

Redução da Prevalência de Apneia Central em Pacientes com Insuficiência Cardíaca sob Uso de Betabloqueador

Reduction of Central Sleep Apnea in Heart Failure Patients with Beta-Blockers Therapy

Christiano Pereira Silva, Geraldo Lorenzi-Filho, Bianca Marcondes, Gilmar Osmundo Junior, Sandrigo Mangini, Aguinaldo Figueiredo Freitas Junior, Phillipe Vieira Pires, Edimar Alcides Bocchi, Fernando Bacal

Instituto do Coração - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: As apneias do sono são doenças frequentes em portadores de insuficiência cardíaca (IC). Estimativas da era pré-betabloqueador (BB) apontam para uma prevalência de 45% de apneias centrais nestes pacientes.

Objetivo: Avaliar a influência dos BB na prevalência das apneias centrais e sua interferência na qualidade do sono e de vida de portadores de IC.

Métodos: 65 pacientes portadores de IC foram submetidos a polissonografia diagnóstica. Os resultados da polissonografia foram avaliados de acordo com o uso ou não de BB. No dia do exame os pacientes responderam ao questionário de Minnessota para qualidade de vida com IC. Após 6 e 12 meses da data da polissonografia, houve contato telefônico com todos os pacientes, para a repetição do questionário de Minnessota.

Resultados: A prevalência de apneia do sono (IAH > 15/h) foi de 46,1% na população total, porém a apneia central foi identificada em apenas 18,4% dos pacientes. O uso de BB, em análise multivariada, foi o único preditor de ocorrência de menor índice de apneia e hipopneia (IAH) central ($p=0,002$), maior saturação ($p=0,02$) e menor dessaturação média de oxigênio ($p=0,03$). Além disso, o uso de BB foi preditor de melhor qualidade de vida após 6 e 12 meses ($p=0,002$ e $0,001$ respectivamente) e de menor número de hospitalizações nestes períodos ($p=0,001$ e $p=0,05$ respectivamente).

Conclusão: O uso de BB reduziu a incidência de apneia central na população total, se compararmos com os dados da literatura. Além disto, os BB melhoraram parâmetros da qualidade do sono e de vida de portadores de IC. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 239-245)

Palavras-chave: Síndromes da apneia do sono, insuficiência cardíaca, beta-antagonistas adrenérgicos.

Abstract

Background: Sleep apneas are frequent in patients with heart failure (HF). Estimate of the pre-beta blocker age (BB) point out to 45% of central apneas in these patients.

Objective: Assess the influence of BB in central apneas and their interference in the quality of sleep and life of patients with heart failure.

Methods: 65 patients with heart failure underwent diagnostic polysomnography. Polysomnography have been assessed according to the use or not of BB. On the day of examination, the patients answered the Minnessota questionnaire for quality of life with HF. After 6 and 12 months from the polysomnography date, all patients were contacted by phone, in order to repeat the Minnessota questionnaire.

Results: The prevalence of sleep apnea (IAH > 15/h) hit 46.1% in the total population, however, central sleep apnea was identified in 18.4% of patients. The use of BB, in a multivariate analysis, was the only predictor of a minor index of central apnea and hypopnea (IAH) ($p=0.002$), greater saturation ($p=0.02$) and smaller average desaturation of oxygen ($p=0.03$). Additionally, the use of BB could predict a better quality of life after 6 and 12 months ($p=0.002$ and 0.001 respectively) and a smaller number admissions in these periods ($p=0.001$ and $p=0.05$ respectively).

Conclusion: The use BB reduced the rate of central sleep apnea in total population, if we compare to literature data. Additionally, the BB improved parameters of quality of sleep and life of patients with heart failure. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 223-229)

Key words: Sleep apnea syndromes; heart failure; adrenergic beta-antagonists.

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

Correspondência: Christiano Pereira Silva •

Rua Charles Spencer Chaplin, 85 / 21 - Vila Andrade - 05642-010 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: chrissilva@cardiol.br, chrissilva@hotmail.com

Artigo recebido em 07/02/09; revisado recebido em 23/05/09; aceito em 09/07/09.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das doenças cardiovasculares de maior morbimortalidade e de impactos econômicos e sociais mais significativos¹. Aproximadamente 5 milhões de americanos possuem IC atualmente. Na Europa, estudos têm demonstrado prevalência oscilando entre 0,5% (em pessoas mais jovens) até 16,1% em maiores que 75 anos². A IC descompensada (ICD) é a razão de, pelo menos, 20% do total de admissões hospitalares entre pessoas da mesma faixa etária³. Assim, é importante que se investigue cada variável potencialmente preditora de evolução e prognóstico destes pacientes. Muitas destas variáveis já são bem conhecidas, enquanto outras estão se popularizando rapidamente.

Uma destas variáveis é o distúrbio respiratório do sono (DRS), especialmente a apneia central do sono (ACS). O padrão conhecido por Cheyne-Stokes (CS) é o mais conhecido padrão deste distúrbio^{4,5}. A ACS ocorre especialmente em pacientes com IC, onde a prevalência oscila entre 30% e 50%⁶. O mecanismo fisiopatológico que explica esta elevada prevalência fundamenta-se na hipocapnia resultante da taquipneia e hiperpneia decorrentes da congestão pulmonar. A apneia aumenta a ativação simpática e o risco de arritmias ventriculares, fatores provavelmente responsáveis pelo aumento da mortalidade observado nos seus portadores⁷.

Nosso estudo acompanhou 65 pacientes com IC grave, terapia medicamentosa otimizada e portadores de sintomas relacionados à ACS. Estes pacientes foram submetidos à polissonografia noturna e posteriormente acompanhados pelo período de um ano. O objetivo do estudo foi avaliar o impacto que o uso de betabloqueador provoca sobre a prevalência das apneias centrais. Também pretendeu-se avaliar quanto a presença de ACS e a terapia de betabloqueador influenciou no tratamento destes pacientes.

Pacientes e Métodos

Pacientes

Entre dezembro de 2004 e dezembro de 2006, 65 pacientes consecutivos (44 homens e 21 mulheres; idade média $50,8 \pm 12,8$ anos), portadores de IC em tratamento no ambulatório de Insuficiência Cardíaca e Transplante do Instituto do Coração de São Paulo, foram selecionados para o estudo. Os critérios de inclusão foram: portadores de IC classe funcional (NYHA) II ou III, dispneia em repouso ou tosse seca durante a noite, apneia testemunhada pelo cônjuge e fração de ejeção ventricular esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$. Os critérios de exclusão compreendiam doença cerebrovascular prévia, uso de drogas depressoras do sistema nervoso central, índice de massa corporal > 30 e doença respiratória crônica.

Todos os pacientes foram submetidos a um exame de polissonografia diagnóstico, onde a ocorrência de apneia foi avaliada. A medicação dos pacientes não foi alterada para a realização dos exames.

O Questionário de Qualidade de Vida de Minnesota foi aplicado a todos os pacientes, imediatamente antes do exame diagnóstico. Toda a população foi acompanhada por um ano. Seis e 12 meses após o exame diagnóstico, os autores

entraram em contato com a população estudada, para nova aplicação do questionário de Minnesota e para questionar sobre re-hospitalizações e morte.

A investigação foi feita de acordo com os princípios delineados pela Declaração de Helsinki. A Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP aprovou o protocolo de estudo, e um consentimento informado foi preenchido por cada paciente / responsável antes do início do seguimento.

Polissonografia

A Polissonografia noturna foi realizada utilizando um sistema digital (EMBLA 17 canais, *FLAGA hf. Medical Devices*). A investigação consistia em monitorizar EEG, eletrooculograma, eletromiograma submental, ECG, excursões toracoabdominais, fluxo oronasal e saturação arterial de oxigênio por oximetria de pulso. Apneia central foi definida por ausência de fluxo oronasal durante ≥ 10 segundos, associado à ausência de esforços respiratórios. Apneia obstrutiva foi definida por ausência de fluxo oronasal por ≥ 10 segundos, porém na presença de movimentos toracoabdominais (esforços respiratórios). Hipopneia, por sua vez, foi caracterizada por uma redução de $\geq 50\%$ no fluxo oronasal, por mais que ≥ 10 s e associado a $\geq 3\%$ na queda da oxigenação arterial. O índice de apneia-hipopneia (IAH) foi calculado sendo a média do número de apneias e hipopneias por hora de sono. Também os índices de apneias central (IAC) e obstrutiva (IAO) foram calculados pela média destes eventos por hora.

Análise estatística

As variáveis classificatórias foram exibidas em tabelas de contigência com frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas foi avaliada pelo teste exato de Fisher. A distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada com o teste t-Student ou pelo teste de Wilcoxon. As variáveis que demonstraram significância estatística na análise univariada foram usadas no modelo de regressão logística. Foram consideradas estatisticamente significantes quando o valor de p foi $< 0,05$.

Resultados

Entre os pacientes submetidos à polissonografia diagnóstica, 55 pacientes (87,6%) usavam betabloqueador (carvedilol) em uma dose média diária de 28,8 mg. Hipotensão (7,6%), bradicardia (3%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (1,5%) não permitiram aos demais pacientes também fazerem uso da medicação. As características clínicas de toda a população estão descritas na Tabela 1.

Os pacientes sem betabloqueador apresentavam menor pressão arterial sistólica ($p=0,02$), única diferença significativa entre pacientes com e sem estas medicações.

Trinta pacientes (46,1%) apresentaram IAH $> 15/h$. Apneia central do sono foi encontrada em 12 pacientes (18,4% de toda a população, equivalente a 40% dos pacientes com IAH $> 15/h$). Apneia obstrutiva foi encontrada em 3 pacientes (10%), apneia mista em 4 (13,3%) e hipopneia em 11 pacientes (36,6%).

A menor prevalência de apneia central nesta população foi

Tabela 1 - Características da população

Variáveis	Grupo total (n=65)	Recebendo betabloqueadores (n=57)	Sem betabloqueadores (n=8)	p
Idade (anos)	50,8 ± 12,8	50,0 ± 13,2	56,5 ± 8,0	0,07
Sexo masculino	44	37	7	0,8
IMC	23,6 ± 2,9	23,8 ± 2,8	22,6 ± 3,3	0,3
PAS	106,1 ± 10,0	107,1 ± 10,0	99,3 ± 7,7	0,02
PAD	65,6 ± 8,2	66,3 ± 8,2	60,6 ± 7,2	0,07
Etiologia IC				
Chagásica	15	11	4	
Hipertensiva	6	6	-	
Idiopática	15	15	-	
Isquêmica	23	20	3	
Valvar	3	2	1	
Outras	3	3	-	
NYHA				
II	29	26	3	0,4
III	36	31	5	0,7
FEVE (%)	25,1 ± 8,6	25,4 ± 8,8	22,6 ± 7,6	0,3
Ritmo sinusal	38	33	5	0,7
Medicações (n)				
Carvedilol	57	57	-	-
Enalapril	32	26	6	0,6
Captopril	20	20	-	-
BRA (losartan)	9	7	2	0,3
Diurético	53	45	8	0,2
Digoxina	38	30	8	0,5
Espironolactona	49	44	5	0,4
Dose média (mg/d)				
Carvedilol	28,8 ± 16,6	28,8 ± 16,6	-	-
Enalapril	31,4 ± 11,7	31,7 ± 12,0	30,0 ± 10,9	0,7
Captopril	92,5 ± 43,3	92,5 ± 43,3	-	-
Losartana	66,6 ± 25,0	64,2 ± 24,4	75,0 ± 35,3	0,7
Tiazídico	27,5 ± 7,9	27,7 ± 8,3	25	0,9
Furosemida	48,8 ± 23,5	49,5 ± 24,5	45,0 ± 17,7	0,5
Digoxina	0,2 ± 0,06	0,2 ± 0,06	0,2 ± 0,06	0,8
Espironolactona	25,7 ± 5,3	25,8 ± 5,6	25	0,3

IMC - índice de massa corporal; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA - inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA - bloqueador do receptor de angiotensina.

uma surpresa, ainda que não comparada estatisticamente com a literatura. A análise de regressão multivariada mostrou que o uso corrente de betabloqueador foi o único preditor independente de ausência de apneia central do sono ($p < 0,002$).

Quando se comparou os resultados das polissonografias dos pacientes com e sem betabloqueador, confirmou-se a ocorrência de menor índice de apneia central entre

pacientes tomando a medicação ($p = 0,002$). Além disso, como demonstrado na Tabela 2, os pacientes do grupo betabloqueador apresentaram maior saturação média noturna de oxigênio, menor pior saturação durante a noite e menor média de dessaturação arterial, significativamente diferentes das do grupo sem betabloqueador ($p = 0,02$, $0,01$ e $0,03$, respectivamente).

A qualidade de vida, segundo o questionário de Minnesota, foi significativamente melhor, após 6 e 12 meses, entre os pacientes sem apneia central ($p=0,002$ e $p=0,001$ respectivamente – figuras 1 e 2). Hospitalizações foram mais comuns na população com apneia central ($p=0,001$ e $p=0,005$ para 6 e 12 meses, respectivamente – figuras 3 e 4). Não houve diferença de taxa de mortalidade entre as populações com e sem apneia central.

Discussão

Este estudo teve a intenção de avaliar a influência do betabloqueador na prevalência da apneia central do sono, em pacientes com insuficiência cardíaca, bem como se estas medicações podem interferir na qualidade do sono destes pacientes. Além disso, também pretendeu investigar se a ocorrência de apneia central impactaria no prognóstico e/ou na qualidade de vida destes pacientes.

A menor prevalência de apneia central em pacientes sob uso de betabloqueador, ainda que não comparada estatisticamente com a literatura, se comparado com que esta descreve, foi o principal achado do estudo. Também confirmou-se o que já havia sido demonstrado: distúrbios respiratórios, como apneia central, têm influência no prognóstico e afetam diretamente a qualidade de vida dos pacientes com IC.

Apneia central do sono tem sido associada com aumento da atividade nervosa simpática em pacientes com IC, e é uma conhecida preditora de progressão desta síndrome, além de preditora de arritmias ventriculares e morte. A presença de ACS também está associada a maior probabilidade de transplante

cardíaco precoce. De fato, dois estudos demonstraram que pacientes com IC e ACS, independentemente de outros fatores, têm risco de mortalidade aumentado em duas a três vezes⁸⁻¹⁰. Nosso estudo não encontrou diferença de mortalidade; entretanto, qualidade de vida e hospitalizações foram significativamente distintas entre pacientes com e sem ACS, sempre em detrimento dos pacientes com apneia.

Existem poucos estudos epidemiológicos onde a prevalência de ACS em pacientes com IC foi avaliada. Os dois maiores envolveram 450 e 81 pacientes e reportaram prevalências de 33% e 40%, respectivamente^{11,12}. Os principais riscos para ACS foram sexo masculino, hipocapnia, fibrilação atrial e idade avançada.

Estes estudos foram relevantes, especialmente por caracterizarem a ACS como uma importante comorbidade associada à IC. Porém, a questão que este estudo tentou responder foi se a prevalência citada acima permanece a mesma na era da terapia com betabloqueador – quando o uso deste em pacientes com disfunção ventricular atinge, no Instituto do Coração, mais de 90% dos pacientes¹³. Recentemente, Tamura e cols.¹⁴ estudaram 45 pacientes com IC e demonstraram baixa prevalência de ACS entre os usuários crônicos de betabloqueador. Além disso, demonstraram que cinco pacientes sem betabloqueador e com IAC > 5 reduziram significativamente este índice após 6 meses de tratamento com carvedilol ($9,5 \pm 4,9$ to $1,3 \pm 2,4$, $p=0,03$). Kohnlein e cols.¹⁵ encontraram resultados semelhantes quando estudaram 50 pacientes com IC com e sem uso de betabloqueador¹⁵.

Talvez uma forma de explicar o motivo da redução da ACS com o betabloqueador seja pela melhora inquestionável que a função ventricular esquerda tem

Tabela 2 - Resultados de polissonografia dos pacientes com e sem betabloqueador

Polissonografia	Total pacientes (n=65)	Com betabloq. (n=57)	Sem betabloq. (n=8)	p*
IAH %	19,3 ± 18,7	17,5 ± 18,2	32,3 ± 18,4	0,06
IAC %	6,6 ± 12,7	4,7 ± 9,7	20,0 ± 21,8	0,002
IAO %	4,2 ± 10,2	4,4 ± 10,9	2,5 ± 1,7	0,2
Saturação arterial acordado %	93,4 ± 2,4	93,6 ± 2,5	92,3 ± 1,1	0,02
Saturação arterial média %	92,8 ± 2,8	92,9 ± 2,9	91,9 ± 1,4	0,1
Pior saturação arterial %	82,9 ± 5,9	83,6 ± 5,9	78,0 ± 4,1	0,01
Dessaturação arterial média %	5,9 ± 2,3	5,4 ± 1,8	8,6 ± 3,2	0,03
Epworth	8,8 ± 4,0	8,4 ± 3,6	11,1 ± 6,2	0,2
Tempo total de sono (min)	422,8 ± 70,2	420,6 ± 72,9	438,5 ± 46,7	0,3
Eficácia do sono %	77,7 ± 17,8	78,0 ± 18,7	75,3 ± 9,5	0,5
Estágio do sono 1 %	9,6 ± 12,1	10,1 ± 12,7	6,6 ± 5,2	0,1
Estágio do sono 2 %	63,4 ± 12,9	62,6 ± 12,8	69,1 ± 13,1	0,2
Estágio do sono 3 %	8,6 ± 6,5	8,4 ± 6,3	10,3 ± 8,5	0,6
Estágio do sono 4 %	5,6 ± 6,1	5,8 ± 6,3	3,7 ± 3,6	0,2
REM %	14,0 ± 7,1	14,0 ± 7,0	13,6 ± 8,5	0,9

IAH - índice de apneia e hipopneia; IAC - índice de apneia central; IAO - índice de apneia obstrutiva; REM - movimentos rápidos dos olhos; *p: entre pacientes recebendo betabloqueador ou não.

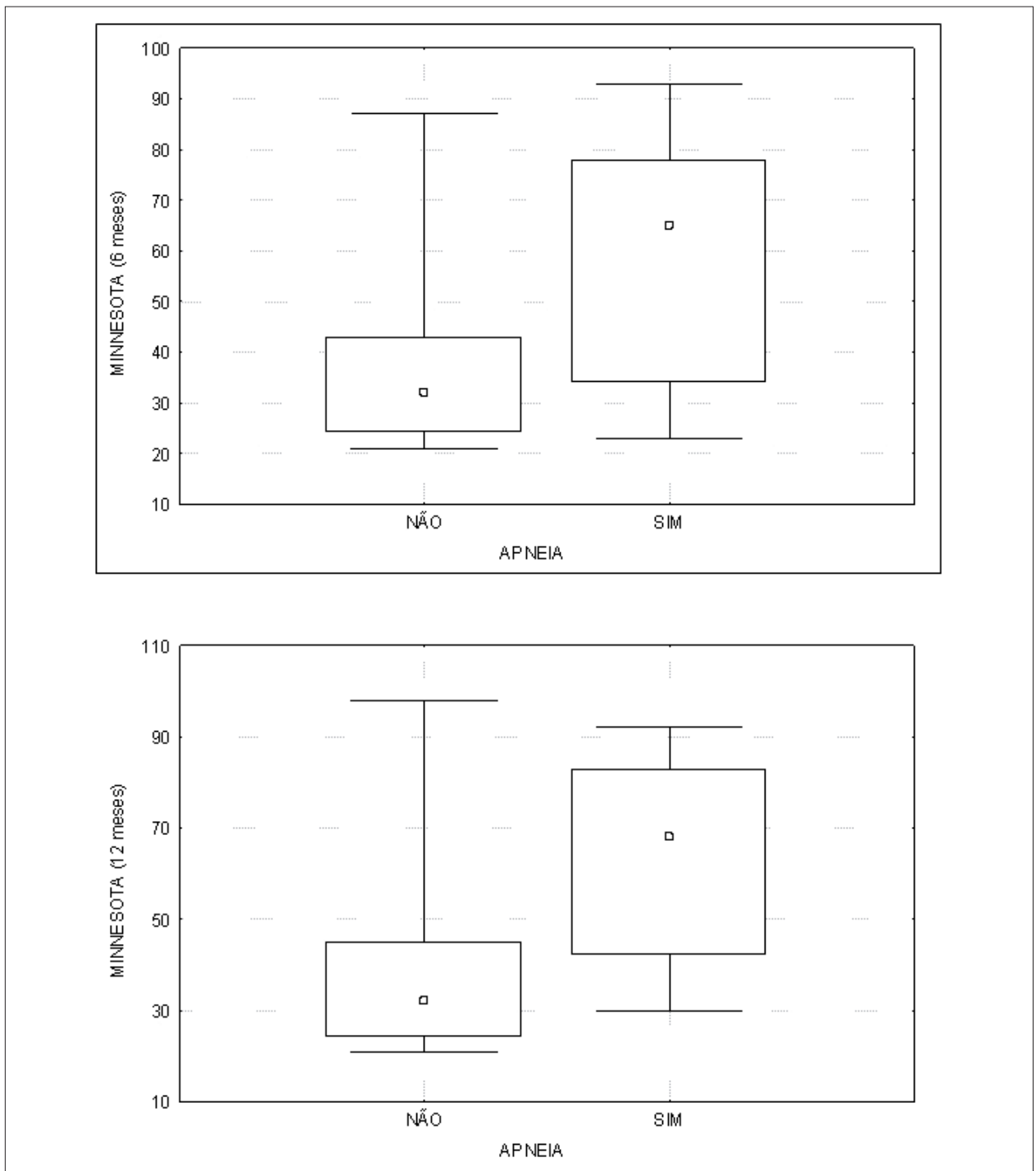


Fig. 1 e 2 - Melhor qualidade de vida em pacientes sem apneia central (questionário de Minnesota, após 6 e 12 meses do exame diagnóstico).

com estas medicações. Pela prevenção de remodelamento ventricular, profilaxia de arritmias, isquemia, fibrose e apoptose, drogas como carvedilol, metoprolol e bisoprolol podem aumentar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o que está comprovadamente associado com a melhora da qualidade de vida e também com a redução de mortalidade destes pacientes.

A terapia com betabloqueador também pode reduzir a severidade da ACS através da restauração da quimiossensibilidade central ao CO_2 . Esta sensibilidade pode desestabilizar a respiração durante o sono, quando a PaCO_2 está abaixo do limiar respiratório, o que resulta na ACS. Existe uma significativa correlação positiva entre o aumento da quimiossensibilidade central ao CO_2 e a

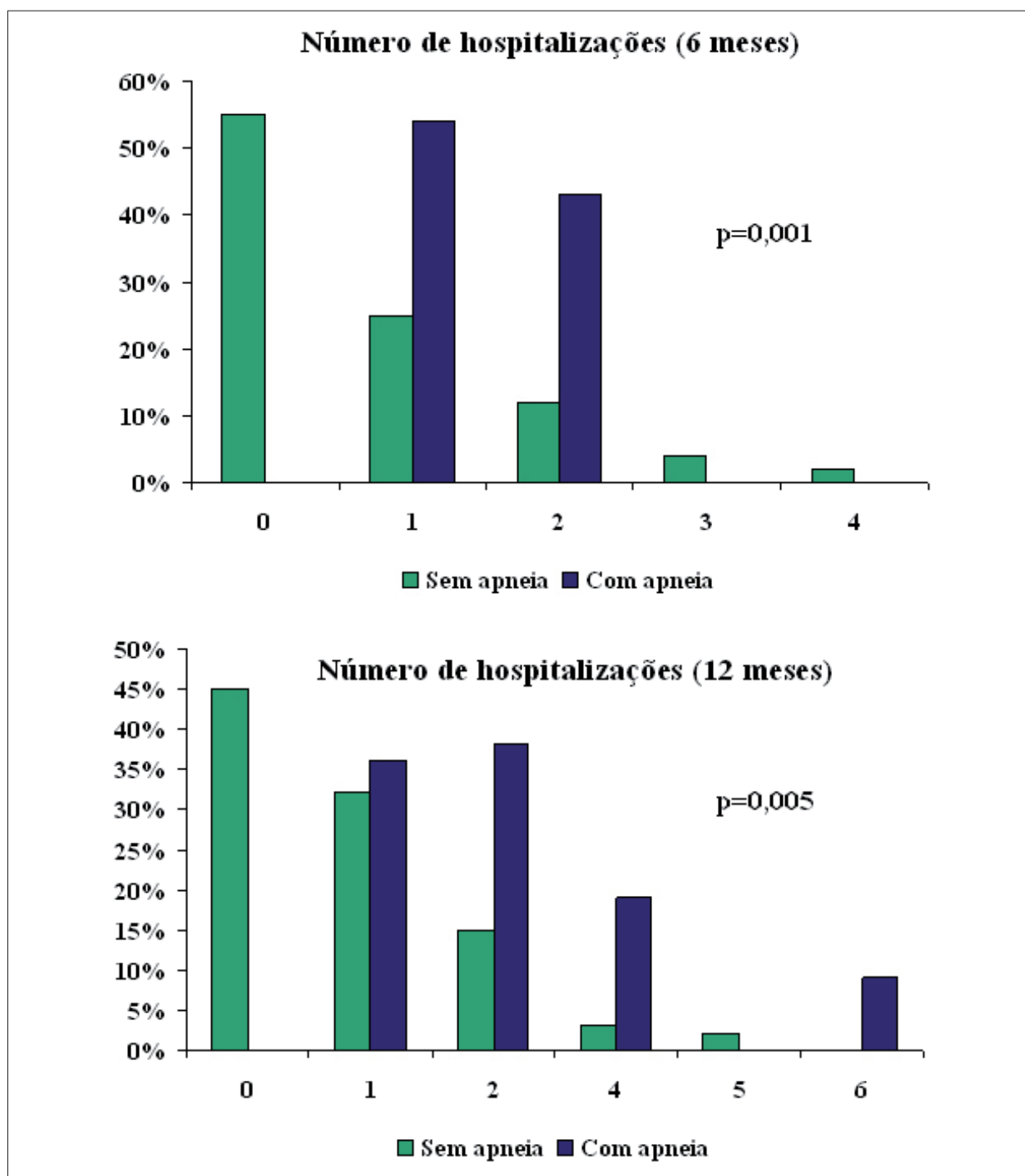


Fig. 3 e 4 - Redução das hospitalizações em pacientes sem apneia central (após 6 e 12 meses de seguimento).

noraepinefrina plasmática, em pacientes com IC. A inibição da atividade simpática reduz o nível de noraepinefrina plasmática e impede o aumento da sensibilidade ao CO₂. Isto foi demonstrado por Takahashi e cols.¹⁶, quando administraram propranolol endovenoso em voluntários saudáveis e promoveram uma depressão significativa nesta sensibilidade¹⁶.

Conclusão

Em conclusão, este estudo demonstrou que a terapia com betabloqueador provavelmente reduz a prevalência de apneia central do sono em portadores de IC, e aumenta a qualidade do sono destes pacientes. Além disso, comprovou-se mais uma vez que pacientes com ACS têm pior qualidade de vida e estão sujeitos a um maior número

de hospitalizações. Entretanto, não houve diferença de mortalidade relacionada ao distúrbio ventilatório.

Limitações do estudo

O número de pacientes do grupo sem betabloqueador foi menor do que pretendíamos. Isto deveu-se à enorme dificuldade de encontrarmos pacientes com IC e sem betabloqueador em seguimento no ambulatório de IC e Transplante do InCor. Mesmo quando investigamos pacientes de outros grupos do hospital, a dificuldade de seleção de pacientes sem estas medicações permaneceu.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPESP.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Christiano Pereira Silva pelo Instituto do Coração - HCFMUSP.

Referências

- Sin DD, Man GC. Cheyne–Stokes respiration: a consequence of a broken heart? *Chest*. 2003; 124: 1627-8.
- Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B, Ohlson LO, Tibblin G, Welin L, et al. Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J*. 1989; 10: 647-56.
- Pépin JL, Chouri-Pontarollo N, Tamisier R, Lévy P. Cheyne–Stokes respiration with central sleep apnoea in chronic heart failure: proposals for a diagnostic and therapeutic strategy. *Sleep Med Rev*. 2006; 10: 33-47.
- Tobin JM, Snyder JV. Cheyne–Stokes respiration revisited: controversies and implications. *Crit Care Med*. 1984; 12 (10): 882-7.
- Lorenzi-Filho G, Genta PR, Figueiredo AC, Inoue D. Cheyne–Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. *Clinics*. 2005; 60 (4): 333-44.
- Naughton MT, Liu PP, Benard 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: 92-7.
- Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne–Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*. 1999; 99: 1435-40.
- Findley LJ, Zwillich CW, Ancoli-Israel S, Kripke D, Tisi G, Moser KM. Cheyne–Stokes breathing during sleep in patients with left ventricular heart failure. *South Med J*. 1985; 78: 11-5.
- 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: 272-6.
- Sin DD, Logan AC, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne–Stokes respiration. *Circulation*. 2000; 102: 61-6.
- Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1101-6.
- Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998; 97: 2154-9.
- Silva CP, Bacal F, Pires PV, Mangini S, Issa VS, Moreira SF, et al. Heart failure treatment profile at the β -blockers era. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88 (4): 475-9.
- 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: 130-5.
- Kohnlein T, Welte T. Does beta-blocker treatment influence central sleep apnoea? *Respir Med*. 2007; 101: 850-3.
- Takahashi T, Shinozaki T, Sugimura K, Ogawa H, Okabe S, Watanabe J, et al. Impact of beta-stimulation to central chemoreceptor sensitivity [abstract]. *Circ J*. 2004; 68 (Suppl 1): 138.