

Christiano Pereira Silva

Estudo do comportamento dos distúrbios respiratórios do sono de pacientes portadores de insuficiência cardíaca em fase avançada, antes e após a administração de medicamento doador de óxido nítrico: estudo randomizado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Cardiologia  
Orientador: Prof. Dr. Fernando Bacal

São Paulo  
2007

## ***I - INTRODUÇÃO***

## **I – INTRODUÇÃO**

A insuficiência cardíaca (IC) representa um sério problema de saúde pública. Nos Estados Unidos, por exemplo, 5,0 milhões de pessoas têm a doença, e novos 550.000 casos são diagnosticados anualmente. Aproximadamente 4,0 milhões de hospitalizações envolvem a IC, a cada ano, naquele país, principalmente com pacientes idosos, sendo que mais de 80% dos pacientes internados têm mais de 65 anos de idade<sup>1</sup>.

Os custos envolvidos no tratamento da IC são responsáveis por 1 a 3% dos orçamentos previstos para as agências nacionais de saúde<sup>2</sup>, sendo que as internações respondem por dois terços do valor envolvido. Os Estados Unidos gastaram, em 2005, aproximadamente 27,9 bilhões de dólares com a doença, entre custos diretos e indiretos<sup>1</sup>. Deste montante, 2,9 bilhões foram destinados à aquisição de medicamentos. O custo da IC no Reino Unido aproxima-se de 1,8% da verba destinada ao *National Health System*, equivalente a 1,1 bilhão de dólares; 69% deste montante foram gastos com internações, enquanto 18% foram usados na compra de medicamentos<sup>3</sup>.

No Brasil, a IC representa o motivo de 4,0% das internações gerais e 31,0% das internações por doenças cardiovasculares<sup>4</sup>. A média de permanência hospitalar é de 5,8 dias, e a mortalidade nosocomial oscila entre 5,6 a 6,0%, enquanto dados internacionais têm ampla variação, podendo representar entre 8,5 até 23,1%.

A IC freqüentemente é acompanhada de comorbidades distintas, que interferem no tratamento e na evolução natural da doença. O registro americano ADHERE reuniu dados de mais de 100.000 pacientes internados por IC descompensada, e mostrou que mais de 90% dos pacientes analisados eram portadores também de hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença coronariana crônica (DAC) ou diabetes melito (DM). Além destas, 35% deles possuíam insuficiência renal crônica (IRC), 33% asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e 19% doença arterial oclusiva periférica (DAOP)<sup>5</sup>. Estas comorbidades dificultam o tratamento e agravam o prognóstico de seus portadores.

Os distúrbios respiratórios do sono (DRS) também freqüentemente acometem os pacientes portadores de IC. O sono normal é dividido em sono *rapid eye movement* (REM) e *non-rapid eye movement* (NREM). Durante o sono NREM, que ocupa 85% do total do período, ocorre um estado de relaxamento do sistema cardiovascular<sup>6</sup>. O metabolismo corporal, a atividade do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS), frequência cardíaca e a resistência vascular periférica diminuem em 5 a 10%, conferindo um estado de hiperatividade vagal<sup>7</sup>. A pressão da artéria pulmonar pouco se altera. As alterações observadas de pressão arterial e débito cardíaco são decorrentes da frequência cardíaca, visto que a fração de ejeção ventricular pouco muda. O oposto ocorre durante os 15% do sono correspondentes ao sono REM, onde descargas simpáticas levam ao aumento do metabolismo cardíaco e da pressão arterial, tal como se observa durante a vigília.

## **I.1 – APNÉIAS DO SONO**

Classificadas entre os principais DRS estão as apnéias do sono (AS). Define-se apnéia a cessação do fluxo de ar nas vias aéreas pelo período mínimo de 10 segundos. Hipopnéia é a redução não completa deste fluxo, mas em pelo menos 50%, com dessaturação arterial acompanhante de, ao menos, 2 a 4% de diminuição. O índice de apnéia e hipopnéia (IAH) reflete a frequência que estas ocorrem no período de uma noite, em análises feitas a cada hora.

Existem duas classificações para os distúrbios respiratórios do sono: centrais ou obstrutivos. Chamam-se centrais aqueles em que há uma ausência de estímulos provenientes do centro respiratório durante o evento de apnéia<sup>8</sup>, não havendo, portanto, nenhum esforço ventilatório; e obstrutivos quando tal estímulo ocorre, mas existe uma obstrução no fluxo do ar pelas vias aéreas, em geral ocorrendo um colapso da laringe<sup>9</sup>.

A prevalência dos DRS varia de acordo com o padrão de apnéia.

YOUNG et al., no Wisconsin Sleep Cohort Study, análise prospectiva de 3.513 pacientes, encontraram prevalência de DRS de 24% em homens e 9% em mulheres, quando o IAH mínimo foi de 5/h<sup>10</sup>. Entretanto, eram sintomáticos apenas 4 e 2% destes pacientes, respectivamente, o que evidencia a condição de patologia subdiagnosticada.

Em portadores de IC, SIN et al., em estudo com 450 pacientes<sup>11</sup>, diagnosticaram a apnéia obstrutiva do sono (AOS) em 37,3% dos casos. Este estudo mostrou que entre os homens a obesidade (índice de massa

corporal - IMC - acima de 30 kg/m<sup>2</sup>) foi o mais importante fator de risco para os distúrbios (OR 6,10), enquanto nas mulheres a idade maior que 60 anos foi o preditor mais determinante (OR 6,04).

CHAN et al. encontraram 55% de prevalência das AS em portadores de IC diastólica, sendo que em 64% dos casos houve o predomínio de AOS<sup>12</sup>. Provavelmente a obesidade e a hipertensão arterial tenham sido as responsáveis pela ocorrência deste tipo de apnéia.

As apnéias centrais do sono (ACS) são mais prevalentes entre os portadores de disfunção ventricular, podendo ocorrer entre 11 a 45% destes pacientes. Os DRS podem ser vistos como causas ou conseqüências da IC, e usualmente observa-se a coexistência de ACS e AOS durante a análise do sono destes pacientes<sup>13</sup>.

JAVAHERI et al. estudaram 42 pacientes ambulatoriais portadores de IC, e encontraram que a gravidade da disfunção ventricular foi fator de risco independente para ACS, encontrando o IAH acima de 26/h em 45% dos pacientes<sup>14</sup>.

Em análise posterior, com pacientes portadores de disfunção ventricular com fração de ejeção (FE) menor que 45%, JAVAHERI et al. encontraram 51% dos pacientes com DRS, sendo 40% de ACS e 11% de AOS, com IAH de 44/h<sup>15</sup>.

SIN et al., em estudo com 450 portadores de IC, encontraram as ACS em 32,9% destes pacientes, e determinaram que os principais preditores destes eventos foram fibrilação atrial (OR 4,13), idade acima de 60 anos (OR 2,37) e hipocapnia (PCO<sub>2</sub> menor que 38 mmHg – OR 4,33).

## **I.2 – DIAGNÓSTICO DAS APNÉIAS DO SONO**

O diagnóstico e a gravidade das AS são baseados em avaliações clínicas e polissonográficas. Existem questionários e escalas próprias que analisam sintomas como sonolência excessiva e cansaço diurno, dificuldade de concentração, recorrentes despertares noturnos e sono não restaurador.

A apresentação clínica da ACS acontece sob forma de hipersonolência diurna e fadiga. O sono não é repousante devido à sua fragmentação e à redução de ondas lentas e sono REM. Pode ocorrer uma queda do rendimento físico e até mesmo intelectual do paciente.

A Escala de Sonolência de Epworth<sup>16</sup> (figura 1) é provavelmente o instrumento de maior praticidade para se avaliar como o paciente qualifica a sua sonolência em oito diferentes situações cotidianas. Porém, apesar da simplicidade e rapidez, a escala de Epworth pode ser mal interpretada se o paciente não tiver suficiente conhecimento da sua sonolência, ou se o mesmo acreditar que esta é parte do seu padrão habitual de sono. Uma forma de se confirmar o resultado é repetir o questionário com o cônjuge do paciente. Em trabalho realizado com oitenta e dois pacientes e seus cônjuges, KUMRU et al. demonstraram que os parâmetros de sonolência, quando avaliados por estes, apresentam graus de intensidade maiores que quando avaliados pelos pacientes<sup>17</sup>. Estas diferenças foram percebidas em quatro ou mais itens da avaliação em aproximadamente 50% dos casais. Os autores concluem que, diante destes resultados, a aplicação do questionário ao casal aumenta a acurácia do método.

### ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

SITUAÇÃO	CHANCE DE COCHILAR			
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado em lugar público (Ex: sala de espera, cinema, ig	0	1	2	3
Como passageiro (trem, ônibus, carro – andando 1 hora)	0	1	2	3
Deitando-se para descansar à tarde	0	1	2	3
Sentado e conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado calmamente após o almoço (sem álcool)	0	1	2	3
Dirigindo um carro, enquanto pára por alguns minutos	0	1	2	3
<b>EPWORTH:</b>				

0 – nenhuma chance de cochilar / 1 – pequena chance / 2- moderada chance / 3- alta chance

**Figura 1. Escala de Sonolência de Epworth**

A monitorização do sono durante a noite, chamada polissonografia, é ainda o padrão ouro para se diagnosticar os DRS. O método é realizado através de monitorização de eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma (2 canais: músculo da região submentoniana e músculo tibial anterior) e eletrocardiograma (um canal), além de análise de ronco, posição corporal, movimento abdominal, fluxo aéreo, saturação arterial de oxigênio e pulso<sup>18</sup>.

A polissonografia (PSG) determina o número de eventos de apnéia (central, obstrutiva e mista) e hipopnéia, número de despertares e permite

classificar a AS em leve (IAH entre 5 e 15/h), moderada (IAH entre 15 e 30/h) e severa (IAH maior que 30/h)<sup>19</sup>.

As polissonografias demandam tempo, têm custo usualmente elevado, e não estão disponíveis em todos os serviços de saúde. Em virtude disto, métodos alternativos para o diagnóstico dos DRS, como oximetria noturna e monitores portáteis, têm ocupado espaço na propedêutica atual, mas ainda não encontram evidências suficientes para uso em pacientes com IC.

O uso da oximetria noturna domiciliar tem alta sensibilidade (98%), mas baixa especificidade (48%). Uma oximetria negativa é valiosa para se afastar a possibilidade do diagnóstico de apnéias do sono (AS) em pacientes suspeitos<sup>20</sup>. A associação do questionário de Epworth à oximetria noturna pode aumentar a especificidade do método.

Os estudos domiciliares com polígrafos portáteis são mais baratos e mais práticos. Apesar de ainda não totalmente validados para pacientes com IC, QUINTANA-GALLEGO et al. demonstraram que o método tem elevada acurácia (78,9 – 84%) quando comparado com o padrão-ouro, com também boa sensibilidade (68,4 – 82,5%) e especificidade (88,6 – 97,8%)<sup>21</sup>.

### **I.3 – FISIOPATOLOGIA DAS APNÉIAS**

A fisiopatologia dos DRS varia de acordo com seu padrão, diferindo entre o modelo obstrutivo e o central.

As apnéias obstrutivas são causadas pelo colapso da faringe durante o sono. A faringe destes pacientes é anatomicamente mais estreita, e a ausência normal do tônus do músculo dilatador faríngeo durante o sono provoca a oclusão do órgão, causando a apnéia<sup>22</sup>. A obesidade é o principal fator de risco para este evento, parcialmente devido à deposição de gorduras nas adjacências da faringe, que provoca estreitamento ainda maior do seu lúmen<sup>23</sup>. Uma outra etiopatogenia ainda por ser comprovada envolve o edema de vias aéreas, que provavelmente ocorre com mais relevância quando o paciente assume a posição de decúbito dorsal<sup>24</sup>.

As apnéias obstrutivas têm como conseqüências alterações hemodinâmicas, químicas e inflamatórias, que atuam adversamente sobre o sistema cardiovascular.

O aumento da pós-carga e a redução do enchimento diastólico do ventrículo esquerdo reduzem o débito cardíaco e figuram como as principais alterações mecânicas e hemodinâmicas das apnéias obstrutivas. Ocorrem essencialmente pela redução da pressão intratorácica e aumento do retorno venoso provocados pelos esforços inspiratórios inúteis, contra uma via aérea ocluída<sup>25</sup>.

O aumento da estimulação do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) caracteriza o principal efeito neurohormonal das AOS. É provocado

pela hipóxia e hipercapnia e provoca vasoconstrição e aumento da resistência vascular periférica, aumento da FC e redução da variabilidade cardíaca<sup>26</sup>. Além disso, a estimulação simpática pode ser responsável pela dificuldade da normalização da pressão arterial de alguns pacientes, devido à ausência do descenso noturno usual<sup>27</sup>.

As apnéias obstrutivas também podem aumentar mediadores inflamatórios, como a proteína C reativa, podendo influenciar na fisiopatologia da aterosclerose<sup>28</sup>. Também há influência das apnéias sobre a vasodilatação mediada pelo endotélio. A redução da concentração sérica de nitrito reflete a disfunção endotelial existente<sup>29</sup>.

O aumento da estimulação simpática, as alterações hemodinâmicas e a hipóxia influenciam negativamente os portadores de IC. As conseqüências podem abranger piora da classe funcional, detrimento progressivo da função ventricular, arritmias e, em última análise, o aumento do risco de morte súbita.

As apnéias centrais, quando ocorrem em pacientes com insuficiência cardíaca, são denominadas de respiração de Cheyne-Stokes. Este modelo foi primeiro descrito por Cheyne, em 1818<sup>30</sup>, sendo posteriormente reconhecido como uma complicação associada à insuficiência cardíaca por Stokes, em 1854<sup>31</sup>. A definição de respiração de Cheyne-Stokes (RCS) compreende o encontro de pelo menos três ciclos consecutivos de um padrão crescendo-decrescendo na amplitude respiratória, além da obrigatoriedade de haver IAH central maior ou igual a 5/h e alteração cíclica

crescendo-decrescendo da amplitude respiratória, com duração mínima de 10 minutos.

Apnéia central, no modelo de RCS, é a forma de respiração periódica onde apnéias e hipopnéias se alternam com períodos de hiperventilação, com oscilação do volume total da ventilação. Esta forma de DRS é a mais encontrada em pacientes portadores de IC, e representa um sinal de gravidade da doença, principalmente por estar associada a um aumento da estimulação simpática, sabidamente preditora de mau prognóstico.

Os mecanismos que desencadeiam este distúrbio não estão totalmente elucidados. Entre os mais propostos está o conceito da hipocapnia provocada pela hiperventilação crônica, decorrente da estimulação de receptores vagais pulmonares em resposta à congestão pulmonar: quando o paciente assume a posição horizontal ocorre aumento do retorno venoso e o represamento de fluido em território pulmonar, estimulando os receptores vagais pulmonares e iniciando a hiperventilação. A apnéia central ocorre quando há redução da  $\text{PaCO}_2$  abaixo do limiar de estimulação do centro respiratório. Os comandos para a musculatura respiratória e o fluxo de ar cessam. A apnéia persiste até que a  $\text{PaCO}_2$  aumente e volte a alcançar o limiar de estimulação respiratória.

NAUGHTON et al. mostraram o papel da hiperventilação na gênese da RCS quando estudaram 24 pacientes portadores de IC, todos com FEVE e média de  $\text{PaO}_2$  noturno semelhantes. No grupo de pacientes, 12 apresentavam ACS com RCS, especificamente aqueles que possuíam  $\text{PaCO}_2$  médio, noturno e ao acordar, mais baixo<sup>32</sup>.

A hipoxemia também é um fator que pode precipitar a RCS, ao promover instabilidade respiratória através da estimulação sobre os quimiorreceptores carotídeos. A hipóxia da altitude, por exemplo, pode provocar respiração periódica em humanos<sup>33</sup>.

A transição rápida entre o sono e o despertar, ao alterar o  $\text{CO}_2$  em virtude do aumento da hiperventilação após o despertar, também pode estimular a RCS<sup>34</sup>. Além destes, a hipersecreção de adrenalina,, característica da patogênese da IC, constitui-se em outro fator provocador de hiperventilação, e conseqüentemente, potencial causador da respiração periódica.

O padrão de ventilação periódica é sustentado pela combinação de aumento da estimulação dos receptores respiratórios, congestão pulmonar, despertares e a hipóxia induzida pela apnéia, fatores que causam oscilação na  $\text{PaCO}_2$ <sup>35</sup>.

A ACS é um fator agravante da IC. As conseqüências principais podem ser o aumento de mortalidade e a redução do tempo livre de transplante cardíaco<sup>36</sup>. Estes desfechos podem indicar que a existência de ACS isoladamente denota uma função ventricular mais comprometida, ou até mesmo que sua presença constitui um fator preditor independente de mau prognóstico da IC. Esta relação patológica pode ser atribuída à acentuada estimulação neurohormonal, aumento da PA e da FC e, portanto, maior propensão à arritmias letais<sup>37</sup>. A estimulação simpática decorrente da RCS pode ser demonstrada pelo aumento da concentração urinária e sérica de noraepinefrina que seus portadores apresentam durante o sono e a

vigília<sup>38</sup>. Este aumento é proporcional ao número de despertares e ao índice de apnéia-hipopnéia.

## **I.4 - TRATAMENTO**

Os objetivos principais do tratamento dos DRS são reduzir a hipóxia e os despertares noturnos, melhorar a sonolência diurna, diminuir a estimulação do SNAS e retardar a piora da função ventricular.

Não se dispõe, até o momento, de opções terapêuticas definitivas para o Cheyne-Stokes. Descrever-se-ão abaixo as formas atualmente aceitas de tratamento:

- **Otimização do tratamento da IC:** deve sempre ser a primeira medida para o controle da RCS. WALSH et al. mostraram pacientes portadores de IC, estáveis apenas com o uso de furosemida, evoluindo com aumento do sono de ondas lentas e sono REM, redução do IAH e dos episódios de dessaturação<sup>39</sup>. A ocorrência de AS também é maior nos pacientes agudamente descompensados, ocorrendo normalização desta após a compensação clínica, conforme demonstrou trabalho de DARK et al.<sup>40</sup>
- **CPAP (Continuous Positive Airway Pressure):** atua por diversos mecanismos: promove o aumento de estoques corpóreos de oxigênio, mediante o incremento da capacidade residual funcional, levando à estabilidade respiratória; eleva a PaCO<sub>2</sub> por diminuir o volume corrente, reduzindo, desta forma, o desencadeamento das apnéias centrais; melhora a performance cardíaca ao reduzir a pré e pós-carga e a pressão transmural do VE; diminui o edema intersticial pulmonar<sup>41</sup>. O CPAP é a modalidade mais estudada, e com resultados mais sólidos para o

tratamento da RCS. Os benefícios do CPAP incluem redução do IAH central<sup>42</sup>, melhora da saturação arterial noturna<sup>43</sup>, redução do tempo de sono em Cheyne-Stokes e também do número de despertares rápidos<sup>44</sup>, aumento do sono de ondas lentas, melhora da FEVE<sup>45</sup>, melhora da classificação da IC pela NYHA<sup>46</sup>, redução da sonolência diurna pela escala de Epworth, diminuição da atividade simpática e, conseqüentemente, da concentração de noraepinefrina urinária noturna e plasmática matutina. A redução da estimulação do SNAS tem especial importância, principalmente nos portadores de IC, pois reduz os eventos de arritmias ventriculares<sup>47</sup>, podendo aumentar o tempo de vida livre do transplante cardíaco e reduzir também a mortalidade<sup>48</sup>. Esta redução na mortalidade não foi encontrada no principal estudo sobre a aplicação do CPAP em portadores de IC<sup>49</sup>. Neste trabalho, que envolveu 258 pacientes, o uso do CPAP pelo tempo de 24 meses reduziu o IAH central, aumentou a saturação média de oxigênio, melhorou a função ventricular esquerda, reduziu a estimulação simpática, mas foi insuficiente para mostrar benefícios sobre a mortalidade e o tempo livre de transplante. São possíveis motivos para este insucesso a titulação imprecisa da pressão do CPAP e o uso por períodos curtos durante a noite. O uso de CPAP tem algumas limitações, como a possível redução do débito cardíaco e a conseqüente hipotensão arterial, o desconforto provocado pela máscara nasal e o custo do elevado do equipamento, que ainda não é disponibilizado pelo serviço público de saúde brasileiro.

- **Outros métodos de pressão positiva:** como o BIPAP (Bilevel Positive Airway Pressure), ventilação assistida com dois níveis de pressão, que foi comparado ao CPAP, porém sem conferir vantagem sobre este<sup>35</sup>.
- **Oxigênio:** tem como efeitos destacados o incremento de estoques corpóreos de O<sub>2</sub>, redução do estímulo hipóxico para a hiperventilação e a manutenção da PaCO<sub>2</sub> acima do limiar de estimulação respiratória. O uso do oxigênio reduz o IAH<sup>50</sup>, melhora a oxigenação noturna<sup>51</sup>, diminui o tempo médio de RCS<sup>52</sup> e despertares breves, aumenta o tempo de sono de ondas lentas e reduz a FC durante a noite<sup>53</sup>, por redução da estimulação simpática. Com o uso de O<sub>2</sub> também houve aumento do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) em teste de exercício com bicicleta, reconhecido preditor de mortalidade (consumo baixo). O fluxo de O<sub>2</sub> utilizado nos estudos variou entre 2 a 4 l/min, com taxa de resposta (redução do IAH para menos de 15 por hora) de 39%.
- **Teofilina:** ainda que com mecanismo de ação incerto, o uso de teofilina mostrou redução do IAH<sup>54</sup>, melhora da SaO<sub>2</sub> noturna e diminuição dos despertares noturnos<sup>55</sup>.
- **Marcapasso:** o implante de marcapasso esquerdo ou biventricular, com modo de desencadeamento atrial<sup>56</sup> mostrou redução do IAH, melhora da oxigenação noturna, melhora na qualidade do sono. Estes resultados podem ser devidos à própria melhora da performance cardíaca, pelo

aumento do débito cardíaco decorrente do aumento da frequência cardíaca média.

- **CO<sub>2</sub>**: o uso combinado de CO<sub>2</sub> com O<sub>2</sub> já demonstrou reduzir a duração da respiração periódica e melhorar a saturação arterial, mas piorou a qualidade do sono e aumentou a atividade simpática<sup>57</sup>. Outro efeito adverso é o aumento da pós-carga ventricular esquerda resultante da hipercapnia, o que contra-indica seu uso em portadores de IC.
- **Servoventilação adaptada**: esta modalidade de assistência respiratória consiste de um suporte ventilatório variável, que se adapta dependendo da fase da respiração: maior nos períodos de apnéia e menor nos de hiperventilação. Tem como efeitos positivos a melhora da RCS e a redução da sonolência diurna e dos níveis de *brain natriuretic peptide* (BNP). Também melhorou a qualidade do sono, aumentou a porcentagem de sono REM e de ondas lentas, e reduziu o IAH e as dessaturações.
- O uso de **vasodilatadores**, como a **nitroglicerina**, não foi testado clinicamente. Extrapolando os dados da literatura, que demonstra melhora da performance cardíaca e assim, de congestão sistêmica, em pacientes com IC tratados com vasodilatadores, o uso destas medicações durante o período do sono pode ter o benefício de, ao provocar vasodilatação em território arterial e venoso, provocar redução de pré e pós carga, alívio da congestão pulmonar, e portanto, reduzir o principal gatilho para o começo

da hiperventilação, que é a hipocapnia secundária à esta congestão. LORENZI-FILHO et al. mostraram que o uso de nitroglicerina em pacientes portadores de IC provocou aumento da  $\text{PaCO}_2$  e redução do IAH<sup>58</sup>.

## ***II - OBJETIVOS***

## **II – OBJETIVOS**

### ***A)- Primário:***

a.1)- analisar o comportamento do sono de pacientes com insuficiência cardíaca avançada, bem como variáveis laboratoriais e clínicas, com a utilização de vasodilatador (nitroglicerina) de uso transdérmico, comparado com placebo, durante a noite;

### ***B)- Secundários:***

b.1)- analisar a influência da terapia otimizada para insuficiência cardíaca, especialmente com a incorporação dos betabloqueadores, sobre o comportamento do sono destes pacientes;

b.2)- correlacionar os distúrbios do sono com a etiologia da insuficiência cardíaca e a função ventricular medida pela fração de ejeção;

### ***III – CASUÍSTICA E MÉTODOS***

### **III – CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **III.1 – Seleção dos Pacientes**

Todos os pacientes selecionados estavam em acompanhamento no ambulatório da Unidade Clínica de Insuficiência Cardíaca e Transplante do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR – HCFMUSP).

Para a seleção dos pacientes, adotamos os seguintes critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo.

##### **III.1.a - Critérios de inclusão:**

- Portadores de IC classe funcional II ou III, de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), independente da etiologia;
- Possuírem fração de ejeção menor ou igual a 40% ao ecocardiograma bidimensional ou 30% à ventriculografia radioisotópica (GATED-SPECT);
- Pacientes que referiam dificuldade para dormir, caracterizadas por ortopnéia e/ou dispnéia paroxística noturna;

##### **III.1.b - Critérios de exclusão:**

- Doença neurológica demencial ou que incapacitasse a análise do sono;

- Contra-indicação para uso de nitratos (sensibilidade à droga, hipotensão – pressão sistólica menor que 90 mmHg);
- Uso de ansiolíticos e de hipnóticos;
- Pacientes com tratamento prévio com CPAP, BIPAP, oxigênio e drogas que estimulassem o centro respiratório;
- Uso atual de drogas vasoativas;
- Descompensação cardíaca recente;
- Índice de Massa Corpórea (IMC)  $> 30 \text{ kg/m}^2$ .

A escolha dos pacientes não foi consecutiva, mas sim aleatória. Durante o atendimento ambulatorial rotineiro, o autor deste estudo selecionava os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão acima, e os convidava para realizar uma polissonografia, que será chamada de polissonografia diagnóstica. Esta polissonografia tinha o intuito de qualificar o paciente como elegível ou não para entrar no protocolo de estudo com as drogas, ou então, definir que o mesmo somente iria participar do estudo como grupo controle de acompanhamento. Os critérios que norteavam esta decisão eram:

- Paciente com IAH  $< 15/h$ , ou com IAH  $> 15/h$ , mas sem predomínio de apnéia central: paciente seria acompanhado por 1 ano, mas não participaria do protocolo com drogas;
- Paciente com IAH  $> 15/h$ , com predomínio de apnéia central: paciente seria submetido ao protocolo com placebo e nitroglicerina (realizaria

mais duas polissonografias, além da coleta de sangue para exames laboratoriais);

Portanto, quando o paciente apresentava apnéia do sono moderada (IAH > 15/h), com predomínio do modelo central, era convidado a participar do protocolo de estudo com medicações. Então, era submetido a mais duas polissonografias, mas agora sob uso de adesivo de placebo (formulado pela farmácia do Hospital das Clínicas – HC-FMUSP) e nitroglicerina (disponível no InCor com o nome comercial de Nitradisk®), o que tornava o paciente seu próprio controle de tratamento. O intervalo entre o exame diagnóstico e a realização dos outros dois exames não poderia ser superior a quinze dias, havendo pelo menos três dias de intervalo entre os dois exames com intervenção, para fins de *wash-out* da droga ativa. A seleção dos adesivos foi aleatória e cega para o paciente e para o profissional que laudou os exames. As medicações cronicamente usadas pelos pacientes não foram suspensas, e também não tiveram a posologia alterada neste período.

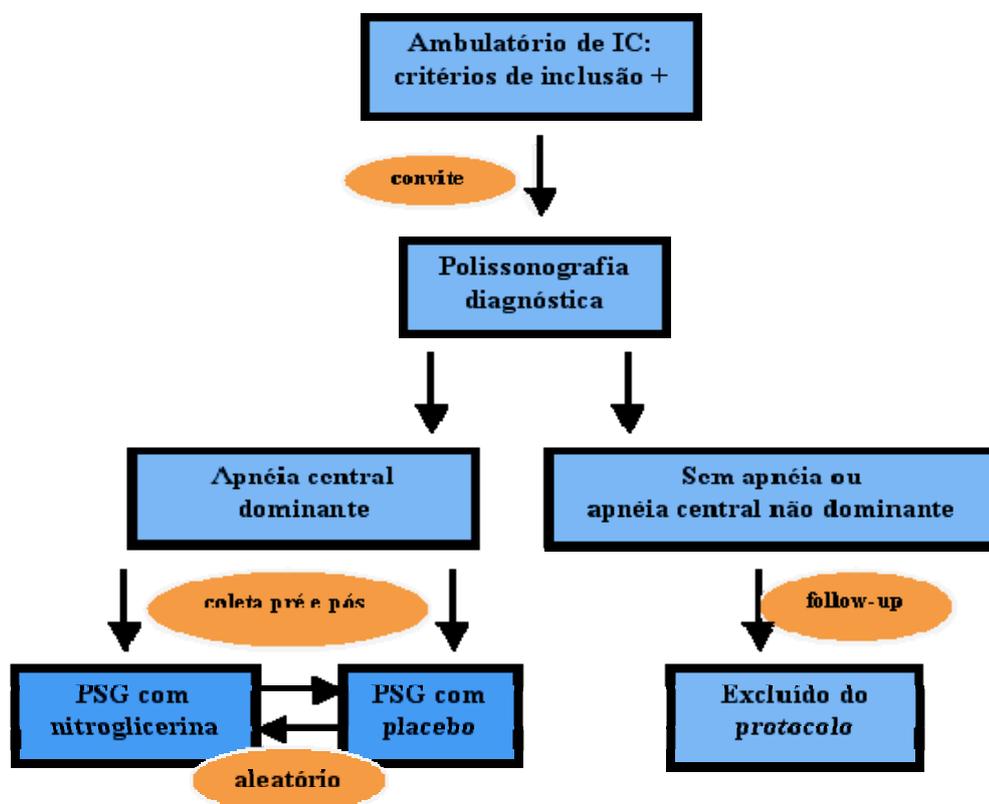
Todos os pacientes que realizaram o protocolo com as medicações preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo).

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Clínica do Hospital das Clínicas – FMUSP, sob o número **SDC 2420/04/040**.

Este projeto teve o financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob o número **04/04966-8**.

### III.2 – Seguimento dos pacientes

A partir do resultado da polissonografia diagnóstica, todos os pacientes, incluindo aqueles que não foram selecionados para o protocolo com drogas, passaram a ser acompanhados até completarem um ano do seu próprio exame (fluxograma 1). Após 6 e 12 meses da data de realização do exame diagnóstico, o autor deste projeto entrava em contato, via telefone, com o paciente ou com a família, para aplicar o Questionário de Minnesota (para avaliar qualidade de vida do paciente), para obter informações sobre internação hospitalar até aquele momento, e também dados sobre mortalidade.



Fluxograma 1. Seleção e acompanhamento dos pacientes

### **III.3 – Outros dados analisados**

Antes de cada polissonografia diagnóstica era aplicado a escala de sonolência de Epworth.

Antes e após cada polissonografia com as medicações, eram coletadas amostras de sangue para a realização de dosagem sérica de nitrato, nitrito, noradrenalina e BNP.

Também foram avaliadas outras variáveis laboratoriais: hemograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, glicemia, ácido úrico, colesterol total e frações, TSH e T4I. Quando o paciente não possuía resultados recentes destes exames (consideramos como recente os 3 meses anteriores), o paciente recebia uma solicitação para a realização ambulatorial rotineira destes exames específicos, o que acontecia dentro de no máximo 3 meses.

Na manhã seguinte à cada polissonografia do protocolo com drogas (placebo e nitroglicerina), no momento da coleta das amostras de sangue, o autor questionava ao paciente sobre a sua percepção a respeito da noite de sono. A resposta esperada era apenas se o paciente percebera um sono melhor, igual ou pior do que usualmente estava acostumado.

### **III.4 – Separação dos pacientes pelo uso ou não de betabloqueadores**

Para fins de avaliação de qualidade de vida, qualidade do sono, risco de internação hospitalar e de morte, os pacientes também foram separados em grupos com e sem betabloqueador, sendo a medicação em uso no momento da polissonografia diagnóstica o critério para esta classificação.

### III.5 – Polissonografia

Para a realização da polissonografia utilizou-se um sistema digital EMBLA (17 canais, *Flaga hf. Medical Devices*). Monitorizou-se as variáveis fisiológicas: eletroencefalograma (EEG) por 4 canais (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1); eletrooculograma (EOG) por 2 canais (EOGE-A2, EOGD-A1), eletromiograma (EMG) por 2 canais (músculo da região submentoniana e músculo tibial anterior) usando eletrodos de superfície; eletrocardiograma (um canal); ronco e posição corporal foram detectados com sensores EMBLA; o fluxo aéreo foi detectado em dois canais através de termopar e transdutor de pressão; cintas piezo elétricas registraram o esforço respiratório do tórax e abdome; a saturação arterial de oxigênio e pulso foram registrados com oxímetro de pulso EMBLA.

Todos os registros polissonográficos foram realizados e estagiados de acordo com critérios padronizados para estudos do sono. Os despertares foram definidos de acordo com os critérios estabelecidos pela Força Tarefa da ASDA - *American Sleep Disorders Association*. Apnéias, hipopnéias e respiração de Cheyne-Stokes foram definidas de acordo com os critérios estabelecidos pela Força Tarefa da AASM - *American Academy of Sleep Medicine*.

Diferentes critérios vêm sendo utilizados para a definição de apnéia do sono. Em portadores de IC, diversos estudos têm usado o IAH acima de 10/h como diagnóstico, enquanto outros estudos utilizam o IAH de 20/h. Entretanto, como alguns pacientes podem sofrer dessaturação arterial com

IAH menor que este, adotamos, neste estudo, o IAH de 15/h como diagnóstico da existência da apnéia do sono. Definido este diagnóstico analisou-se a existência dos diferentes padrões de apnéia para encontrar qual o mais prevalente, determinando-se, desta maneira, a predominância de um padrão específico.

### III.6 – Dosagens laboratoriais

Para a dosagem de nitrito e nitrato séricos foram realizadas as seguintes etapas:

- Coleta de amostra: coletou-se, em tubos heparinizados, 10 ml de sangue venoso de todos os pacientes, em repouso por pelo menos 1 hora, antes e após a polissonografia. A amostra coletada era centrifugada a 3.000 rpm, a 5 °C e por 15 minutos, e o plasma resultante estocado em temperatura de -80 °C.
- Processamento: as amostras foram dosadas através um detector de óxido nítrico de alta sensibilidade, o NOA (Nitric Oxide Analyzer) modelo 280, marca Sievers, cuja detecção está baseada na reação de quimioluminescência em fase gasosa entre o óxido nítrico e ozônio. Tanto para as dosagens de nitrato (NO<sub>3</sub>) como nitrito (NO<sub>2</sub>) foram realizadas curvas-padrões partindo de uma solução "mãe" na concentração de 100mM. Para gerar a curva-padrão, diluições seriadas de NaNO<sub>2</sub> e NaNO<sub>3</sub> em água deionizada foram feitas em duplicatas, variando as concentrações de 0.5 uM a 20.0 uM.

Para estabelecer a curva-padrão de nitrito foi colocado 5 ml de ácido acético glacial como agente redutor, 1 ml de solução de iodeto de potássio, no *purge vessel* em um fluxo de nitrogênio contínuo por alguns minutos, adicionado 100 uL de agente *antifoaming*. Foram injetados 20 uL de

concentrações crescentes de padrão já conhecidas em duplicata. Após as amostras padronizadas serem injetadas foi obtida uma curva-padrão em que a área sob a curva de cada pico é proporcional às concentrações. Após a injeção dos padrões, usou-se o comando de criar calibração de acordo com o manual do aparelho. A curva-padrão sempre é feita no dia das dosagens e idealmente é utilizada para calcular as concentrações das amostras subseqüentes.

Para estabelecer a curva-padrão de nitrato foi colocado no *purge vessel* 5-6 ml de cloreto de vanádio III em ácido clorídrico fumegante como agente redutor, preparo feito no dia do experimento, em um fluxo de nitrogênio contínuo por alguns minutos, e adicionado 100 uL de agente *antifoaming* . Foram injetados 20 uL de concentrações crescentes de amostras com concentrações conhecidas em duplicata e o procedimento segue o mesmo do nitrito.

As amostras foram estocadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  e foram descongeladas em temperatura ambiente, centrifugadas a 3.000 rpm por 15 minutos, a  $5^{\circ}\text{C}$ . O volume de 20 uL do sobrenadante foi então injetado no *purge vessel* para obtenção do pós picos de concentração. O cálculo das amostras foi realizado através de um software do aparelho que determina a área sob a curva e a transforma em concentração em uM (micro molar).

❖ Mensuração:

- **Dosagem de nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ):** O óxido nítrico reage com o oxigênio dissolvido para formar  $\text{NO}_2^-$ . Na ausência de oxihemoglobina ou ânion superóxido, o nitrito será o maior produto de oxidação do NO. Para medir o nitrito utiliza-se um agente redutor (1% wt/vol de NaI ou KI em ácido acético) para converter nitrito em óxido nítrico.



Aproximadamente 5 ml são preparados do agente redutor e este volume é suficiente para medir de 20 a 40 amostras, dependendo do volume de cada amostra injetada.

- **Dosagem de nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ):** O óxido nítrico reage com a oxihemoglobina e ânion superóxido para formar nitrato. Nitrato é o maior produto oxidativo do NO em alguns sistemas de cultura de células de amostras de animais e humanos. Para medir o nitrato, o cloreto de vanádio III em ácido clorídrico é usado para converter nitrato em óxido nítrico.



- **BNP:** Coletou-se 5 ml de sangue venoso de todos os pacientes, com repouso mínimo de 1 hora, para dosagem de BNP, sendo armazenado em tubo próprio. A amostra coletada era centrifugada a 3.000 rpm, a 5 °C e por 15 minutos, e o plasma resultante estocada em temperatura de -80 °C. As dosagens do BNP utilizaram a metodologia de imunoenensaio automatizadas tipo sanduíche com dois lados e tecnologia da quimioluminescência direta, que utiliza quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais.
  
- **Catecolaminas:** Para a dosagem das catecolaminas plasmáticas, 10 ml de sangue venoso foram coletados em tubo próprio, com todos os pacientes em repouso mínimo de 1 hora. A amostra coletada era centrifugada a 3.000 rpm, a 5 °C e por 15 minutos, e o plasma resultante estocada em temperatura de -80 °C. A mensuração das catecolaminas plasmáticas procedeu-se da seguinte maneira:
  - Método: As catecolaminas são extraídas do plasma com óxido de Alumínio (alumina) e em seguida separadas por fase reversa e quantificadas em cromatógrafo líquido de alta pressão com detector eletroquímico. A 1 mL de plasma acrescentam-se 10 mg de alumina, 300 µl de tampão Tris-EDTA, 2 M, pH 8,7 e 50 µl de padrão interno (solução de 10 ng/ml de DHBA em ácido acético

0,1 N), seguido de agitação por inversão durante 5 minutos. Após homogeneização, o sobrenadante é desprezado e a alumina é lavada com H<sub>2</sub>O ultra-pura e submetida a agitação por inversão durante 1 minuto. Este processo de lavagem é repetido por mais uma vez e as catecolaminas são eluídas da resina em solução de: ácido acético 0,1N, EDTA a 5% e dissulfito de sódio a 10%. Este material é centrifugado por 1 minuto e o sobrenadante filtrado através de filtro Millipore 0,45 µ. Uma parte deste filtrado (25 µl a 50 µl) é injetada em um sistema de cromatografia de alta pressão com detector eletroquímico (HPLC).

## ***IV – ANÁLISE ESTATÍSTICA***

## **IV – ANÁLISE ESTATÍSTICA**

### **IV.1) - Análise da apnéia**

As variáveis classificatórias foram descritivamente apresentadas em tabelas de contingência contendo frequências absolutas (n) e relativas (%).

A associação das variáveis classificatórias: sexo masculino, pacientes chagásicos, pacientes isquêmicos, ritmo de fibrilação atrial, pacientes em uso de betabloqueador e com presença de apnéia foram comparadas com o teste exato de Fisher.

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média, desvio padrão, mediana, valores mínimos e máximos.

As variáveis: sódio (mEq/L), potássio (mEq/L), colesterol (mg/dL), LDL (mg/dL), ácido úrico (mg/dL), IMC (kg/cm<sup>2</sup>), Ht (%), idade (anos), DDVE (mm), AE (mm), HDL (mg/dL) e Hb (g%) apresentaram distribuição gaussiana. As médias destas variáveis, segundo a presença de apnéia, foram comparadas com teste t-Student.

As demais variáveis: Uréia (mg/dL), Creatinina (mg/dL), Leucócitos (/mm<sup>3</sup>), Eosinófilos (%), Triglicérides (mg/dL), TSH (micro UI/mL), FEVE (%), PP (cm), PAS (mmHg), Glicose (mg/dL), Massa VE (g), PAD (mmHg), Gated VE e VD (%), Septo (cm), T4L (ng/dL), Epworth, Tempo total, Tempo sono, Eficiência sono, Despertares parciais, Despertares completos, Índice de despertares, Latência sono, Latência sono REM, IAH Total e Total obstrutiva

não apresentaram distribuição gaussiana. Assim, as distribuições, segundo a presença de apnéia, foram comparadas com teste não paramétrico da soma de postos de Wilcoxon.

As variáveis que apresentaram significância estatística ( $p < 0,05$ ) na análise univariada, foram utilizadas no ajuste do modelo de regressão logística. Os resultados da regressão logística foram expressos em “odds ratio” e respectivo intervalo de confiança.

As variáveis: noradrenalina, NO<sub>3</sub> (uM) e BNP (pg/ml) foram mensuradas em 4 momentos diferentes. As médias dos 4 momentos foram avaliadas com análise de variância para medidas repetidas. A variável NO<sub>2</sub> (uM) foi avaliada com o teste de Friedman.

Foi estimada a necessidade de 30 pacientes, no protocolo com drogas, para que pudéssemos demonstrar benefícios do uso da nitroglicerina sobre o comportamento do sono.

#### **IV.2) - Análise da comparação entre os grupos com e sem betabloqueadores**

As variáveis: idade, IMC, PAS, PAD e FEVE foram avaliadas com o teste t-Student.

As variáveis: sexo, NYHA, ritmo sinusal, ritmo de fibrilação atrial, ritmo de marcapasso e outros foram avaliados com o teste exato de Fisher.

A variável etiologia foi analisada com o teste da razão de verossimilhança.

O uso de medicações: Carvedilol, IECA, Losartam, Furosemida, Digoxina, Espironolactona foi avaliado com o teste exato de Fisher.

As doses de medicações: IECA, Losartam, Furosemida, Digoxina foram avaliadas com teste da soma de postos de Wilcoxon.

As variáveis: IAH (%), IAC (%), IAO (%), SaO<sub>2</sub> média acordado (%), SaO<sub>2</sub> média (%), SaO<sub>2</sub> mínima (%), dessaturação média (%), Epworth, tempo total de sono (min), tempo total estudado (min), eficácia sono (%), estágio 1 (%), estágio 2 (%), estágio 3 (%), estágio 4 (%) e sono REM (%) foram analisadas com o teste da soma de postos de Wilcoxon.

Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

## ***V- RESULTADOS***

## V – RESULTADOS

Sessenta e cinco pacientes ambulatoriais realizaram a polissonografia diagnóstica. A tabela 1 detalha as características principais desta população.

**Tabela 1. Características dos pacientes**

<b>Característica</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>
Idade (anos)	50,8	12,8
Peso (kg)	65,2	10,5
Altura (cm)	166,2	9,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,6	2,9
Sexo (masculino - %)	67,6	-
PAS (mmHg)	106,1	10,0
PAD (mmHg)	65,6	8,2
Hipertensão arterial (n)	17	-
Diabetes mellitus (n)	06	-
Dislipidemia (n)	09	-
Hipotireoidismo (n)	03	-
Glicemia (mg/dl)	99,8	26,7
Creatinina (mg/dl)	1,3	0,6
Uréia (mg/dl)	56,7	29,3
Sódio (mEq/l)	137,5	3,2
Potássio (mEq/l)	4,4	0,5
Ácido úrico (mg/dl)	8,1	2,7
Hemoglobina (g%)	12,8	1,8
Hematócrito (%)	38,8	4,9
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	7713,5	4691,7
Eosinófilos (%)	3,6	3,7

IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Na tabela **2** estão descritos dados clínicos referentes à insuficiência cardíaca, bem como as medicações utilizadas pelos pacientes quando da realização do exame. Destacam-se os critérios de gravidade dos pacientes estudados, como dilatação e disfunção ventricular acentuadas (diâmetro diastólico de  $71,9 \pm 8,9$  mm e FEVE  $25,1 \pm 8,6\%$ ). A etiologia isquêmica foi a mais usual (35,3% dos pacientes). Porém, talvez o dado mais importante relacionado à IC tenha sido a prevalência de prescrição de betabloqueadores nesta população (87,6%), com uma dose média elevada ( $28,8 \pm 16,6$  mg/dia).

Tabela 2. Característica relacionadas à IC

<b>Característica</b>	<b>Resultados</b>
DDVE (mm)	71,9±8,9
FEVE (%)	25,1±8,6
AE (mm)	50,0±6,2
<b>Classe funcional (NYHA)</b>	
<b>n (%)</b>	
II	29 (44,6%)
III	36 (55,3%)
<b>Etiologia n (%)</b>	
Idiopática	15 (23%)
Hipertensiva	06 (9,2%)
Isquêmica	23 (35,3%)
Chagásica	15 (23%)
Valvar	03 (4,6%)
Outras	03 (4,6%)
<b>Medicações em uso</b>	
<b>n (% - dose média±dp)</b>	
Carvedilol	57 (87,6% - 28,8 ± 16,6)
IECA:	52 (80%)
Captopril	20 (30,7% - 92,5 ± 43,3)
Enalapril	32 (49,2% - 31,4 ± 11,7)
Losartam	09 (13,8% - 66,6 ± 25,0)
Digoxina	38 (58,4% - 0,2 ± 0,06)
Espironolactona	49 (75,3% - 25,7 ± 5,3)
Diurético:	53 (81,5%)
Furosemida	38 (58,4% - 48,8 ± 23,5)
Hidroclorotiazida	15 (23,0% - 27,5 ± 7,9)
<b>Ritmo n (%)</b>	
Sinusal	38 (58,4%)
Fibrilação atrial	18 (27,6%)
Marca-passo	8 (12,3%)
Outros	1 (1,5%)

DDVE: diâmetro diastólico ventricular esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; NYHA: New York Heart Association; dose média: em mg/dia; dp: desvio padrão; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina.

Entre os pacientes estudados, 30 apresentaram IAH > 15/hora (46,1%). Houve predomínio de apnéia central em 12 pacientes (40,0% dos pacientes com IAH > 15/h e 18,4% do grupo total). Entre os demais pacientes com IAH > 15/h houve predomínio de padrão obstrutivo em 3 pacientes (10,0%), padrão misto em 4 (13,3%) e hipopnéia em 11 (36,6%).

A tabela 3 descreve os principais resultados da polissonografia diagnóstica no grupo total.

**Tabela 3. Resultados da polissonografia (grupo total)**

<b>Característica</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>
IAH (/h)	19,3	18,7
IAC (/h)	6,6	12,7
IAO (/h)	4,2	10,2
Saturação média acordado (%)	93,4	2,4
Saturação arterial média (%)	92,8	2,8
Pior saturação arterial (%)	82,9	5,9
Dessaturação arterial média (%)	5,9	2,3
Epworth	8,8	4,0
Tempo total de sono (minutos)	325,8	94,2
Tempo total (minutos)	422,8	70,2
Eficácia sono (%)	77,7	17,8
Eficácia estágio 1 (%)	9,6	12,1
Eficácia estágio 2 (%)	63,4	12,9
Eficácia estágio 3 (%)	8,6	6,5
Eficácia estágio 4 (%)	5,6	6,1
REM (%)	14,0	7,1
Despertares completos	13,6	9,8
Despertares parciais	101,8	82,6

IAH: índice de apnéia e hipopnéia; IAC: índice de apnéia central;

IAO: índice de apnéia obstrutiva; REM: rapid eye movement.

Como descrito anteriormente, 12 pacientes (18,4% do grupo total) preencheram os critérios para inclusão no protocolo. Um paciente se recusou a participar do estudo. Assim, 11 pacientes foram submetidos ao protocolo com drogas.

A tabela 4 detalha os resultados da polissonografia destes 11 pacientes, comparando os dados do exame diagnóstico com os exames de intervenção (placebo e NTG).

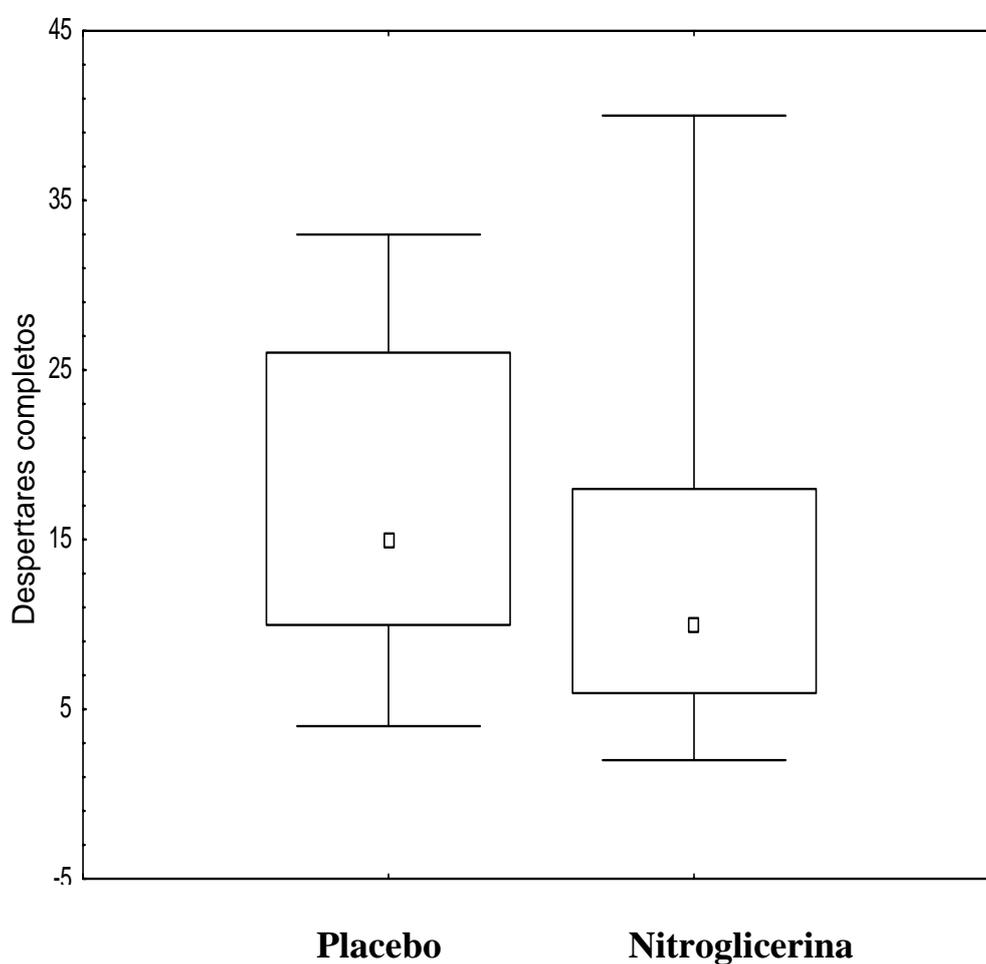
**Tabela 4. Resultados das polissonografias do protocolo com drogas**

<b>Característica</b>	<b>Diagnóstica</b>	<b>Placebo</b>	<b>NTG</b>	<b>p</b>
IAH (/h)	39,2 ± 14,6	33,7 ± 13,3	30,0 ± 14,4	<b>0,32</b>
IAC (/h)	23,7 ± 15,4	37,9 ± 31,9	30,7 ± 29,8	<b>0,29</b>
IAO (/h)	3,3 ± 3,0	3,0 ± 2,3	12,9 ± 20,2	<b>0,62</b>
Saturação média acordado (%)	92,7 ± 1,5	92,9 ± 1,7	93,9 ± 1,2	<b>0,08</b>
Saturação arterial média (%)	92,2 ± 1,5	92,2 ± 1,9	93,3 ± 1,6	<b>0,04</b>
Pior saturação arterial (%)	79,1 ± 4,8	77,6 ± 10,0	79,2 ± 5,6	<b>0,62</b>
Dessaturação arterial média (%)	8,5 ± 3,0	7,4 ± 2,8	7,3 ± 3,0	<b>0,98</b>
Epworth	11,3 ± 3,6	8,2 ± 3,0	9,3 ± 3,4	<b>0,28</b>
Tempo total de sono (minutos)	339,4 ± 62,9	461,7 ± 38,7	464,1 ± 41,0	<b>0,70</b>
Tempo total (minutos)	433,3 ± 36,4	346,3 ± 65,1	352,7 ± 83,9	<b>0,69</b>
Eficácia sono (%)	81,0 ± 11,2	77,2 ± 14,9	79,3 ± 17,1	<b>0,52</b>
Eficácia estágio 1 (%)	9,6 ± 8,2	15,9 ± 8,0	14,9 ± 14,9	<b>0,45</b>
Eficácia estágio 2 (%)	66,2 ± 11,2	57,4 ± 12,8	56,8 ± 12,7	<b>0,70</b>
Eficácia estágio 3 (%)	12,1 ± 6,5	6,1 ± 6,0	6,9 ± 8,6	<b>0,65</b>
Eficácia estágio 4 (%)	4,8 ± 3,8	6,9 ± 5,7	5,8 ± 7,6	<b>0,54</b>
REM (%)	12,1 ± 6,1	13,5 ± 6,9	16,5 ± 7,3	<b>0,24</b>
Despertares completos	14,5 ± 11,2	17,0 ± 9,6	12,6 ± 11,0	<b>0,04</b>
Despertares parciais	100,2 ± 53,0	107,0 ± 53,9	107,1 ± 61,6	<b>1,0</b>

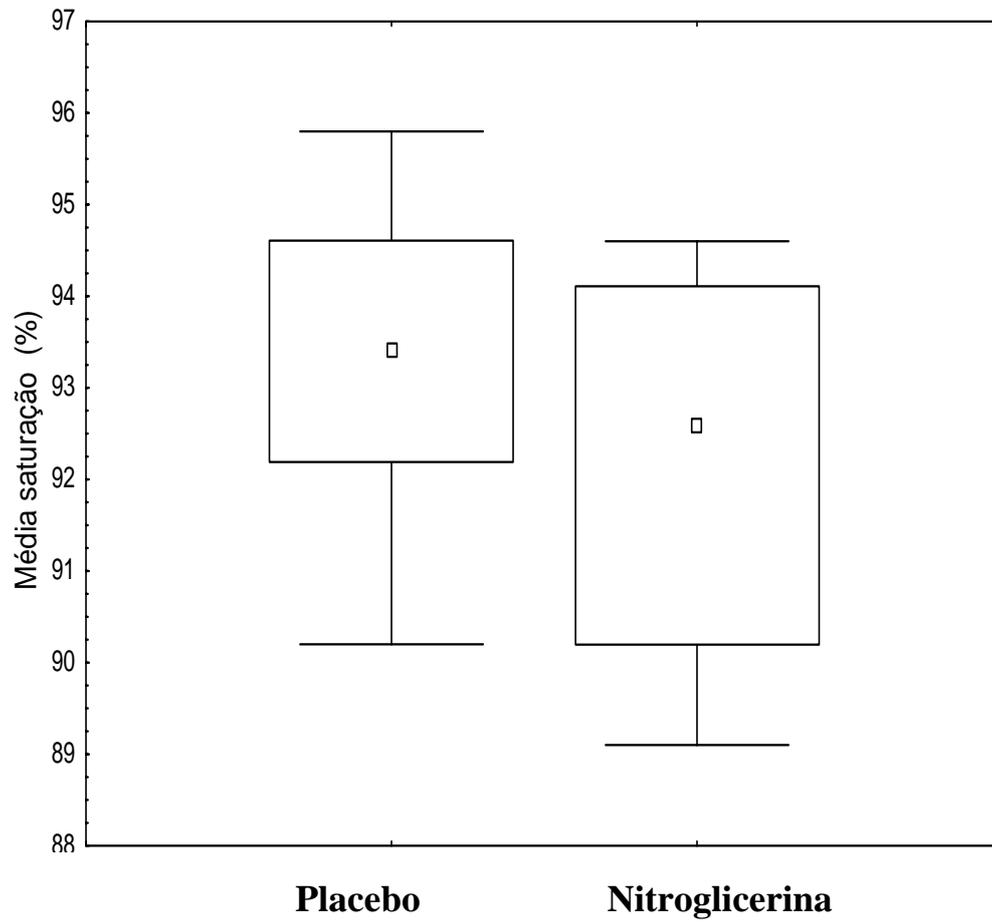
IAH: índice de apnéia e hipopnéia; IAC: índice de apnéia central;

IAO: índice de apnéia obstrutiva; REM: rapid eye movement.

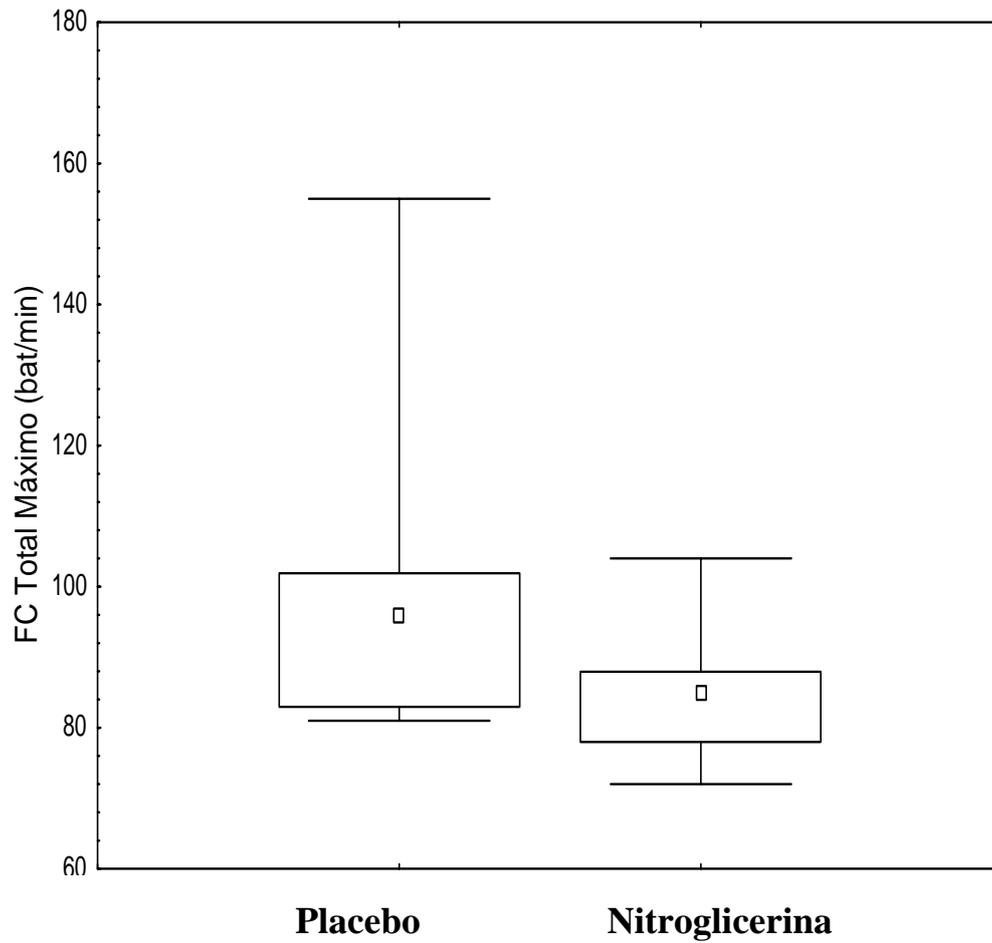
Apenas quatro variáveis apresentaram diferença significativa entre os exames com NTG e com placebo (média placebo x NTG – figura 2 a 5): despertares completos (17,0 x 12,6;  $p=0,049$ ); média de saturação arterial de oxigênio (92,2 x 93,3;  $p=0,042$ ); FC total máximo em batimentos/min (94,1 x 85,1;  $p=0,037$ ); FC NREM máximo (94,0 x 85,3;  $p=0,027$ ).



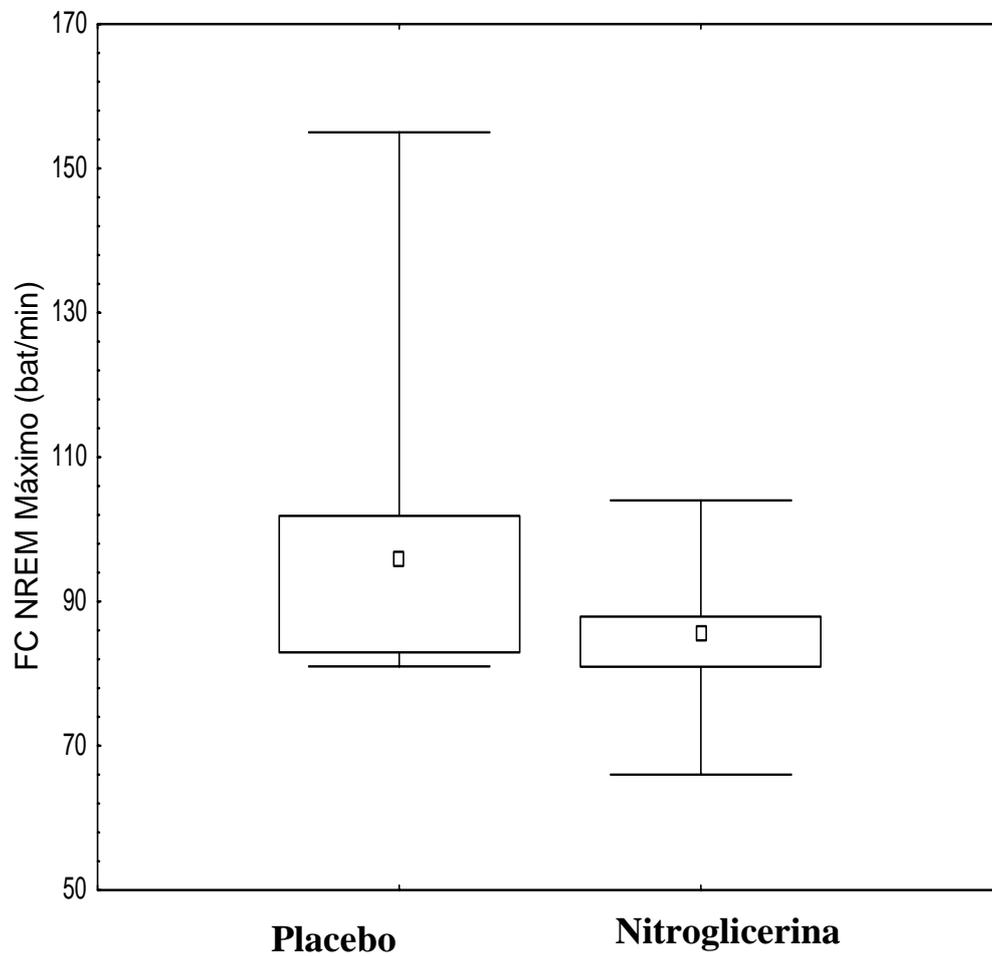
**Figura 2. Média de despertares completos durante os exames com placebo e nitroglicerina ( $p=0,04$ ).**



**Figura 3. Média de saturação arterial de oxigênio durante os exames com placebo e nitroglicerina ( $p=0,04$ )**



**Figura 4. Média da FC total máxima durante os exames com placebo e nitroglicerina ( $p=0,03$ )**



**Figura 5. Média de FC NREM máximo durante as polissonografias com placebo e nitroglicerina (p=0,02)**

Quando perguntados como avaliavam a noite de sono, oito pacientes incluídos no protocolo (72,7%) relataram um sono melhor na noite com NTG. Dois pacientes não sentiram nenhuma diferença (18,1%) e um paciente (9,0%) relatou piora da qualidade do sono com a NTG. Quatro pacientes (36,6%) queixaram de cefaléia com a medicação ativa, não necessitando de analgesia durante a noite.

Foram realizadas dosagens séricas de nitrito, nitrato, BNP e catecolaminas em 4 momentos, antes e após a polissonografia com NTG e placebo. Os resultados estão descritos na tabela 5. Houve tendência à normalização do nitrato e queda do BNP no grupo NTG, porém sem significância estatística ( $p=0,05$  e  $p=0,07$ , respectivamente). Nitrito e noradrenalina não apresentaram oscilação relevante entre os grupos.

**Tabela 5. Resultados dos exames laboratoriais**

<b>Exame</b>	<b>Pré – placebo</b>	<b>Pós – placebo</b>	<b>Pré – NTG</b>	<b>Pós – NTG</b>	<b>p</b>
Nitrito	0,3 ± 0,8	0,05 ± 0,01	0,2 ± 0,4	0,5 ± 0,7	<b>0,14</b>
Nitrato	10,5 ± 2,9	8,6 ± 3,5	13,6 ± 7,2	15,0 ± 6,1	<b>0,05</b>
BNP	504,7 ± 321,0	595,2 ± 504,5	644,9 ± 532,4	520,0 ± 443,1	<b>0,07</b>
Noradrenalina	596,2 ± 236,5	742,6 ± 336,0	690,8 ± 405,2	503,7 ± 214,2	<b>0,15</b>

BNP: Brain Natriuretic Peptide

A tabela 6 mostra as características clínicas dos pacientes classificados por usar ou não medicações betabloqueadoras.

**Tabela 6. Características dos grupos, de acordo com o uso de betabloqueador**

<b>Característica</b>	<b>Grupo <math>\beta</math>-bloq (n= 57)</b>	<b>Grupo sem <math>\beta</math>-bloq (n= 8)</b>	<b>p</b>
Idade (anos)	50,0 $\pm$ 13,2	56,5 $\pm$ 8,0	0,18
Sexo masculino (n)	44	7	0,41
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,6 $\pm$ 2,9	22,6 $\pm$ 3,3	0,29
PAS (mmHg)	106,1 $\pm$ 10,0	99,3 $\pm$ 7,7	0,029
PAD (mmHg)	65,6 $\pm$ 8,2	60,6 $\pm$ 7,2	0,07
<b>Etiologia da IC n (%)</b>			
Chagásica	11 (19,2%)	04 (50%)	0,07
Hipertensiva	06 (10,5%)	-	-
Idiopática	15 (26,3%)	-	-
Isquêmica	20 (35,0%)	03 (37,5%)	0,8
Valvar	02 (3,5%)	-	-
Outras	03 (5,2%)	01 (12,5%)	0,43
<b>NYHA n (%)</b>			
II	26 (45,6%)	03 (37,5%)	0,72
III	31 (54,3%)	05 (62,5%)	0,38
FEVE (%)	25,4 $\pm$ 8,8	22,6 $\pm$ 7,6	0,33
<b>Ritmo n (%)</b>			
Sinusal	33 (57,8%)	05 (62,5%)	0,41
Fibrilação atrial	15 (26,3%)	03 (37,5%)	0,42
Marcapasso	08 (14,0%)	-	-
Outros	01 (1,7%)	-	-

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

A tabela 7 descreve as medicações utilizadas por estes pacientes. Apenas duas variáveis atingiram diferença significativa entre os grupos com e sem betabloqueador: pressão arterial sistólica ( $106,1 \pm 10,0$  mmHg no grupo com, e  $99,3 \pm 10,7$  no grupo sem,  $p=0,029$ ) e uso de digital (52,6% dos pacientes do grupo com e 100% dos pacientes do grupo sem,  $p=0,01$ ). As outras variáveis, como etiologia, ritmo cardíaco, FEVE e pressão arterial diastólica não atingiram significância estatística.

**Tabela 7. Medicções utilizadas pelos grupos com e sem betabloqueador**

<b>Variável</b>	<b>Grupo <math>\beta</math>-bloq (n= 57)</b>	<b>Grupo sem <math>\beta</math>-bloq (n= 8)</b>	<b>p</b>
<b>Drogas utilizadas n pacientes (%)</b>			
Carvedilol	57 (100%)	-	
IECA	46 (80,7%)	06 (75%)	<b>0,001</b>
Captopril	20 (35,1%)	-	<b>0,65</b>
Enalapril	26 (45,6%)	06 (75%)	-
Losartam	07 (12,2%)	02 (25%)	<b>0,65</b>
Diurético	45 (78,9%)	08 (100%)	<b>0,3</b>
Furosemida	31 (54,3%)	06 (75%)	<b>0,33</b>
Hidroclorotiazida	14 (24,5%)	02 (75%)	<b>0,35</b>
Digoxina	30 (52,6%)	08 (100%)	<b>0,43</b>
Espironolactona	44 (77,1%)	05 (62,5%)	<b>0,01</b>
			<b>0,39</b>
<b>Dose média (mg/dia)</b>			
Carvedilol	28,8 $\pm$ 16,6	-	
IECA			-
Captopril	92,5 $\pm$ 43,3	-	
Enalapril	31,7 $\pm$ 12,0	30,0 $\pm$ 10,9	-
Losartam	64,2 $\pm$ 24,4	75,0 $\pm$ 35,5	<b>0,43</b>
Diurético			<b>0,56</b>
Furosemida	49,5 $\pm$ 24,5	45,0 $\pm$ 17,7	
Hidroclorotiazida	27,7 $\pm$ 8,3	25,0	<b>0,7</b>
Digoxina	0,2 $\pm$ 0,06	0,2 $\pm$ 0,06	<b>0,32</b>
Espironolactona	25,8 $\pm$ 5,6	25,0	-
			<b>0,12</b>

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

A tabela 8 mostra os resultados de polissonografia comparando estes dois grupos. Quando analisados os pacientes que usavam betabloqueadores, percebe-se redução significativa no IAH central ( $p=0,002$ ), aumento na saturação média de oxigênio ( $p=0,02$ ), pior saturação arterial mais elevada ( $p=0,01$ ) e menor média de dessaturação de oxigênio ( $p=0,03$ ). Houve também uma considerável tendência à ocorrer menor IAH total no grupo betabloqueado ( $p=0,06$ ).

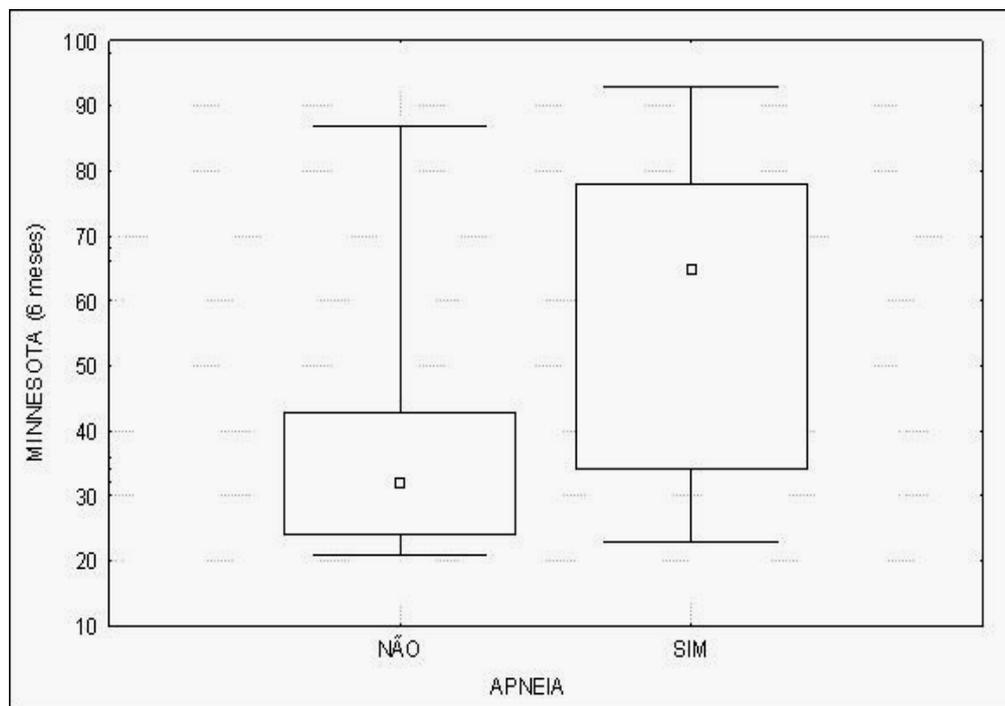
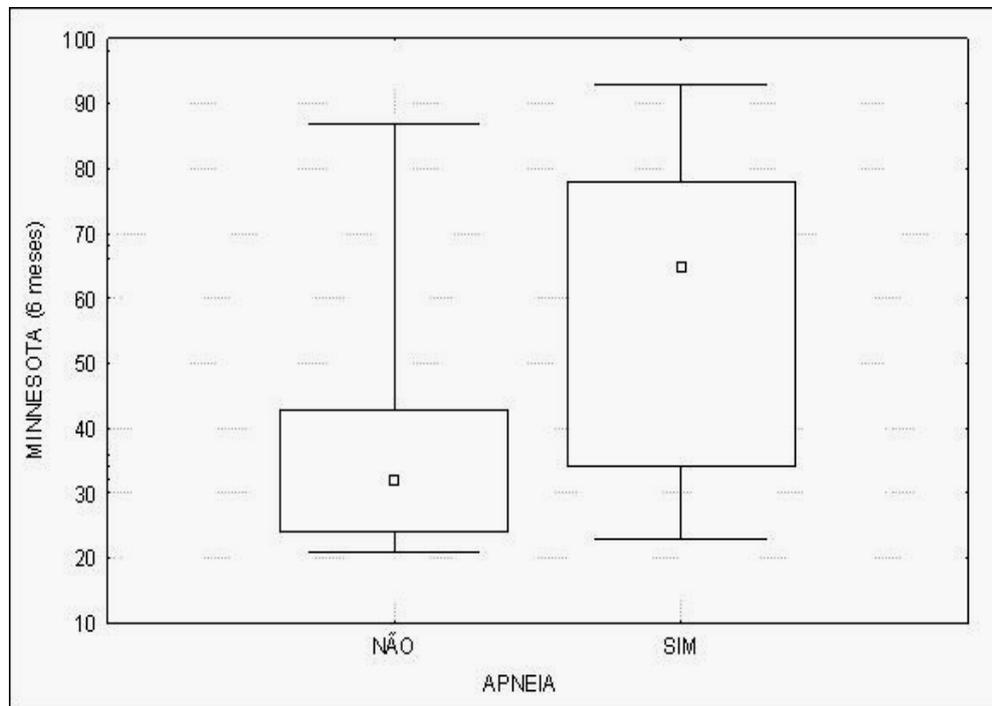
**Tabela 8. Comparação de variáveis polissonográficas entre os grupos com e sem betabloqueador (média $\pm$ dp)**

Variável	Grupo $\beta$ -bloq (n= 57)	Grupo sem $\beta$ -bloq (n= 8)	p
IAH (/h)	17,5 $\pm$ 18,2	32,2 $\pm$ 18,4	0,06
IAC (/h)	4,7 $\pm$ 9,7	20,0 $\pm$ 21,8	0,002
IAO (/h)	4,4 $\pm$ 10,9	2,5 $\pm$ 1,7	0,2
SaO2 média acordado (%)	93,6 $\pm$ 2,5	92,3 $\pm$ 1,1	0,02
SaO2 média (%)	92,9 $\pm$ 2,9	91,9 $\pm$ 1,4	0,1
Pior SaO2 (%)	83,6 $\pm$ 5,9	78,0 $\pm$ 4,1	0,01
Dessaturação média (%)	5,4 $\pm$ 1,8	8,6 $\pm$ 3,2	0,03
Epworth	8,4 $\pm$ 3,6	11,1 $\pm$ 6,2	0,2
Tempo total de sono (min)	326,6 $\pm$ 97,4	319,8 $\pm$ 71,6	0,8
Tempo total estudado (min)	420,6 $\pm$ 72,9	438,5 $\pm$ 46,7	0,3
Eficácia sono (%)	78,0 $\pm$ 18,7	75,3 $\pm$ 9,5	0,5
Estágio 1 (%)	10,1 $\pm$ 12,7	6,6 $\pm$ 5,2	0,1
Estágio 2 (%)	62,6 $\pm$ 12,8	69,1 $\pm$ 13,1	0,2
Estágio 3 (%)	8,4 $\pm$ 6,3	10,3 $\pm$ 8,5	0,6
Estágio 4 (%)	5,8 $\pm$ 6,3	3,7 $\pm$ 3,6	0,2
REM (%)	14,0 $\pm$ 7,0	13,6 $\pm$ 8,5	0,9

IAH: índice de apnéia e hipopnéia; IAC: índice de apnéia central; IAO: índice de apnéia obstrutiva; SaO2: saturação arterial de oxigênio; REM: rapid eye movement.

Em análise multivariada, envolvendo características demográficas, dados relacionados à IC (diâmetros cardíacos, fração de ejeção, etiologia da disfunção), ritmo cardíaco, variáveis laboratoriais e medicações em uso, apenas o uso de betabloqueador no momento da polissonografia diagnóstica foi identificado como preditor independente de ausência de apnéia central na população estudada.

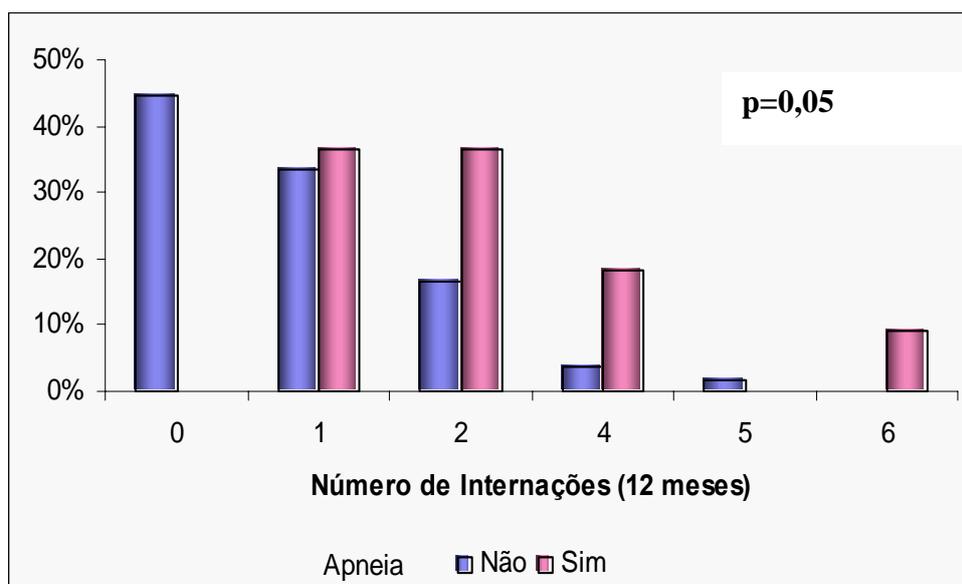
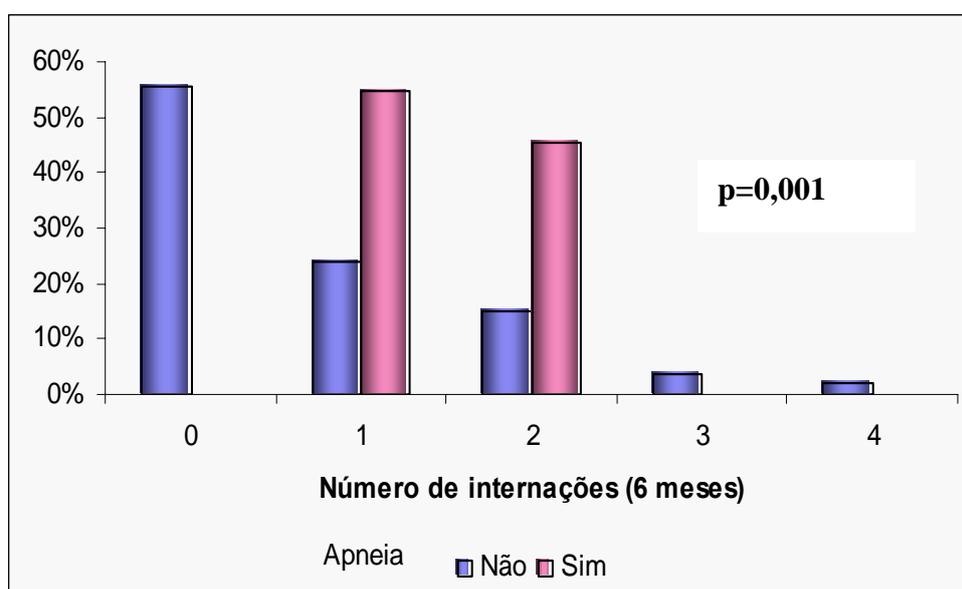
A aplicação do questionário de Minnesota, após 6 e 12 meses da realização da polissonografia, mostrou que, entre os pacientes que não apresentaram apnéia central, houve significativa melhora da qualidade de vida, quando comparado àqueles que apresentavam o distúrbio respiratório ( $p=0,002$  para 6 meses e  $p=0,001$  para 12 meses – figura 6).



**Figura 6. Médias do questionário de Minnesota após 6 e 12 meses da polissonografia (pacientes com e sem apnéia central)**

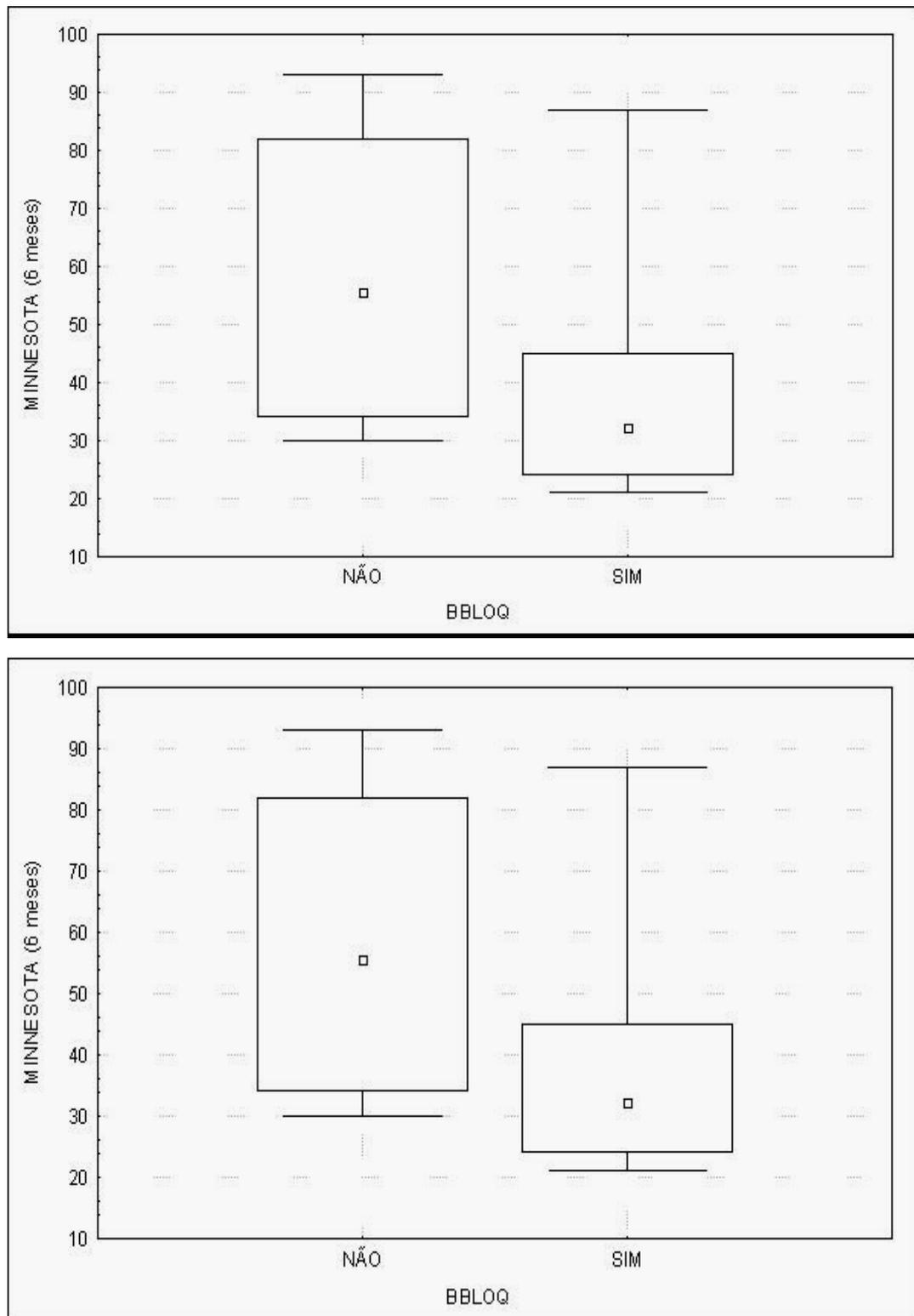
Os pacientes portadores de apnéia central também sofreram aumento significativo do número de hospitalizações, analisando 6 e 12 meses após a polissonografia ( $p=0,001$  para 6 meses e  $p=0,005$  para 12 meses – figura 7).

**Figura 7. Número de hospitalizações 6 e 12 meses após a polissonografia (pacientes com e sem apnéia central).**



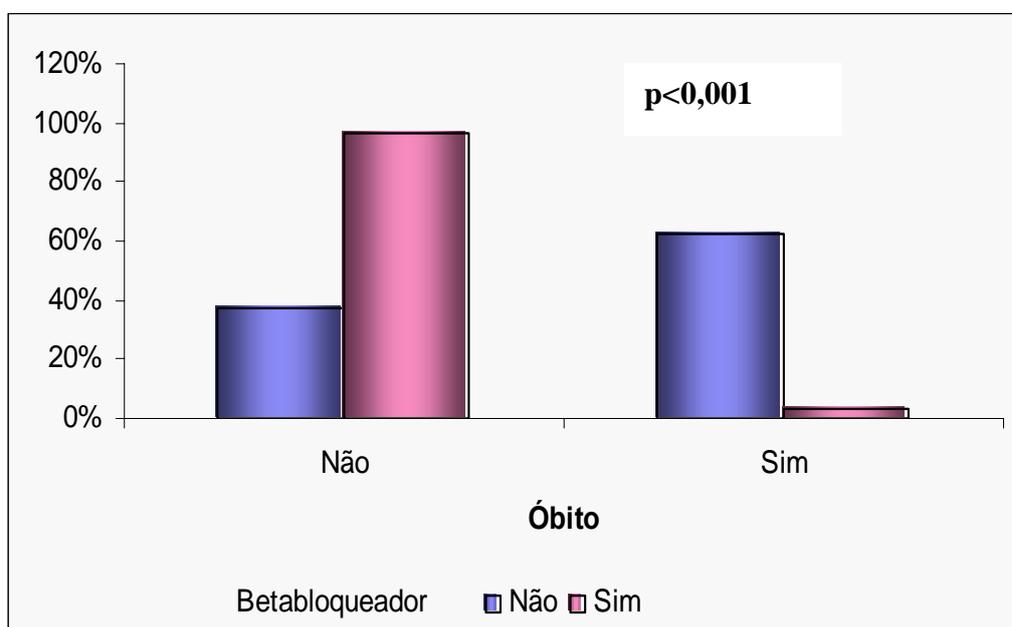
Não houve diferença de mortalidade e de transplante cardíaco após 6 e 12 meses entre portadores e não portadores de apnéia central, embora tenha havido esta tendência ( $p=0,08$ ).

Os pacientes em uso de betabloqueador também apresentaram melhora da qualidade de vida após 6 meses do exame, quando comparados com os pacientes que não usavam betabloqueadores. Este dado não se repetiu na análise dos dados em 12 meses ( $p=0,02$  para 6 meses e  $p=0,1$  para 12 meses – figura 8). Não houve diferença significativa no número de hospitalizações entre os pacientes com e sem betabloqueador, se observados 6 e 12 meses após a polissonografia ( $p=0,1$  para 6 meses e  $p=0,2$  para 12 meses).



**Figura 8. Médias do questionário de Minnesota após 6 e 12 meses da polissonografia (pacientes com e sem betabloqueador)**

Após 1 ano de acompanhamento, os pacientes que estavam sob uso de betabloqueador apresentaram redução significativa de mortalidade ( $p < 0,001$ ), quando comparados com pacientes sem betabloqueadores (figura 9). O número de transplantes cardíacos não diferiu entre os dois grupos ( $p = 0,09$ ).



**Figura 9. Mortalidade após 6 e 12 meses da polissonografia (pacientes com e sem betabloqueador)**

## ***VI - DISCUSSÃO***

## **VI – DISCUSSÃO**

O objetivo deste trabalho foi, primeiramente, tentar demonstrar que o uso noturno de vasodilatadores poderia reduzir os sintomas, e até melhorar parâmetros polissonográficos e laboratoriais de gravidade das apnéias centrais. Secundariamente, objetivamos analisar o atual momento dos distúrbios respiratórios do sono em portadores de IC com o tratamento clínico otimizado, em especial sob o uso de betabloqueadores, e compará-lo à literatura, que tem relatada a prevalência destes distúrbios ainda na era da IC sem os betabloqueadores.

A importância das apnéias do sono na IC, especialmente do padrão central, foi demonstrada neste estudo, sobretudo pelo encontro de melhor qualidade de vida entre os pacientes não portadores destes distúrbios. Acreditamos que a melhor qualidade de vida (pelo questionário de Minnesota – figura 6) entre os não portadores de ACS e o aumento do número de hospitalizações (figura 7) entre os portadores de apnéia central sejam dados suficientes para respaldarem esta afirmação.

Em decorrência da existência de diversos tópicos a serem abordados nesta discussão, definimos por estruturá-la por assuntos:

### **VI.1) – Prevalência dos DRS e apnéia central.**

Para este estudo foi estimado que um  $n$  de 30 pacientes com distúrbios respiratórios do sono e com predomínio de apnéia central seria suficiente para demonstrarmos melhora dos parâmetros estabelecidos com o uso de vasodilatadores.

Dados da literatura mostram que a prevalência de ACS entre portadores de disfunção ventricular oscila, usualmente, acima de 30%. JAVAHERI et al., ao analisarem portadores de IC em seguimento ambulatorial, encontraram 51% de ocorrência de AS, sendo 40% de ACS<sup>14</sup>.

SIN et al. estudaram retrospectivamente 450 portadores de IC que haviam sido submetidos a polissonografia<sup>11</sup>. Neste estudo foram usados diferentes parâmetros para diagnóstico dos DRS. Comparando-se com o parâmetro adotado neste estudo (IAH > 15/h), os autores encontraram 61% de ocorrência de DRS, sendo 29% de apnéia central e 32% de padrão obstrutivo.

Resultado semelhante obteve um estudo inglês que objetivou mensurar a prevalência destas doenças em pacientes acompanhados em clínicas de IC naquele país. Entre os pacientes graves, 39% apresentavam DRS, havendo ainda aumento significativo de BNP e catecolaminas nestes pacientes<sup>59</sup>.

Dados de uma tese de doutoramento realizada no Instituto do Coração (InCor - HCFMUSP - São Paulo)<sup>60</sup>, com portadores de IC estáveis com FEVE  $\leq$  45%, mostraram uma prevalência de 46% de RCS durante o

sono e 44% quando os pacientes encontravam-se acordados. Este trabalho encontrou que o sexo masculino foi fator preditor de DRS ( $p=0,04$ ) e que os pacientes que apresentavam RCS mesmo acordados tiveram prognóstico pior, ainda que não significante, em um seguimento médio de 25 meses ( $p=0,06$ ). Foram ainda preditores de mortalidade nesta população a baixa FEVE ( $p=0,01$ ) e a pior classe funcional da IC ( $p=0,03$ ).

Porém, ao contrário do que relata a literatura, e ainda que considerando a gravidade da população estudada, o estudo ora apresentado encontrou uma prevalência de apnéia central de apenas 18,4% em toda a população analisada (tabela 3), o que correspondeu a 40% dos pacientes portadores de IAH > 15, considerado como diagnóstico de apnéia no estudo.

Esta prevalência, em comparação com as referências citadas acima, denota uma mudança do comportamento das apnéias centrais nestes pacientes portadores de IC. A população estudada estava matriculada em um ambulatório especializado em IC, fazia uso de terapêutica otimizada para a doença, e principalmente, apresentava sintomas condizentes com distúrbios respiratórios do sono, como dispnéia noturna, tosse seca e intolerância a decúbito dorsal. Além disto, apresentava parâmetros ecocardiográficos de gravidade, como FEVE média (25,1%) e DDVE (71,9 mm), tão importantes quantos as populações analisadas em outros estudos semelhantes de prevalência destes distúrbios.

Procuramos ser cuidadosos nos critérios de exclusão para a coleta deste material, com o intuito de evitar vieses na análise dos resultados. Assim, pacientes com doenças neurológicas, em uso de medicamentos com

potencial depressor do sistema nervoso central ou portadores de estados clínicos capazes de induzir distúrbios do sono foram excluídos, pelo menos na vigência destas situações. Portadores de IMC acima de  $30 \text{ kg/m}^2$  não foram incluídos, justamente para reduzir as ocorrências de apnéias obstrutiva e mista.

Portanto, não temos porque acreditar que algum fator demográfico ou qualquer característica clínica dos pacientes analisados tenha sido o responsável pela reduzida prevalência de apnéia central encontrada.

## **VI.2) - Influência dos betabloqueadores nos resultados.**

De fato, um dos dados que mais despertou interesse e que está entre as principais conclusões deste estudo foi justamente esta redução da prevalência de apnéia central em uma população portadora de IC tão avançada. Considerando as populações analisadas e relatadas pela literatura sobre o assunto, bem como a semelhança entre os pacientes analisados por SILVA et al.<sup>60</sup> e a população atual, enfatizando que estas duas populações estudadas estavam matriculadas e em tratamento no mesmo Instituto do Coração, concluímos que, entre as amostras de todos estes estudos e a descrita no presente, a diferença mais relevante foi o uso mais freqüente de betabloqueadores na nossa casuística (87,6% – tabela 9). Este dado nos permitiu inferir que a introdução dos betabloqueadores no arsenal terapêutico da IC talvez tenha alcançado também um desfecho adicional: a redução significativa da prevalência da RCS.

**Tabela 9. Comparação das características da população do presente estudo com dados da literatura**

	n	Masculino	FEVE	FA	βbloq	IAH total	ACS
Silva CP	65	67,6	25,1	27,6	87,0	19,3	18,4
Sin et al.	450	84,8	27,3	15,0	0	26,5	29
Javaheri et al.	81	100	24,5	13,5	0	44,0	24,0
Silva R et al.	89	67	35,0	-	19,0	27,0	46,0

n: número; masculino: em %; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo em %; FA: fibrilação atrial em % da população; β-bloq: uso de betabloqueadores em % da população; IAH: índice de apnéia e hipopnéia da população; ACS: predominância de apnéia central do sono em %

O papel dos betabloqueadores no tratamento da insuficiência cardíaca está vastamente demonstrado. Diversos *trials* já comprovaram as reduções de mortalidade e hospitalizações que esta classe pode oferecer<sup>61</sup>. Este estudo obteve os mesmos achados, demonstrando redução da mortalidade após 12 meses entre os pacientes que faziam uso de carvedilol no momento da polissonografia (figura 9).

Dados prévios já mostravam que o sistema nervoso autônomo simpático, avaliado pela mensuração sérica ou urinária de catecolaminas, está bastante estimulado nos pacientes portadores de IC e ACS.

MANSFIELD et al. analisaram pacientes portadores de IC sem apnéia e compararam com portadores de IC e apnéia central ou obstrutiva<sup>62</sup>. Encontraram uma concentração corporal de catecolaminas maior nos portadores de IC e ACS, mas justificaram este achado pela gravidade da disfunção ventricular, em detrimento da gravidade da apnéia.

Esta hipótese foi também confirmada por SOLIN et al., em estudo que analisou o impacto da apnéia do sono sobre o SNAS<sup>63</sup>. Os autores encontraram uma concentração urinária de noraepinefrina maior em pacientes portadores de AOS do que em pacientes saudáveis. Entretanto, em portadores de IC esta concentração foi ainda mais significativa. Além disto, entre os pacientes estudados e portadores de IC, observou-se que aqueles que também cursavam com ACS tinham o SNAS mais estimulado, quando comparado com portadores de AOS e pacientes sem apnéia ( $p < 0,001$ ). Na regressão multivariada encontrou-se que os fatores preditores desta acentuada estimulação simpática foram, em ordem descendente de importância, a pressão capilar pulmonar (wedge), a perda do sono REM e a saturação de oxigênio média durante o sono.

A hipótese da participação dos betabloqueadores na redução dos eventos de apnéia central do sono ficou ainda mais verdadeira quando, durante a elaboração deste texto, dois artigos publicados inauguraram a abordagem deste fato na literatura.

KOHNLEIN et al<sup>64</sup>. estudaram 50 pacientes portadores de IC crônica CF II-IV e demonstraram que, pacientes sob uso contínuo de carvedilol ou metoprolol, apresentavam IAH significativamente menor que os pacientes

livres do uso de qualquer betabloqueador. Além do índice de apnéia, também eram significativamente menores o índice de despertares noturnos, o tempo acordado e a frequência de dessaturação arterial abaixo de 90%.

AKIRA et al<sup>65</sup>. estudaram um grupo com 45 portadores de IC, sendo que 27 destes em uso corrente de betabloqueadores. Os dados demonstraram que estes pacientes apresentavam menor IAH ( $14 \pm 11$  vs  $33 \pm 17$ ,  $p < 0,0001$ ) e menor índice de apnéia central ( $1,9 \pm 3,2$  vs  $11 \pm 12$ ,  $p = 0,0004$ ) do que aqueles que não faziam uso da medicação. Estes índices foram negativamente correlacionados com a dose do betabloqueador, sendo o não uso deste detectado, em análise de regressão multivariada, como preditor independente de apnéia central ( $p = 0,0006$ ).

Também recentemente, a publicação das análises *post-hoc* do CANPAP *trial* mostrou que o grupo de pacientes que teve a ACS suprimida pelo uso do CPAP também apresentava maior prevalência de prescrição de betabloqueadores<sup>66</sup>. Entretanto, segundo os autores, esta diferença na utilização do medicamento não atingia significância estatística e não poderia ser responsabilizada pelos resultados encontrados.

A explicação para a redução da prevalência das apnéias centrais com o uso dos betabloqueadores ainda não encontra consenso. Um pertinente motivo passa pela melhora da performance cardíaca que ocorre após a introdução destes. Diversos estudos clínicos demonstraram que o uso contínuo de betabloqueadores, especificamente carvedilol, bisoprolol e metoprolol, podem reduzir mortalidade cardíaca, sintomas e hospitalizações por IC, em pacientes portadores de disfunção ventricular. Isto se deve a um

processo de remodelamento positivo cardíaco provocado por esta terapêutica, o que inclui redução de apoptose, de fibrogênese, além de eventos clínicos como redução de arritmias e isquemia coronária.

Os betabloqueadores podem também atuar para a inibição do fluxo de atividade central simpática, levando a uma estabilização da quimiossensibilidade central ao CO<sub>2</sub> e a uma redução dos níveis plasmáticos de noradrenalina circulante. A citada estabilização da quimiossensibilidade central ao CO<sub>2</sub> foi demonstrada por TAKAHASHI et al.<sup>67</sup>, e provoca uma conseqüente estabilidade no padrão respiratório e redução da respiração periódica típica do Cheyne-Stokes.

Este nosso estudo não teve poder para concluir que o uso de betabloqueadores, em pacientes portadores de disfunção ventricular, provoca redução de episódios de respiração de Cheyne-Stokes. Porém, em análise multivariada comparando diversas características dos grupos com e sem betabloqueador, apenas o uso crônico deste, no momento da polissonografia diagnóstica, foi preditor de não ocorrência de ACS na população estudada. Assim, podemos concluir que, em um estudo transversal destes pacientes, o uso contínuo destas medicações determinou a ocorrência de prevalência de apnéia central do sono significativamente menor.

### **VI.3) – Uso de vasodilatadores na IC e na apnéia central.**

O uso de vasodilatadores para redução das apnéias do sono, especificamente do modelo central, baseia-se na fisiopatologia desta doença. A hiperventilação secundária à congestão, especialmente quando o paciente assume o decúbito dorsal, concorre com hiperpnéia; esta, por sua vez, provoca hipocapnia que, se abaixo do limiar de estimulação respiratória, desencadeia a interrupção do estímulo. Esta cessação será tão mais prolongada quanto pior o débito cardíaco e, por conseguinte, mais longo o ciclo cardíaco. A oscilação do padrão ventilatório, intercalando episódios de hiperpnéia, hipopnéia e apnéia, caracteriza a respiração de Cheyne-Stokes. Este fenômeno é associado com recorrentes dessaturações arteriais, despertares, oscilações da pressão arterial e frequência cardíaca, ativação simpática e aumento do risco de arritmias cardíacas.

O uso de vasodilatadores é, reconhecidamente, de importância crucial no tratamento da insuficiência cardíaca. As drogas de administração oral, como os inibidores de enzima de conversão de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) já demonstraram, em diferentes momentos e em diversos estudos, que podem reduzir sintomas e mortalidade. Seu uso pé considerado de indicação irrestrita a qualquer paciente com disfunção ventricular, salvo aqueles com contra-indicações específicas.

O uso de vasodilatadores pode ter papel relevante no manejo das apnéias, se considerarmos que a vasodilatação mediada por derivados

endoteliais, como óxido nítrico, está comprovadamente prejudicada nos pacientes portadores de ACS e AOS<sup>68</sup>. KATO et al. demonstraram, ao testar a vasodilatação braquial responsiva à infusão de acetilcolina, que portadores de DRS respondiam menos à infusão da medicação, quando comparados com indivíduos normais. Pacientes hipertensos, dislipidêmicos, portadores de IC ou diabetes mellitus também cursam com disfunção endotelial. Os autores observam que tal disfunção pode estar envolvida na gênese da hipertensão arterial dos portadores de AOS<sup>69</sup>.

Esta redução dos derivados vasodilatadores endoteliais foi comprovada por MARY et al., que demonstraram redução de nitrito e nitrato séricos em portadores de AOS. Neste estudo houve correlação negativa entre o nível sérico destes vasodilatadores com IAH ( $p=0,001$ ), tempo de dessaturação arterial de oxigênio ( $p=0,004$ ) e pressão arterial sistólica ( $p=0,005$ ). Neste mesmo estudo foi demonstrado um aumento do nível sérico de nitrito e nitrato, em resposta à terapia com CPAP ( $p=0,01$ )<sup>70</sup>.

Nos pacientes portadores de apnéia obstrutiva, e isto também pode ser estendido para os portadores da apnéia central, a fisiopatologia do mecanismo de disfunção endotelial parece estar esclarecido. A hipoxemia provocada pelas apnéias induz ao dano endotelial. A biossíntese do óxido nítrico a partir da L-arginina é um processo oxigênio-dependente, influenciado diretamente, portanto, pela hipóxia. A célula endotelial, vítima da hipóxia, pode reagir de duas formas diferentes, dependendo do tempo de duração da agressão: primeiro, quando por curto período, a hipóxia causa fisiológico e reversível modulação do tônus vascular e fluxo sanguíneo;

segundo, em exposições crônicas, a hipóxia desencadeia remodelamento irreversível da vasculatura, com proliferação e fibrose da musculatura lisa<sup>71</sup>.

Embora a hipóxia seja importante gatilho para a disfunção endotelial, pequenos estudos não têm demonstrado que a reposição de oxigênio noturno eleve os níveis séricos de derivados endoteliais<sup>72</sup>. Entretanto, benefícios clínicos, como redução do IAH e da dessaturação arterial de oxigênio, foram demonstrados em pacientes portadores de IC CF II-III e portadores de ACS com RCS que, comparados com grupo controle, receberam oxigênio noturno por 12 semanas ( $p < 0,001$  para IAH e  $p < 0,001$  para dessaturação arterial)<sup>73</sup>.

#### **VI.4) - Resultados da comparação entre vasodilatador e placebo.**

Na análise comparativa entre as polissonografias com placebo e NTG transdérmicos (tabela 4), apenas quatro variáveis apresentaram diferença significativa entre os exames: (média: placebo x NTG): despertares completos (17,0 x 12,6;  $p=0,049$ ); média de saturação arterial de oxigênio (92,2 x 93,3;  $p=0,042$ ); FC total máximo em batimentos/min (94,1 x 85,1;  $p=0,037$ ); FC NREM máximo (94,0 x 85,3;  $p=0,027$ ).

Embora não tenhamos conseguido mostrar redução do número de eventos respiratórios, especialmente a diminuição de despertares completos e a melhora da saturação arterial de oxigênio têm benefícios evidentes para estes pacientes. Isto se deve ao fato de a hipóxia e os despertares do sono estarem, durante a respiração de Cheyne-Stokes, associados com o sistema nervoso simpático. Sabe-se que a concentração urinária de noraepinefrina durante a noite e sua concentração plasmática diurna estão marcadamente elevadas nos portadores de IC e RCS, quando comparados com pacientes sem estas patologias. Já está muito mais que demonstrado na literatura sobre o assunto que ambas estas doenças são adversamente afetadas pela hiper-estimulação simpática, sendo esta uma das principais preditoras de desfechos indesejados, como morte. A estimulação crônica do sistema nervoso simpático, resultante de doença estrutural cardíaca, é exacerbada pelo Cheyne-Stokes. Isto pode precipitar arritmias cardíacas e provocar um círculo vicioso de estimulação cada vez maior do sistema, com aumento progressivo das catecolaminas plasmáticas<sup>74</sup>. No coração elas podem

causar dano direto sobre o miócito, com conseqüente fibrose miocárdica e aumento da hipertrofia cardíaca.

A estimulação simpática está muito relacionada com os despertares noturnos. Mensurações diretas da atividade simpática em fascículos nervosos periféricos revelam uma estreita correlação entre os despertares do córtex cerebral, registrados ao eletroencefalograma (EEG), e a descarga simpática. Outros marcadores de atividade simpática durante o despertar são o simultâneo aumento da atividade cerebral ao EEG e o incremento da FC e da PA<sup>75</sup>.

A melhora da média de saturação arterial de oxigênio, como demonstrada neste estudo, certamente tem relevância clínica. Pacientes que mantêm uma saturação arterial mais elevada durante o sono, como demonstrado nos estudos que avaliam a reposição noturna de oxigênio, já demonstraram reduzir a ocorrência de apnéias centrais, melhorar a qualidade do sono, reduzir atividade simpática e também melhorar a tolerância aos exercícios físicos.

Já entre os exames laboratoriais (tabela 5) houve um aumento relevante do nível sérico de nitrato ( $p=0,05$ ) e uma tendência à redução do BNP após o uso do vasodilatador noturno ( $p=0,07$ ).

A significância do aumento, ou normalização, do nível sérico do nitrato é facilmente compreendida, devido à sua conhecida ação vasodilatadora e o papel deste fenômeno no desencadeamento das apnéias centrais. Além disso, pode sugerir uma correção funcional da disfunção endotelial, com conseqüente ação anti-inflamatória e vasodilatadora.

Ainda que sem significância estatística, a redução do BNP traduz uma resposta interessante destes pacientes. O BNP é considerado como um dos mais importantes marcadores diagnósticos e prognósticos da IC atualmente<sup>76</sup>. Também em pacientes com ACS já foi demonstrado que, quanto maiores as concentrações de BNP, maiores as chances do paciente com IC ser portador de apnéia central, além de esta apnéia poder representar um risco maior para o paciente<sup>77</sup>.

Acreditamos que a não demonstração de melhora dos índices de apnéia central com o uso do vasodilatador noturno tenha sido devido ao pequeno número de pacientes estudados. O relato de melhora clínica dos pacientes após terem dormido com a NTG transdérmica, a melhora da saturação arterial de oxigênio e a diminuição dos despertares noturnos sob uso esta medicação trazem um alento para a hipótese testada neste estudo.

### **VI.5) – Apnéia central como constituinte da síndrome da IC.**

A redução dos eventos de apnéia central com a terapia otimizada da IC com betabloqueadores vem reforçar a teoria de que estes distúrbios respiratórios do sono são constituintes e perfazem mais uma manifestação da síndrome clínica da insuficiência cardíaca. Esta hipótese tem por principal fundamento o processo fisiopatológico que desencadeia a respiração de Cheyne-Stokes, o qual é fundamentado especialmente na hipersensibilidade de receptores vagais à hipocapnia, secundária à congestão pulmonar, por sua vez conseqüente da falência cardíaca. Portanto, terapêuticas que melhorem a função ventricular esquerda terão, provavelmente, reflexos positivos sobre as apnéias do sono.

Exemplos destas medidas de tratamento passam pelos *devices*. Estudos mostram que implantes de dispositivos, como marca-passos definitivos simples e também de ressincronizadores cardíacos, podem reduzir a prevalência de apnéia central e melhorar a qualidade do sono, possivelmente por otimizarem a performance cardíaca<sup>78</sup>.

Fatores relacionados com a gravidade da IC, como o SNAS, também estão acentuadamente presentes em portadores de apnéias, especialmente aquelas com o modelo central. Esta estimulação simpática também é percebida em pacientes com IC e AOS e em pacientes com DRS sem IC. Entretanto, diversos autores vêm demonstrando que a relação mais forte entre estimulação simpática e pacientes portadores de disfunção ventricular com ACS deve-se, principalmente, à gravidade da IC e não à gravidade da

apnéia, o que reforçar a premissa de que estes distúrbios do sono representam, acima de qualquer outra coisa, sintomas acessórios da IC.

Sendo assim, o tratamento clínico mais indicado para se aliviar os sintomas e a ocorrência quantitativa de apnéia central deve, obrigatoriamente, passar pela excelência da terapêutica da IC.

De uma certa forma isto ficou bastante claro em um trabalho de SOLIN et al.<sup>79</sup>, que, após dividir a população entre portadores de apnéia central ou não, demonstraram, com medidas hemodinâmicas, que estes portadores apresentavam mais congestão pulmonar (pressão capilar pulmonar elevada com diferença significativa para pacientes com apnéia obstrutiva e sem apnéia) e que, após tratamento clínico otimizado, com aumento do uso de drogas vasodilatadoras e também das doses utilizadas, estes pacientes tiveram reduzidas não apenas a pressão de capilar pulmonar ( $29,0 \pm 2,6$  para  $22,0 \pm 1,8$  mmHg,  $p < 0,001$ ), mas também o índice de apnéia central ( $38,5 \pm 7,7$  para  $18,5 \pm 5,3$  eventos por hora,  $p = 0,005$ ).

Assim, faz-se lógico concluir que, ao se otimizar a terapêutica do portador de IC, e esta otimização passa, obrigatoriamente (salvo contra-indicações), pelo uso de betabloqueadores, melhorar-se-ão diferentes objetivos clínicos destes pacientes, como mortalidade, hospitalização, sintomas, qualidade de vida, e, talvez se confirme, a melhora também da qualidade do sono, com redução dos eventos respiratórios noturnos.

Não se avaliou neste estudo, e não haveria como, outros benefícios clínicos, hemodinâmicos ou ecocardiográficos do uso dos betabloqueadores, mas todos estes já estão amplamente demonstrados na literatura.

## ***VII – LIMITAÇÕES DO ESTUDO***

## **VII – LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

O objetivo primário deste estudo, analisar o comportamento do sono dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada após introdução de medicamento vasodilatador (nitroglicerina) de uso transdérmico, ficou prejudicado em virtude do pequeno número de pacientes portadores de apnéia central encontrados entre todos aqueles que foram submetidos à polissonografia. Entendemos que este pequeno  $n$  não permite conclusão definitiva alguma sobre a influência, benéfica ou não, de agentes vasodilatadores transdérmicos sobre a apnéia central do sono.

Sobre a redução dos eventos de apnéia central entre os pacientes em uso de betabloqueadores, este estudo não tem poder estatístico, e também seu desenho não contempla esta possibilidade, para concluir que os medicamentos betabloqueadores reduzem os distúrbios respiratórios do sono em portadores de insuficiência cardíaca. Embora a literatura já esteja demonstrando isto, a presente análise permite apenas concluir que, em estudo transversal destes pacientes, o uso de betabloqueadores foi, em análise multivariada, o único preditor de ausência de apnéia central.

## **VIII - CONCLUSÕES**

## VIII – CONCLUSÕES

- O uso de medicação vasodilatadora transdérmica (nitroglicerina) não reduziu os eventos de apnéia central em portadores de insuficiência cardíaca;
- A melhora de alguns dados, como redução de despertares e o aumento da saturação média de oxigênio, é relevante e permite a possibilidade de que outros estudos, com um maior número de pacientes, possam realmente confirmar com mais clareza se estas medicações melhoram ou não as apnéias centrais;
- Pacientes portadores de insuficiência cardíaca que também cursam com apnéia central têm pior qualidade de vida, quando avaliados os prazos de 6 a 12 meses após o diagnóstico da apnéia;
- Pacientes portadores de insuficiência cardíaca e apnéia central são hospitalizados mais vezes, após 6 e 12 meses do diagnóstico da apnéia, quando comparados com portadores de IC sem ACS;
- O uso de betabloqueadores foi um preditor de não ocorrência da apnéia central entre os pacientes estudados;
- Não houve diferença significativa entre os níveis séricos de BNP antes e após cada exame, ainda que o paciente estivesse em uso de vasodilatadores;
- A etiologia da cardiomiopatia não influenciou na ocorrência ou não de DRS;
- A FEVE não foi fator preditor de DRS.

***IX - BIBLIOGRAFIA***

## **IX - BIBLIOGRAFIA**

---

1) HUNT SA, ABRAHAM WT, CHIN MH, FELDMAN AM, FRANCIS GS, GANIATS TG, JESSUP M, KONSTAM MA, MANCINI DM, MICHL K, OATES JA, RAHKO PS, SILVER MA, STEVENSON LW, YANCY CW. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). American College of Cardiology Web Site. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf>.

2) HALDEMAN GA, CROFT JB, GILES WH, RASHIDEE A. Hospitalization of patients with heart failure: national hospital discharge survey 1985– 1995. **Am Heart J** 1999;137:352– 360.

3) STEWART S, JENKINS A, BUCHAN S, ET AL. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. **Eur J Heart Fail** 2002; 4: 373-376.

4) BOCCHI EA, VILAS-BOAS F, PERRONE S, CAAMANO AG, CLAUSELL N, MOREIRA MC, ET AL. I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. **Arq Bras Cardiol** 2005;85 Suppl 3:49-94; 1-48.

- 
- 5) YANCY CW, LOPATIN M, STEVENSON LW, MARCO T, FONAROW GC. Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function. A Report From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. **J Am Coll Cardiol** 2006;47:76-84.
- 6) SOMERS VK, DYKEN ME, MARK AL, ET AL. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. **N Engl J Med** 1993;328:303-307.
- 7) VAN DE BORNE P, NGUYEN H, BISTON P, ET AL. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart failure rate in recumbent men. **Am J Physiol** 1994;266:H548-H554.
- 8) JAVAHERI S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. **N Engl J Med** 1999;341:949-954.
- 9) BRADLEY TD, BROWN IG, GROSSMAN RF, ET AL. Pharyngeal size in snorers, non-snorers and patients with obstructive sleep apnea. **N Engl J Med** 1986;315:1327-1331.
- 10) YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, SKATRUD J, WEBER S, BADR S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. **N Engl J Med** 1993;328:1230-1235.

---

11) SIN D.D.; FITZGERALD F.; PARKER J.D.; NEWTON G.; FLORAS J.S.; BRADLEY T.D. Risk Factors for Central and Obstructive Sleep Apnea in 450 Men and Women with Congestive Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-1106.

12) CHAN J, SANDERSON J, CHAN W, ET AL. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. **Chest** 1997;111:1488-1493.

13) TKACOVA R, NIROUMAND M, LORENZI-FILHO G, ET AL. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO<sub>2</sub> and circulatory delay. **Circulation** 2001;103:238-243.

14) JAVAHERI S, PARKER TJ, WEXLER L, ET AL. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. **Ann Intern Med** 1995;122:487-492.

15) JAVAHERI S, PARKER TJ, LIMING JD, ET AL. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences and presentations. **Circulation** 1998;97:2154-2159.

16) JOHNS M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep** 1991;14:540-545.

---

17) KUMRU H, SANTAMARIA J, BELCHER R. Variability in the Epworth sleepiness scale score between the patient and the partner. **Sleep Medicine** 2004;5:369-371.

18) Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. **Sleep** 1999;22:667-689.

19) FERREIRA S, WINCK J, BETTENCOURT P, ROCHA-GONÇALVES F. Heart failure and sleep apnoea: To sleep perchance to dream. **Eur J Heart Fail** 2006;8:227-236.

20) LEVY P, PEPIN JL, DESCHAUX-BLANC C, PARAMELLE B, BRAMBILLA C. Accuracy of oximetry for detection of respiratory disturbances in sleep apnea syndrome. **Chest** 1996;109:395-399.

21) QUINTANA-GALLEGO E, VILLA-GIL M, CARMONA-BERNAI C, ET AL. Home respiratory poligraphy for diagnosis of sleep-disordered breathing in heart failure. **Eur Respir J** 2004;24:443-448.

22) REMMERS JE, DEGROOT WJ, SAUERLAND EK, ET AL. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. **J Appl Physiol** 1978;44:931-938.

---

23) HORNER RL, MOHIADDIN RH, LOWELL DG, ET AL. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. **Eur Respir J** 1989;2:613-622.

24) SHEPARD JW JR. PEVERNAGIE DA, STANSON AW, ET AL. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med** 1996;153:250-254.

25) BRADLEY TD, FLORAS JS. Sleep Apnea and Heart Failure: Part I: Obstructive Sleep Apnea. **Circulation** 2003;107:1671-1678.

26) NARKIEWICZ K, MONTANO N, COGLIATI C, ET AL. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. **Circulation** 1998;98:1071-1077.

27) PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M, ET AL. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. **N Engl J Med** 2000;342:1378-1384.

28) SHAMSUZZAMAN AS, WINNICKI M, LANFRANCHI P, ET AL. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. **Circulation** 2002;105:2462-2464.

---

29) IP MS, LAM B, CHAN LY, ET AL. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. **Am J Respir Crit Care Med** 2000;162:2166-2171.

30) CHEYNE J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted to fat. **Dublin Hospital Reports** 1818;2:216-223.

31) STOKES W. The Diseases of the Heart and the Aorta. **Dublin, Hodges and Smith** 1854;302-340.

32) NAUGHTON M, BENARD D, TAM A, RUTHEFORD R, BRADLEY TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. **Am Rev Respir Dis** 1993;148:330-338.

33) 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):333-344.

34) NAKAYAMA H, SMITH CA, RODMAN JR, SKATRUD JB, DEMPSEY JA. Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. **Am J Respir Crit Care Med** 2002;165:1251-1260.

---

35) BRADLEY TD, FLORAS JS. Sleep Apnea and Heart Failure: Part II: Central Sleep Apnea. **Circulation** 2003;107:1822-1826.

36) LANFRANCHI PA, BRAGHIROLI A, BOSIMINI E, ET AL. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. **Circulation** 1999;99:1435-1440.

37) JAVAHERI S, CORBETT WS. Association of low PaCO<sub>2</sub> with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. **Ann Intern Med** 1998;128:204-207.

38) NAUGHTON MT, BENARD DC, LIU PP, ET AL. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med** 1995;152:473-479.

39) WALSH JT, ANDREWS R, STARLING R, COWLEY AJ, JOHNSTON IDA, KINNEAR WJ. Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure. **Br Heart J** 1995;73:237-241.

40) DARK DS, PINGLETON SK, KERBY GR, CRABB JE, GOLLUB SB, GLATTER TR, ET AL. Breathing pattern abnormalities and arterial oxygen desaturation during sleep in the congestive heart failure syndrome. **Chest** 1987;91:833-836.

---

41) FREITAS IVA, TOGEIRO SMGP, TUFIK S. Tratamento da Respiração de Cheyne-Stokes em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. **Arq Bras Cardiol** 2007;88(3):134-143.

42) KRACHMAN SL, CROCETTI J, BERGER TJ, CHATILA W, EISEN HJ, D'ALONZO GE. Effects of nasal continuous positive airway pressure on oxygen stores in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure. **Chest** 2003;123:59-66.

43) NAUGHTON MT, BERNARD DC, LIU PP, RUTHEFORD R, RANKIN F, BRADLEY TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med** 1995;152:473-479.

44) KOHNLEIN T, WELTE T, TAN LB, ELLIOT MW. Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. **Eur Respir J** 2002;20:934-941.

45) 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;151:92-97.

---

46) TAKASAKI Y, ORR D, POPKIN J, RUTHERFORD R, LIU P, BRADLEY TD. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. **Am Rev Respir Dis** 1989;140-1578-1584.

47) JAVAHERI S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. **Circulation** 2000;101:392-397.

48) 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;102:61-66.

49) BRADLEY TD, LOGAN AG, KIMOFF RJ, SERIES F, MORRISON D, FERGUSON K, ET AL. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. **N Engl J Med** 2005;353:2025-2033.

50) HANLY PJ, MILLAR TW, STELJES DG, BAERT R, FRAIS MA, KRYGER MH. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. **Ann Intern Med** 1989;111:777-782.

51) JAVAHERI S, AHMED M, PARKER TJ. Effects of nasal O<sub>2</sub> on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. **Sleep** 1999;22:1101-1106.

---

52) STANIFORTH AD, KINNEAR WJM, STARLING R, HETMANSKI DJ, COWLEY AJ. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. **Eur Heart J** 1998;19:922-928.

53) ANDREAS S, CLEMENS C, SANDHOLZER H, FIGULLA HR, KREUZER H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. **J Am Coll Cardiol** 1996;27:1486-1490.

54) JAVAHERI S, PARKER TJ, WEXLER L, LIMING JD, LINDOWER P, ROSELLE GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. **N Engl J Med** 1996;335:562-567.

55) HU K, LI QQ, YANG J, HU SP, CHEN XL. The effect of theophylline on sleep-disordered breathing in patients with stable chronic congestive heart failure. **Chin Med J** 2003;116:1711-1716.

56) SINHA AM, SKOBEL EC, BREITHARDT OA, NORRA C, MARKUS KU, BREUER C, ET AL. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol** 2004;44:68-71.

---

57) ANDREAS S, WEIDEL K, HAGENAH G, HEINDL S. Treatment of Cheyne-Stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide. **Eur Respir J** 1998;12:414-419.

58) LORENZI-FILHO G.; AZEVEDO E.R.; PARKER J.D.; ET AL. Relationship of PaCO<sub>2</sub> to pulmonary wedge pressure in heart failure. **Eur Respir J** 2002;19:37-40.

59) RAO A.; GEORGIADOU P.; FRANCIS DP.; JOHNSON A.; KREMASTINOS D.; SIMONDS AK.; ET AL. Sleep-disordered breathing in a general heart failure population: relationships to neurohumoral activation and subjective symptoms. **J Sleep Res** 2006;15:81-88.

60) SILVA R.S. Prevalência de distúrbios respiratórios do sono em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2004.

61) PACKER M.; BRISTOW M.R.; COHN J.N.; ET AL. The effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol heart failure study group. **N Engl J Med** 1996;334:1349-1355.

62) MANSFIELD D.; KAYE D.M.; LA ROCCA H.B.; SOLIN P.; ESLER M.D.; NAUGHTON M.T. Raised Sympathetic Nerve Activity in Heart Failure and

---

Central Sleep Apnea Is Due to Heart Failure Severity. **Circulation** 2003;107:1396-1400.

63) SOLIN P.; KAYE D.M.; LITTLE P.J.; BERGIN P.; RICHARDSON M.; NAUGHTON M.T. Impact of Sleep Apnea on Sympathetic Nervous System Activity in Heart Failure. **Chest** 2003;123:1119-1126.

64) KOHNLEIN T.; WELTE T. Does beta-blocker treatment influence central sleep apnoea? **Respiratory Medicina** 2007;101:850-853.

65) TAMURA A., KAWANO Y., NAONO S., KOTOKU M., KADOTA J. Relationship between  $\beta$ -Blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. **Chest** 2007;131:130-135.

66) ARZT M.; FLORAS J.S.; LOGAN A.G.; KIMOFF J.; SERIES F.; MORRISON D.; ET AL. Suppression of Central Sleep Apnea by Continuous Positive Airway Pressure and Transplant-Free Survival in Heart Failure: a Post Hoc Analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients With Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). **Circulation** 2007;115:3173-3180.

67) TAKAHASHI T, SHINOZAKI T, SUGIMURA K, et al. Impact of beta-stimulation to central chemoreceptor sensitivity [abstract]. **Circ J** 2004; 68 (suppl I):138.

---

68) PRABHAKAR N. Sleep apnea: an oxidative stress? **Am J Respir Crit Care Med** 2002;165:859-860.

69) KATO M.; THOMSON P.R.; PHILLIPS B.G.; HAYNES W.G.; WINNICKI M.; ACCURSO V.; SOMERS V.K. Impairment of Endothelium-Dependent Vasodilation of Resistance Vessels in Patients With Obstructive Sleep Apnea. **Circulation** 2000;102:2607-2610.

70) MARY S.M.IP.; LAM B.; CHAN L.Y.; ZHENG L.; TSANG K.W.T.; FUNG P.C.W.; LAM W.K. Circulating Nitric Oxide is Supressed in Obstructive Sleep Apnea and Is Reversed by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. **Am J Respir Crit Care Med** 2000;162:2166-2171.

71) FALLER D.V. Endothelial cell responses to hypoxic stress. **Clin Exp Pharmacol Physiol** 1999;26:74-84.

72) SHIGEMITSU M.; NISHIO K.; KUSUYAMA T.; ITOH S.; KONNO N.; KATAGIRI T. Nocturnal oxygen therapy prevents progress of congestive heart failure with central sleep apnea. **Intern J Cardiol** 2007;115:354-360.

73) SASAYAMA S.; IZUMI T.; SEINO Y.; UESHIMA K.; ASANOI H.. Effects of Nocturnal Oxygen Therapy on Outcome Measures in Patients With Chronic Heart Failure and Cheyne-Stokes Respiration. **Circ J** 2006;70:1-7.

---

74) BRISTOW M.R.; GINSBURG R.; MINOBE W.; ET AL. Decreased catecholamine sensitivity and beta adrenergic receptor density in failing human hearts. **N Engl J Med** 1982;307:205-211.

75) DAVIES R.J.O.; BENNET L.S.; BARBOUR C.; ET AL. Second by second patterns in cortical electroencephalography and systolic blood pressure during Cheyne-Stokes respiration. **Eur Respir J** 1999;14:940-945.

76) WALLEN T.; LANDAHL S.; HEDNER T.; SAITO Y.; MASUDA I.; NAKAO K. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. **Heart** 1997;77:264-267.

77) CHRIST M.; SHARKOVA Y.; FENSKE H.; ROSTIG S.; HERZUM I.; BECKER H.F.; ET AL. Brain natriuretic peptide for prediction of Cheyne-Stokes respiration in heart failure patients. **Int J Cardiol** 2007;116:62-69.

78) GUARRIGUE S.; BORDIER P.; BAROLD S.S.; CLEMENTY J. Sleep apnea: a new indication for cardiac pacing? **Pacing Clin Electrophysiol.** 2004;27 (2):204-211.

79) SOLIN P., BERGIN P., RICHARDSON M., KAYE D.M., WALTERS H., NAUGHTON MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. **Circulation** 1999;99:1574-1579.



## RISCO BAIXO

## RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA :2 anos

### III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

- 1- A pesquisa tem a intenção de melhorar a qualidade do sono dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Sabemos que estes pacientes têm o sono prejudicado porque, ao deitarem para dormir, acontece um acúmulo de líquido nos pulmões, o que dificulta a respiração. Então, os pacientes acabam acordando a noite toda para conseguir respirar, o que não permite um descanso satisfatório. No dia seguinte a pessoa fica sonolenta, com pouca concentração no trabalho e pode também sentir cansaço físico exagerado e dor de cabeça. Mas o que mais preocupa é que o sono ruim tem interferência na doença do coração, já que, não dormindo bem, os riscos de ocorrer pressão alta, infarto, derrame e piora da insuficiência cardíaca são maiores. Sabemos que, se melhorarmos a qualidade do sono, até o risco de morte e de transplante do coração diminuem.
- 2- Para a realização da pesquisa será feito um estudo do sono, que significa que o paciente dormirá em um quarto, no InCor, onde ele terá sua pressão arterial medida e seus batimentos cardíacos e sua respiração verificados durante o período do sono. O quarto onde é feito o exame é bem tranquilo, não tem movimentação de pessoas durante a noite e não tem barulho. Durante a noite o paciente ficará com alguns fios ligados no peito e na cabeça, para verificar o funcionamento do coração durante o sono. Estes fios são semelhantes aos usados quando se vai fazer um eletrocardiograma do coração. É importante lembrar que o exame será feito duas vezes, o que fará com que o paciente durma duas noites no hospital. Em uma noite o paciente dormirá com um adesivo no corpo, onde estará o remédio que achamos que melhora o sono. Na outra noite dormirá com um adesivo que não contém remédio. Isto é feito para se comparar o efeito do remédio. Estas noites não serão seguidas. Também será colhido sangue do paciente antes e após o exame do sono.

- 
- 3- O único risco do estudo é o de ocorrer efeito colateral do remédio testado, sendo que, o principal efeito colateral é dor de cabeça. Os únicos desconfortos possíveis são a colheita do sangue (picada da agulha) e o fato de dormir no hospital por duas noites. Mas é bom lembrar que não é um quarto comum, mas um quarto bem tranqüilo, escuro, sem circulação de pessoas e com pouco barulho.
  
  - 4- Os benefícios esperados são a melhora da quantidade e da qualidade do sono. Acontecendo isto teremos melhora também nos sintomas da doença do coração, ou seja, diminuirá o cansaço e a falta de ar, aumentará a capacidade de fazer exercícios, melhorará a concentração e a capacidade de trabalho. Além disso tudo sabemos que quando melhoramos o sono diminuimos as chances de morte por doença do coração e também a chance de transplante, diminuimos a chance de infarto e derrame e melhoramos o controle da pressão arterial.
  
  - 5- Hoje em dia temos dois modos de tratar os problemas do sono. O primeiro é através de uma cirurgia feita na boca e na garganta, onde o espaço por onde o ar passa é aumentado, para melhorar a respiração durante a noite. É uma cirurgia grande, que exige tempo prolongado de recuperação. O outro modo de tratar a doença é através de um aparelho chamado CPAP. Ele é formado por uma máscara que o paciente coloca no rosto na hora de dormir. Esta máscara é ligada a um aparelho que fonece um jato de ar contínuo, que entra na boca pela máscara e mantém a garganta aberta, melhorando a entrada de ar. Os problemas são o incômodo na hora de dormir, pelo barulho que provoca e pelo desconforto, sentindo o ar entrando na boca a noite inteira, e o custo do aparelho, que não sai por menos que três mil reais. Estes são os dois modos aceitos atualmente para o tratamento dos problemas do sono.

#### **IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:**

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

---

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

1- Fernando Bacal – Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – CEP: 05403 900 – São Paulo/SP/Brasil – Tel: 11 3069 5000

2- Christiano Pereira Silva – Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – CEP: 05403 900 – São Paulo/SP/Brasil – Tel: 11 3069 5000

**VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**

---

**VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo,                      de                      de 200                      .

\_\_\_\_\_  
assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)

**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO**

**(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)**

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa