1998; 71(9):12–22.
28. Aronow, WS. Treatment of systemic hypertension. *American Journal of Cardiovascular Disease* 2012; 2(3):160-1701.
29. Bristow, MR. *et al.* Dose-response of chronic β-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89(4):1632-42.
30. Eichhora, EJ. *et al.* Effect of metoprolol on myocardial function and energetic in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of American College of Cardiology* 1994; 24(5):1310-1320.
31. Goldhammer, E., Maor, I., Shnitzer, S., Lanir, A., Abinader, EG. The early antioxidant effect of carvedilol predicts the clinical course in congestive heart failure patients. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2007; 8(6):453-6.
32. DiNicolantonio, JJ., Hackam, DG. Carvedilol: a third-generation β-blocker should be a first choice β-blocker. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2012; 10(1):13-25.
33. Nakagomi, A. *et al.* Secondary preventive effects of a calcium antagonist for ischemic heart attack: randomized parallel comparison with β-blockers. *Circulation J* 2011; 75(7):1696-705.
34. Task Force of the American Academy of Sleep. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22(5):667-89.
35. Packer, M. *et al.* Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996; 94(11):2793-9.
36. Metra, M. *et al.* A rationale for the use of betablockers as standard treatment for heart failure. *American Heart Journal* 2000; 139(3):511-521.
37. Packer, M. *et al.* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *New England Journal of Medicine* 1996; 334(21):1349-1355.
38. Yancy, CW. Clinical trials of betablockers in heart failure: a class review. *American*

- Journal of Medicine* 2001; 110(5A):7S-10S.
- College of Cardiology* 1995; 25(6):1225-1231.
39. Krum, H. *et al.* Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92(6):1499-1506.
 40. Colucci, WS, *et al.* Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure: The US carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996; 94(11):2800-2806.
 41. Teerlink, JR., Massie, BM. Beta-adrenergic blocker mortality trials in congestive heart failure. *American Journal of Cardiology* 1999; 84(9A):94R-102R.
 42. Wallhaus, TR. *et al.* Myocardial free acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103(20):2441-2446.
 43. Maack, C. *et al.* Prospective crossover comparison of carvedilol and metoprolol in patients with chronic heart failure. *Journal of American College of Cardiology* 2001; 38(4):939-946.
 44. Khattar, RS., Senior, R., Soman, P., van der Does, R., Lahiri, A. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure: comparative and combined effects of captopril and carvedilol. *American Heart Journal* 2001; 142(4):704-713.
 45. Olsen, SL. *et al.* Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *Journal of American*