



UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS (PPGFARMA)

NATASHA CORDEIRO DOS SANTOS

EFEITOS DO USO DE BETABLOQUEADORES NA DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) ASSOCIADA À
COMORBIDADES CARDIOVASCULARES: REVISÃO SISTEMÁTICA
E METANÁLISE

Salvador - Ba

2021

NATASHA CORDEIRO DOS SANTOS

**EFEITOS DO USO DE BETABLOQUEADORES NA DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) ASSOCIADA À
COMORBIDADES CARDIOVASCULARES: REVISÃO SISTEMÁTICA
E METANÁLISE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) para obtenção do Título de Mestre Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Fernanda Warken Rosa Camelier

Linha de Pesquisa: Avaliação de Fármacos, Biomarcadores e Produtos Naturais e Sintéticos (Linha 02).

Salvador - Ba

2021

FICHA CATALOGRÁFICA
Sistema de Bibliotecas da UNEB

C794e

Cordeiro dos Santos, Natasha

Efeitos do uso de betabloqueadores na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) associada à comorbidades cardiovasculares: revisão sistemática e metanálise / Natasha Cordeiro dos Santos, Fernanda Warken Rosa Camelier. - Salvador, 2021.

87 fls : il.

Orientador(a): Fernanda Warken Rosa Camelier.

Inclui Referências

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGFARMA, Campus I. 2021.

1.Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2.Doenças Cardiovasculares. 3.Betabloqueadores. 4.Mortalidade. 5.Revisão sistemática.

CDD: 615

FOLHA DE APROVAÇÃO

**"EFEITOS DO USO DE BETABLOQUEADORES NA DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) ASSOCIADA À COMORBIDADES
CARDIOVASCULARES: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE"**

NATASHA CORDEIRO DOS SANTOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 27 de outubro de 2021, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:


Professor(a) Dr.(a) FERNANDA WARKEN ROSA CAMELIER

Universidade do Estado da Bahia - UNEB

Doutorado em Reabilitação

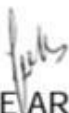
Universidade Federal de São Paulo


Professor(a) Dr.(a) ROBERTO RODRIGUES BANDEIRA TOSTA MACIEL

Universidade do Estado da Bahia - UNEB

Doutorado em Fisioterapia

Universidade Cidade de São Paulo


Professor(a) Dr.(a) ROQUE ARAS JUNIOR

Universidade Federal da Bahia - UFBA

Doutorado em Medicina e Saúde

Universidade Federal da Bahia

Dedico este trabalho a José Bispo dos Santos Neto, meu pai, um dos meus maiores incentivadores e responsável por tudo que tenho e sou.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por me conceder saúde, força e coragem durante toda esta longa caminhada.

A Maria Santíssima, que como Mãe, sempre esteve ao meu lado como intercessora doce e fiel.

Aos meus pais, minhas irmãs e minha avó, pelo amor, apoio e paciência em todos os momentos da minha vida.

Aos meus amigos da Igreja, em especial às Irmãs de Maria Stella Matutina, Ir Lourdes Maria, Vicente e Luciano por serem reflexos do amor de Deus por mim.

Às preciosas amizades que fiz na Graduação, no Mestrado e na Residência, agradeço pelo companheirismo, pelo apoio e por todo o conhecimento adquirido.

Aos professores, em especial à minha orientadora, pelo carinho, confiança, atenção, disponibilidade e incentivo na elaboração deste trabalho.

*Fortificai o meu estudo, dirigi o seu curso,
aperfeiçoai o seu fim, Vós que sois verdadeiro
Deus e verdadeiro homem e que viveis nos
séculos dos séculos. Amém!*

(São Tomás de Aquino)

RESUMO

Objetivo: Sumarizar as evidências existentes sobre os efeitos do uso de betabloqueadores na DPOC associada à comorbidades cardiovasculares em relação aos desfechos gravidade da doença, exacerbações e mortalidade. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise. Foram utilizadas as bases de dados EMBASE, MEDLINE, Lilacs, *Cochrane Library* e *Science Direct*, com as palavras-chave e sinônimos identificados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), no *Medical Subject Headings* (MeSH) e *Embase Subject headings* (Emtree). As medidas de associação utilizadas foram Odds Ratio (ORs) ou Média e Desvio Padrão. A heterogeneidade estatística foi avaliada pelo Teste Q de *Cochrane* e pelo Teste de Inconsistência I^2 e a qualidade dos estudos por meio da *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*. **Resultados:** A pesquisa resultou em 24.283 artigos, destes 20 foram incluídos na seleção final. Os estudos foram organizados em tabelas com informações como autor, ano; tipo de estudo, duração; fonte de dados, país; amostra, follow up; comorbidade cardiovascular; tipo de betabloqueador; desfecho; resultados. O OR para mortalidade foi de 0,50 (IC 95%: 0,39-0,63; p-valor < 0,00001) e para exacerbações 0,76 (IC 95%: 0,62-0,92; p-valor = 0,005), sendo favorável ao grupo que utilizou betabloqueador. Não houve associação significativa com relação ao desfecho gravidade da doença. Os resultados indicam um alto grau de heterogeneidade entre os estudos e a análise do gráfico de funil revelou presença de risco de viés de publicação para o desfecho exacerbações. **Considerações finais:** O uso de betabloqueadores em indivíduos com DPOC e doenças cardiovasculares não provocou, de modo geral, efeitos negativos nos desfechos mortalidade e exacerbações. Na gravidade da doença provocou alteração discreta no VEF₁. No entanto, foi evidenciada alta heterogeneidade entre os estudos. Em virtude disso, tornam-se necessários mais estudos que tenham como objetivo estudar o efeito do uso de betabloqueador específico na DPOC associada a uma comorbidade cardiovascular também específica.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Doenças cardiovasculares; Mortalidade; Betabloqueadores; Revisão sistemática.

ABSTRACT

Objective: To summarize the existing evidence on the effects of the use of beta-blockers in COPD associated with cardiovascular comorbidities in relation to the severity of the disease, exacerbations and mortality. **Materials and Methods:** This is a systematic review and meta-analysis. The EMBASE, MEDLINE, Lilacs, Cochrane Library and Science Direct databases were used, with the keywords and synonyms identified in the Health Sciences Descriptors (DeCS), Medical Subject Headings (MeSH) and Embase Subject headings (Emtree). The measures of association used were Odds Ratio (ORs) or Average and Standard Deviation. Statistical heterogeneity was assessed using the Cochrane Q Test and the I² Inconsistency Test and the quality of the studies using the Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. **Results:** The search resulted in 24,283 articles, of which 20 were included in the final selection. The studies were organized in tables with information such as author, year; type of study, duration; data source, country; sample, follow up; cardiovascular comorbidity; type of beta-blocker; outcome; results. The OR for mortality was 0.50 (95% CI: 0.39-0.63; p-value <0.00001) and for exacerbations 0.76 (95% CI: 0.62-0.92; p-value = 0.005), being favorable to the group that used beta-blockers. There was no significant association regarding the outcome of the severity of the disease. The results indicate a high degree of heterogeneity between the studies and the analysis of the funnel plot revealed the presence of risk of publication bias for the outcome exacerbations. **Final considerations:** The use of beta-blockers in individuals with COPD and cardiovascular diseases did not, in general, have negative effects on the outcome of mortality and exacerbations. The severity of the disease caused a slight change in FEV1. However, there was high heterogeneity among the studies. As a result, further studies are needed that aim to study the effect of the use of specific beta-blockers in COPD associated with a specific cardiovascular comorbidity.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Cardiovascular diseases; Mortality; Beta-blockers; Systematic review.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AATD	Triagem de deficiência de alfa-1 antitripsina
ACROBAT-NRSI	<i>A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies</i>
AMPc	Monofosfato de Adenosina Cíclico
ASI	Atividade simpaticomimética intrínseca
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCC	Bloqueadores dos canais de cálcio
BRA	Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
CI	Corticosteroides Inalatórios
CVF	Capacidade Vital Forçada
DAP	Doença Arterial Periférica
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DIU	Diuréticos
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EMBASE	Base de dados eletrônica da editora Elsevier
Emtree	<i>Embase Subject headings</i>
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
LABA	Beta 2 agonistas de longa ação
LAMA	Antagonista muscarínico de longa duração
Lilacs	<i>Literatura latina y del Caribe de Ciencias de la Salud</i>
LTB4	Leucotrieno B4
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
Mg	Miligramas
mMRC	<i>Modified Medical Research Council</i>

PCR	Proteína C Reativa
PKA	Proteína quinase dependente de AMPc
pós-BD	Pós-broncodilatador
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RVP	Resistência Vascular Periférica
SABA	Beta 2 agonistas de curta ação
Scielo	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 - Diagrama de fluxo da pesquisa.....	50
Figura 2 – Forest Plot de associação entre betabloqueadores e mortalidade por DPOC.....	62
Figura 3 – Gráfico de funil dos estudos sobre a associação entre uso de betabloqueador e mortalidade em indivíduos DPOC.....	62
Figura 4 - Forest Plot de associação entre betabloqueadores e exacerbações por DPOC.....	63
Figura 5 - Gráfico de funil dos estudos sobre a associação entre uso de betabloqueador e exacerbações em indivíduos DPOC	63
Figura 6 – Forest Plot de associação entre betabloqueadores e gravidade da DPOC	64

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Propriedades farmacológicas dos principais betabloqueadores adrenérgicos utilizados na prática clínica	36
Tabela 2 – Características dos artigos selecionados	52
Tabela 3 – Análise dos artigos	55
Tabela 4 - Comorbidades cardiovasculares estudadas nos artigos	60
Tabela 5 - Betabloqueadores utilizados nos estudos	61
Tabela 6 - Avaliação de qualidade dos artigos revisados	66
Tabela 7 - Avaliação do nível de evidência conforme Elaboração GRADE	67
Quadro 1 – Estádio GOLD	25
Quadro 2 – Avaliação combinada do GOLD	26
Quadro 3 – Resumo das propriedades de diferentes betabloqueadores.....	38
Quadro 4 – Palavras-chave utilizadas na busca eletrônica acrescidas dos operadores booleanos “AND” e “OR”	48

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. JUSTIFICATIVA	18
3. OBJETIVOS	19
3.1 OBJETIVO GERAL	19
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
4.1 DPOC.....	20
4.2 FENÓTIPOS DA DPOC	22
4.2.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICA	22
4.2.2 MANIFESTAÇÕES FISIOLÓGICAS	22
4.2.3 CARACTERIZAÇÃO RADIOLÓGICA.....	23
4.2.4 EXACERBAÇÕES DA DPOC	23
4.2.5 INFLAMAÇÃO SISTÊMICA.....	23
4.2.6 COMORBIDADES	23
4.3 DIAGNÓSTICO	24
4.3.1 CLASSIFICAÇÃO	25
4.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA DPOC	26
4.5 COMORBIDADES	28
4.6 DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	28
4.6.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	29
4.6.2 CARDIOPATIA ISQUÊMICA.....	29
4.6.3 DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA	30
4.6.4 HIPERTENSÃO	30
4.7 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	30
4.7.1 DIURÉTICOS (DIU)	30
4.7.2 AGENTES DE AÇÃO CENTRAL	31
4.7.3 ALFA-BLOQUEADORES	31
4.7.4 VASODILATADORES DIRETOS	32
4.7.5 BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO (BCC).....	32
4.7.6 INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA.....	33

4.7.7 BLOQUEADORES DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA	
II (BRA)	34
4.7.8 INIBIDORES DIRETOS DA RENINA	34
4.7.9 BETABLOQUEADORES	34
4.7.9.1 SELETIVIDADE	35
4.7.9.2 CLASSIFICAÇÃO DOS AGENTES	
BETABLOQUEADORES EM GERAÇÕES	36
4.7.9.3 CLASSIFICAÇÃO QUANTO À ATIVIDADE	
SIMPATICOMIMÉTICA INTRÍNSECA (ASI)	37
4.7.9.4 CLASSIFICAÇÃO QUANTO À AÇÃO ESTABILIZADORA	
DA MEMBRANA.....	37
4.7.9.5 CLASSIFICAÇÃO QUANTO À LIPOSSOLUBILIDADE	38
4.7.10 MECANISMOS DE AÇÃO DOS BETABLOQUEADORES	38
4.7.10.1 CORAÇÃO	40
4.7.10.2 VASOS SANGUÍNEOS	40
4.7.10.3 BRÔNQUIOS	41
4.7.10.4 ÚTERO.....	41
4.7.10.5 TRATO GASTROINTESTINAL	41
4.7.10.6 METABOLISMO.....	41
4.7.10.7 OLHO	42
4.7.10.8 ATIVIDADE DA RENINA PLASMÁTICA.....	42
4.8 BETABLOQUEADORES NA DPOC ASSOCIADA À DOENÇAS	
CARDIOVASCULARES	43
4.9 DESFECHOS	44
4.9.1 MORTALIDADE.....	44
4.9.2 EXACERBAÇÕES.....	45
4.9.3 GRAVIDADE DA DOENÇA.....	46
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	47
5.1 TIPO DE PESQUISA.....	47
5.2 BASES DE DADOS.....	47
5.3 PERÍODO DE COLETA	47
5.4 PALAVRAS-CHAVE.....	47
5.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	47

5.6 COLETA DE DADOS	49
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
6. RESULTADOS	50
6.1 MORTALIDADE	62
6.2 EXACERBAÇÕES	63
6.3 GRAVIDADE DA DOENÇA	64
7. DISCUSSÃO	67
7.1 MORTALIDADE	67
7.2 EXACERBAÇÕES	69
7.3 GRAVIDADE DA DOENÇA	71
7.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	72
8. CONCLUSÕES	74
REFERÊNCIAS	76
ANEXOS	85
Anexo A. Comprovante de submissão do artigo para Revista Archivos em Bronconeumología (Qualis A4)	85
Anexo B. Artigo publicado na Revista Research, Society and Development (Qualis A3)	86
Anexo C. Comprovante de submissão de artigo na Revista Brasileira de Pneumologia (Qualis B1)	87

1. INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença prevenível e tratável, caracterizada por obstrução crônica e persistente das vias aéreas de pequeno e médio calibre. Essa enfermidade é causada principalmente pela exposição à fumaça de tabaco, exposição ocupacional e combustão de biomassa (GOLD, 2020; OCA *et al.*, 2016; BOTTEGA, 2014). Está relacionada a altos índices de morbidade e mortalidade (OCA *et al.*, 2016; AZAMBUJA *et al.*, 2013), sobretudo quando os indivíduos apresentam outras doenças concomitantes associadas, como as cardiovasculares (VESTBO *et al.*, 2013).

A comorbidade cardiovascular é comum em indivíduos com DPOC devido ao tabagismo, além de outros riscos compartilhados, incluindo suscetibilidade genética, inflamação sistêmica e envelhecimento (BHATT *et al.*, 2013). Nos últimos anos, a inflamação sistêmica tem sido cada vez mais reconhecida como via comum importante para ambas as condições (SIN *et al.*, 2003). Essa inflamação expressa pelo aumento dos níveis de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina-1 (IL-1), e IL-6, pode acelerar e perpetuar a progressão da doença e as exacerbações de ambas as afecções (SEVENOAKS *et al.*, 2006). Além disso, evidências apontam que indivíduos com DPOC e doenças cardíacas concomitantes têm pior prognóstico em comparação a sujeitos com apenas DPOC e está associado à maior mortalidade (GOLD, 2020; BOUDESTEIN *et al.*, 2009).

Outros fatores podem contribuir para a ocorrência do comprometimento da função cardíaca na doença. Os indivíduos com essa enfermidade parecem ter uma maior massa ventricular esquerda, o que causa impacto na sobrevida desses sujeitos (SHORT *et al.*, 2015). A hiperinsuflação pulmonar característica da doença pode causar compressão cardíaca, reduzindo tanto o enchimento do ventrículo esquerdo quanto o do átrio, mesmo na ausência de pressão arterial pulmonar aumentada (FUNK *et al.*, 2008; BOUSSUGES *et al.*, 2000). Condições que podem ser agravadas pelos efeitos negativos da hipoxemia no enchimento diastólico (SMITH *et al.*, 2013).

Esses fatores promovem uma alta prevalência de comorbidades cardiovasculares, o que interfere na escolha das intervenções terapêuticas, incluindo o tratamento farmacológico. O uso de betabloqueadores tem sido proposto pelos

seus efeitos cardioprotetores conhecidos, além de reduzir a frequência cardíaca e melhorar a disfunção sistólica e diastólica. Entretanto, há uma relutância em usá-los devido às reações adversas e o risco de provocar broncoespasmo. Uma das questões fundamentais no que diz respeito ao uso mais difundido de betabloqueadores na DPOC é a preocupação com o antagonismo do receptor β_2 e a constrição do músculo liso das vias aéreas associadas, que pode ocorrer até mesmo com agentes cardiosseletivos que exibem bloqueio β_1 preferencial, levando a uma piora da função pulmonar especialmente em casos mais graves com reserva respiratória comprometida (LIPWORTH *et al.*, 2016).

Em virtude disso, por meio de evidências científicas atuais, pesquisadores têm buscado investigar os efeitos do uso desses medicamentos na DPOC, principalmente nos desfechos gravidade da doença, exacerbações e mortalidade. Entretanto, os artigos que abordam essa temática são heterogêneos, realizados em populações com características específicas, que utilizam diferentes classes e doses de betabloqueadores, e apresentam consequentemente resultados distintos. Tais fatores reforçam as incertezas quanto à utilização desses fármacos em indivíduos com DPOC e doenças cardiovasculares.

2. JUSTIFICATIVA

A DPOC constitui um problema prioritário de saúde pública, sendo reconhecida como a quarta principal causa de morte no mundo e projetada para ser a terceira em 2021. Em associação, prevê-se que a prevalência e a carga da doença aumentem nas próximas décadas, devido à exposição contínua aos fatores de risco dessa enfermidade e ao envelhecimento da população mundial; conforme a longevidade aumenta, mais pessoas expressam os efeitos a longo prazo da exposição a esses fatores e apresentam outras doenças crônicas relacionadas (GOLD, 2020).

A presença de enfermidades concomitantes à DPOC, sobretudo as cardiovasculares, repercute no quadro clínico dos indivíduos, resultando em maior declínio funcional, redução da qualidade de vida, piora de prognóstico, aumento nos índices de hospitalização e mortalidade, assim como, dificuldades no tratamento da doença, desde as condutas não farmacológicas até a utilização de medicamentos específicos para essas patologias (BURGEL *et al.*, 2013; DIVO *et al.*, 2012).

Em relação ao tratamento farmacológico, diante da associação entre DPOC e outras afecções, os dados da literatura demonstram muitas divergências entre os pesquisadores, sobretudo quanto aos efeitos do uso dos betabloqueadores em indivíduos com DPOC e doenças cardiovasculares associadas. Essas discordâncias são apresentadas principalmente para os desfechos gravidade da doença, exacerbações e mortalidade. Em virtude disso, torna-se necessária uma revisão sistemática atual desses estudos a fim de promover a resolução das divergências presentes, compreender os efeitos desses medicamentos nos diferentes desfechos e por fim, contribuir para a tomada de decisão.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Sumarizar as evidências existentes sobre os efeitos do uso de betabloqueadores na DPOC associada à comorbidades cardiovasculares em relação aos desfechos gravidade da doença, exacerbações e mortalidade.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 DPOC

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica é uma enfermidade respiratória que está associada a uma resposta inflamatória nas vias aéreas, no tecido e na vasculatura pulmonar principalmente pela inalação de partículas e gases tóxicos (GOLD, 2020; TARANTINO, 2008; NERY *et al.*, 2006). Os fatores de risco da doença podem ser divididos em pessoal e ambiental. Como pessoal, estão os fatores genéticos (deficiência de alfa1-antitripsina), hiperresponsividade e crescimento pulmonar, e quanto aos ambientais, o tabagismo, exposição a poeiras e produtos químicos ocupacionais, infecções e condição socioeconômica, sendo o tabagismo o principal componente da etiopatogenia (GOLD, 2020).

A doença apresenta sintomas característicos, o principal deles é a dispneia crônica e progressiva, uma das causas de incapacidade e ansiedade. A tosse crônica é frequentemente o primeiro sintoma de DPOC e pode ser seguido por produção de expectoração, sibilos e aperto no peito, além de características adicionais em quadros mais graves, como fadiga e perda de peso (GOLD, 2020).

Duas manifestações da doença estão intimamente relacionadas: a bronquite crônica e o enfisema pulmonar (TARANTINO, 2008; NERY *et al.*, 2006). Enfisema, ou destruição dos alvéolos, é um termo patológico que descreve apenas uma das várias anormalidades presentes em sujeitos com DPOC. Bronquite crônica ou presença de produção de tosse e escarro por pelo menos três meses em cada um dos dois anos consecutivos, está geralmente associada a populações mais idosas com níveis mais altos de exposição à fumaça ou a inalantes ocupacionais (GOLD, 2020).

Como respostas a esses agentes tóxicos e partículas inaladas, nesses indivíduos ocorre a ativação de macrófagos e células epiteliais, produzindo assim o fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e também acontece a liberação pelos macrófagos de citocinas inflamatórias, como a interleucina 8 (IL-8) e leucotrieno B4 (LTB4) (TARANTINO, 2008; NERY *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2005). Esse número elevado de células inflamatórias tem associação com a gravidade da doença (TARANTINO, 2008). Nos episódios de exacerbação também ocorre um aumento do número de macrófagos, neutrófilos e linfócitos T CD8+, e a produção de mediadores

inflamatórios como a TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6, em diversas partes dos pulmões. Em alguns indivíduos também pode ocorrer um aumento do número de eosinófilos (TARANTINO, 2008; NERY *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2005).

Este processo inflamatório agudo também leva a uma lesão do tecido pulmonar, causando recrutamento e proliferação de células epiteliais, subepiteliais e mesenquimais para a produção de nova matriz de tecido conjuntivo. Contudo, os estímulos inflamatórios persistentes e a recorrente formação de novo tecido conjuntivo pode levar a uma fibrose peribrônquica, causando obstrução fixa ao fluxo aéreo (TARANTINO, 2008; NERY *et al.*, 2006).

Na DPOC avançada, a obstrução das vias aéreas periféricas, a destruição parenquimatosa e as alterações da vasculatura pulmonar reduzem a capacidade de trocas gasosas do pulmão, provocando hipoxemia e hipercapnia (TARANTINO, 2008). A hipertensão pulmonar se desenvolve tardiamente no curso da DPOC e está associada ao desenvolvimento de *cor pulmonale* e a um prognóstico ruim. Sendo causada por vasoconstricção devido a fatores como hipóxia, alterações na vasodilatação e produção anormal de vasoconstrictores; remodelamento das artérias pulmonares com redução do lúmen; e pela destruição do leito capilar pulmonar pelo enfisema. A hipertensão pulmonar e a redução do leito vascular devido ao enfisema podem levar à sobrecarga do ventrículo direito, ocasionar hipertrofia ventricular direita e consequentemente, insuficiência cardíaca direita, definindo o quadro de *cor pulmonale* (TARANTINO, 2008; NERY *et al.*, 2006).

Além de todas essas alterações, existem os efeitos sistêmicos, como inflamação sistêmica e a disfunção muscular esquelética. A inflamação inclui a presença de estresse oxidativo, elevadas concentrações de citocinas circulantes e ativação das células inflamatórias. Enquanto que a disfunção muscular esquelética inclui perda progressiva de massa muscular de várias anomalias biogenéticas como redução da capilarização das fibras musculares, alterações histológicas de tipo de fibras, alterações enzimáticas intracelulares das fibras e presença de estresse oxidativo intracelular. Todos esses efeitos repercutem no surgimento de outras doenças concomitantes além de limitação da capacidade física, piora de prognóstico, maior gravidade da doença, exacerbações e mortalidade (BOTTEGA, 2014; VESTBO *et al.*, 2013; TARANTINO, 2008).

4.2 Fenótipos da DPOC

O fenótipo da DPOC refere-se a um único ou a uma combinação de atributos da doença que descrevem diferenças entre os indivíduos com base em parâmetros clinicamente significativos, como exacerbação, sintomas, resposta ao tratamento, progressão da doença e mortalidade (CHAI *et al.*, 2019). O fenótipo deve ser capaz de classificar os sujeitos em subgrupos que fornecem informações prognósticas e permitem determinar a terapia apropriada que altera os resultados (HAN *et al.*, 2010). Os principais fenótipos da doença estão associados às manifestações clínicas e fisiológicas, à caracterização radiológica, exacerbações, inflamação sistêmica e comorbidades.

4.2.1 Manifestações clínicas

A idade, o histórico de tabagismo e o sexo podem afetar a apresentação e a progressão da doença. A função pulmonar diminui com o aumento da idade, enquanto que o sexo feminino está associado a pior qualidade de vida, maiores taxas de depressão e ansiedade e maior suscetibilidade aos efeitos tóxicos do tabagismo. As mulheres também podem diferir dos homens na extensão e distribuição da anormalidade das vias aéreas e do enfisema (HAN *et al.*, 2007). O histórico de tabagismo e a carga tabágica também podem influenciar em pior prognóstico (HAN *et al.*, 2010).

4.2.2 Manifestações fisiológicas

Os índices espirométricos, incluindo Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁), Capacidade Vital Forçada (CVF) e sua relação, são usados para definir a presença e a gravidade da doença. O rápido declínio no VEF₁ tem sido associado a distintos biomarcadores plasmáticos (DEVANARAYAN *et al.*, 2010). Em relação à reversibilidade do broncodilatador, definida como alteração no VEF₁, pode ser menos comum com um fenótipo dominante do enfisema (HAN *et al.*, 2009). Enquanto que o comprometimento da capacidade de difusão é um preditor independente da magnitude do enfisema radiológico, presença de hipoxemia em repouso, dessaturação do oxigênio arterial induzida pelo exercício e comprometimento funcional (HAN *et al.*, 2010).

4.2.3 Caracterização Radiológica

A avaliação quantitativa do enfisema por tomografia computadorizada (TC) oferece uma medida objetiva da doença parenquimatosa que se correlaciona com os achados histopatológicos e é preditiva do grau de obstrução expiratória do fluxo aéreo (KINSELLA *et al.*, 1990). Medidas objetivas de espessamento da parede proximal das vias aéreas obtidas por TC são inversamente correlacionadas com a função pulmonar e estão associadas à frequência de exacerbação (HAN *et al.*, 2009).

4.2.4 Exacerbações da DPOC

A exacerbação aguda da DPOC é definida como uma piora da condição do indivíduo com início agudo e que exige uma mudança no uso dos medicamentos utilizados de forma regular (RODRIGUES, 2000). A variação normal dos sintomas não está totalmente esclarecida. O diagnóstico de uma exacerbação é baseado em uma história de sinais (como oximetria) e sintomas de piora e achados de exames físicos (como a avaliação da função respiratória). É importante ressaltar que o número de episódios de exacerbações supera o número de eventos que levam o indivíduo a buscar atendimento médico (SEEMUNGAL *et al.*, 1998). No entanto, esses episódios adicionais podem afetar o prognóstico (HAN *et al.*, 2010).

4.2.5 Inflamação sistêmica

A prevalência de inflamação sistêmica na DPOC parece variar significativamente, dependendo do marcador específico escolhido. Evidências de inflamação sistêmica também podem ser detectadas em indivíduos que parecem clinicamente estáveis (AGUSTI *et al.*, 2003), mas com evidências de aumento adicional durante exacerbações (HURST *et al.*, 2006).

4.2.6 Comorbidades

Sujeitos com DPOC geralmente apresentam doenças comórbidas, incluindo doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, osteoporose, depressão e disfunção dos músculos esqueléticos (CRISAFULLI *et al.*, 2008). A inflamação sistêmica pode contribuir para o desenvolvimento de condições comórbidas e esses

distúrbios podem ser vistos como manifestações da DPOC (VAN EEDEN *et al.*, 2008).

O envelhecimento acelerado é outro processo que pode ser responsável pelos efeitos pulmonares locais da DPOC e por suas comorbidades (ITO *et al.*, 2008). Este é caracterizado por um comprometimento progressivo generalizado da função e amplificação da resposta inflamatória que resulta em uma maior vulnerabilidade a desafios ambientais e um risco maior de doença (DE MARTINIS *et al.*, 2006). A presença de muitas dessas comorbidades parece ter um efeito deletério em vários desfechos na DPOC. Em particular, diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares e câncer aumentam o risco de morte (MANNINO *et al.*, 2008; HAN *et al.*, 2010).

4.3 Diagnóstico

A DPOC deve ser considerada em qualquer indivíduo com dispneia, tosse crônica ou produção de escarro e/ou histórico de exposição a fatores de risco para a doença. A espirometria é necessária para o diagnóstico neste contexto clínico. Essa avaliação é fundamental para a obtenção da curva expiratória volume-tempo e deve ser realizada antes e após administração de broncodilatador. Pode-se avaliar diversos parâmetros, contudo os mais importantes são a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), e a relação VEF_1 /CVF, por ter menor variabilidade inter e intra-individual. A limitação do fluxo aéreo é constatada pela relação VEF_1 /CVF menor que 0,70 pós-broncodilatador (pós-BD) (GOLD, 2020; OCA *et al.*, 2016).

Apesar da boa sensibilidade da espirometria, a medição do pico de fluxo expiratório por si só não pode ser usada com segurança como o único teste de diagnóstico devido à sua fraca especificidade. Além disso, a Organização Mundial da Saúde recomenda que todos os sujeitos com o diagnóstico de DPOC devem realizar uma vez a Triagem de deficiência de alfa-1 antitripsina (AATD), especialmente em áreas com alta prevalência. A baixa concentração (<20% normal) é altamente sugestiva de deficiência homozigótica e os membros da família também devem ser rastreados (GOLD, 2020).

4.3.1 Classificação

A classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo na DPOC utiliza pontos de corte espirométricos, como mostra o Quadro 1. No Estádio I, doença leve, com VEF₁ pós-broncodilatador (pós-BD) 80% do previsto com relação VEF₁/CVF inferior a 0,70 pós-broncodilatador. Estádio II, doença moderada, com VEF₁ pós-BD < 80% e > 50% do previsto, com relação VEF₁/CVF inferior a 0,70 pós-BD. O Estádio III, doença grave, VEF₁/CVF < 0,70 pós-BD VEF₁ < 50% e ≥ 30% do previsto ou indivíduos com hipoxemia intensa, mas sem hipercapnia, ou em fase estável com dispneia grau 2 ou 3. Por fim, o estágio IV, doença muito grave, VEF₁/CVF < 0,70 pós-BD e VEF₁ < 30% do previsto, ou indivíduos com hipercapnia ou sinais clínicos de insuficiência cardíaca direta ou com dispneia que incapacite a realizar atividades diárias necessárias à sustentação e higiene pessoais, dispneia grau 4 (GOLD, 2020).

A classificação da DPOC pela GOLD divide em grupos de acordo com diferentes parâmetros, como mostra a Quadro 2. A avaliação combinada também utiliza a medida da dispneia com o questionário do *British Medical Research Council* (mMRC), que demonstra uma boa correlação com outras medidas de saúde e prevê risco de mortalidade. No entanto, é reconhecido que a DPOC afeta os indivíduos em outras condições além da dispneia.

Em virtude disso, recomenda-se uma avaliação abrangente dos sintomas usando medidas como o Teste de Avaliação da DPOC (CAT) e o Questionário de Controle da DPOC (CCQ). A história de exacerbações moderadas e graves, incluindo hospitalizações anteriores, também deve ser registrada. O número fornece informações sobre a gravidade da limitação do fluxo aéreo (grau espirométrico 1 a 4), enquanto a letra (grupos A a D) fornece informações sobre a carga dos sintomas e o risco de exacerbação que podem ser usadas para orientar a terapia (GOLD, 2020).

Estádio I - leve	VEF ₁ /CVF < 0,70; VEF ₁ ≥ 80%
Estádio II - moderado	VEF ₁ /CVF < 0,70; 50% ≤ VEF ₁ < 80%
Estádio III - grave	VEF ₁ /CVF < 0,70; 30% ≤ VEF ₁ < 50%
Estádio IV - muito grave	VEF ₁ /CVF < 0,70; VEF ₁ < 30% ou VEF ₁ < 50%

Quadro 1 – Estádio GOLD

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; VEF₁: Volume. Expiratório Forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada.

Paciente	Característica	Classificação espirométrica	Exacerbações por ano	mMRC	CAT
Grupo A	Baixo risco Menos sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
Grupo B	Baixo risco Mais sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
Grupo C	Alto risco Menos sintomas	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
Grupo D	Alto risco Mais sintomas	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Quadro 2 – Avaliação combinada do GOLD

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; mMRC: *Modified Medical Research Council*; CAT: *COPD Assessment Test*.

4.4 Tratamento Farmacológico na DPOC

A farmacoterapia objetiva a redução dos sintomas, da frequência e gravidade das exacerbações, e melhora da qualidade de vida, da função pulmonar e da tolerância ao exercício. A escolha do tratamento farmacológico depende de fatores como a disponibilidade dos medicamentos, a gravidade da doença e a resposta clínica (OCA *et al.*, 2016).

Os broncodilatadores são fundamentais na terapia medicamentosa. No grupo dos broncodilatadores usados estão os beta 2-agonistas, os antimuscarínicos e os metilxantinas. Os beta 2-agonistas incluem os de curta ação (SABA) e os de ação prolongada (LABA) que relaxam o músculo liso das vias aéreas.

A maioria dos efeitos dos beta 2-agonistas é mediada pela ativação da adenilciclase e da produção intracelular de AMP cíclico. O β -receptor, localizado em células musculares lisas das vias aéreas, é constituído de sete domínios inseridos na membrana celular, dispostos em círculo. Os beta 2-agonistas de curta duração estimulam domínios alcançados externamente, enquanto os de longa duração devem penetrar na membrana para estimular lateralmente o receptor, daí seu início retardado de ação. O β -receptor é acoplado à proteína G e sua ligação leva a subunidade da proteína G a estimular a adenilciclase e a produção de AMP cíclico. Este ativa a proteína quinase A, que produz a maioria dos efeitos celulares do β -receptor. Os beta 2-agonistas são parcialmente seletivos para os receptores β_2 , concentrando o seu efeito sobre a musculatura brônquica e poupando o sistema cardiovascular de paraefeitos indesejáveis (OCA *et al.*, 2016).

A ativação do β_2 -receptor causa relaxamento muscular em resposta a catecolaminas endógenas, e isso é importante para a regulação do tônus muscular liso das vias aéreas. O direcionamento farmacológico deste receptor é uma abordagem terapêutica amplamente utilizada para o controle da broncoconstrição associada à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (GOLD, 2020; OCA *et al.*, 2016).

O efeito dos SABAs geralmente desaparece dentro de seis horas. LABAs mostram uma duração de ação de 12 horas ou mais e não impedem o uso adicional da terapia SABA conforme necessário. A estimulação dos receptores beta 2-adrenérgicos pode produzir taquicardia sinusal em repouso e tem potencial para precipitar distúrbios do ritmo cardíaco em indivíduos suscetíveis. Tremor somático exagerado é um problema encontrado em alguns doentes tratados com doses mais elevadas de beta 2-agonistas, independentemente da via de administração. Embora possa ocorrer hipocalcemia, especialmente quando o tratamento é combinado com diuréticos tiazídicos, e o consumo de oxigênio pode ser aumentado em repouso em sujeitos com insuficiência cardíaca crônica, esses efeitos metabólicos diminuem ao longo do tempo (GOLD, 2020; OCA *et al.*, 2016).

Os antimuscarínicos também são usados, o tratamento muscarínico antagonista (LAMA) de ação prolongada melhora os sintomas e estado de saúde, melhora a eficácia da reabilitação pulmonar e reduz as exacerbações e hospitalizações relacionadas. Os medicamentos antimuscarínicos bloqueiam os efeitos broncoconstritores da acetilcolina nos receptores muscarínicos M3 expressos em músculo liso das vias aéreas. Os antimuscarínicos de ação curta (SAMAs), como o ipratrópio e o oxitrópio, também bloqueiam a atividade neuronal inibidora do receptor M2, que potencialmente pode causar broncoconstrição. Antagonistas antimuscarínicos de ação prolongada (LAMAs), como tiotrópio, aclidínio, brometo de glicopirrônio e umeclidínio têm ligação prolongada aos receptores muscarínicos M3, com dissociação mais rápida de M2, prolongando assim a duração do efeito broncodilatador (GOLD, 2020).

O principal efeito colateral é a secura da boca. Embora tenham sido relatados sintomas urinários ocasionais, não existem razões para justificar uma verdadeira relação causal. Alguns indivíduos que usam ipratrópio relatam um sabor amargo e metálico. Foi relatado um pequeno aumento de eventos cardiovasculares em

sujeitos com DPOC tratados regularmente com brometo de ipratrópio. O tiotrópio adicionado a outras terapias padrão não apresentou efeito sobre as doenças cardiovasculares (GOLD, 2020).

Os metilxantinas melhoram o VEF₁ e a dispneia quando adicionado ao salmeterol. Quanto ao uso de corticosteroides inalados (CI), há controvérsias na literatura sobre o efeito na inflamação pulmonar e sistêmica. O benefício terapêutico destes fármacos seria através da diminuição de citocinas, proteína C reativa e de células inflamatórias. O uso de corticosteroides sistêmicos em indivíduos com DPOC é indicado apenas durante as exacerbações (OCA *et al.*, 2016).

Existem outros tratamentos farmacológicos, como o uso de agentes mucolíticos, que está associada com uma pequena redução das exacerbações, mas com grande heterogeneidade na resposta e sem efeitos na função pulmonar ou na qualidade de vida dos indivíduos. A administração de N-acetilcisteína pode diminuir a frequência das exacerbações apenas em sujeitos com grau moderado de gravidade que estejam ou não em uso de CI (GOLD, 2020; OCA *et al.*, 2016).

4.5 Comorbidades

A DPOC frequentemente coexiste com outras doenças que podem ter um impacto significativo no prognóstico. Estas podem surgir independentemente da DPOC, enquanto outras podem estar relacionadas causalmente, seja com fatores de risco compartilhados ou por associação fisiopatológica, aumentando o risco ou a gravidade de ambas as condições (GOLD, 2020).

É importante ressaltar que comorbidades com sintomas também associados à DPOC pode ser negligenciada, por exemplo, insuficiência cardíaca e câncer de pulmão (dispneia) ou depressão (fadiga e redução da atividade física). As comorbidades são comuns em qualquer gravidade da DPOC e o diagnóstico diferencial muitas vezes pode ser difícil. As condições comórbidas mais importantes afetam adversamente o resultado de outros distúrbios (GOLD, 2020).

4.6 Doenças Cardiovasculares

Evidências apontam que existe uma alta prevalência de doenças cardiovasculares em indivíduos com DPOC, sendo o principal contribuinte para a morbidade e mortalidade desses sujeitos (SHORT *et al.*, 2015; BOTTEGA, 2014;

BHATT *et al.*, 2013). A associação observada entre essas condições pode ser explicada, em parte, por fatores de risco compartilhados, como tabagismo, idade, sexo e inatividade física (BHATT *et al.*, 2013). No entanto, é sabido que as alterações inflamatórias sistêmicas relacionadas à DPOC podem aumentar o risco de desenvolver doenças cardiovasculares de forma independente (MÜLLEROVA *et al.*, 2013). Pesquisadores têm apresentado a inflamação sistêmica (caracterizada pelo aumento dos níveis de proteína C reativa (PCR), IL-6, IL-8, IL-10, fator nuclear (NF)- κ B, fibrinogênio, leucócitos circulantes e TNF- α) como uma ligação entre a DPOC e certas condições comórbidas (SEVENOAKS *et al.*, 2006).

Especificamente no que diz respeito à fisiopatologia das doenças cardiovasculares, podem ser encontradas alterações no sistema regulatório neurohumoral com aumento da ativação simpática. A persistente inflamação sistêmica pode ter um papel na formação acelerada e na degeneração ou ruptura da aterosclerose, levando a um risco aumentado de desenvolver doença cardíaca isquêmica, alterações coronarianas e Acidente Vascular Cerebral (AVC). Além disso, o aumento da rigidez arterial ou arterioesclerose pode predispor à hipertensão arterial sistêmica e outras doenças cardiovasculares (FUMAGALLI *et al.*, 2015). A hiperinsuflação pulmonar pode prejudicar o enchimento ventricular e consequentemente levar a essas comorbidades, como a Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), atualmente importante mecanismo de morte na DPOC (BATY *et al.*, 2013).

4.6.1 Insuficiência Cardíaca

A prevalência de insuficiência cardíaca sistólica ou diastólica em indivíduos com DPOC varia de 20 a 70%, e sua incidência anual entre 3 e 4%. A insuficiência cardíaca incidente é um preditor significativo e independente da mortalidade por todas as causas. Cerca de 40% dos sujeitos com DPOC que são mecanicamente ventilados por insuficiência respiratória hipercápnica apresentam evidências de disfunção ventricular esquerda (GOLD, 2020).

4.6.2 Cardiopatia Isquêmica

A cardiopatia isquêmica deve ser considerada em todos os indivíduos com DPOC, dependendo do perfil dos fatores de risco. Durante e pelo menos 30 dias

após exacerbações agudas da DPOC, há um risco aumentado de dano miocárdico em sujeitos com cardiopatia isquêmica concomitante. Naqueles que apresentam dispneia com piora grave, a fibrilação atrial associada é frequentemente documentada, e pode ser um gatilho ou uma consequência de um episódio de exacerbação aguda (GOLD, 2020).

4.6.3 Doença Arterial Periférica

A doença arterial periférica (DAP) é um processo aterosclerótico que se refere à oclusão das artérias na região inferior dos membros. A DAP é comumente associada à doença cardíaca aterosclerótica e pode ter implicações significativas para atividade funcional e qualidade de vida. Sujeitos com DPOC com DAP relataram pior capacidade funcional e pior estado de saúde (GOLD, 2020).

4.6.4 Hipertensão

A hipertensão provavelmente é a comorbidade mais frequente e pode ter implicações. A disfunção diastólica resultante da hipertensão não tratada de maneira ideal pode estar associada à intolerância ao exercício e sintomas associados à exacerbação aguda, provocando hospitalização na DPOC (GOLD, 2020).

A presença dessas doenças, sobretudo quando não tratadas ou não diagnosticadas pode contribuir para a mortalidade desses sujeitos e ser um fator causal de exacerbações, além de ter implicações no plano terapêutico incluindo o tratamento farmacológico (LIPWORTH *et al.*, 2016; BHATT *et al.*, 2013).

4.7 Tratamento farmacológico das doenças cardiovasculares

4.7.1 Diuréticos (DIU)

Os mecanismos de ação anti-hipertensiva dos DIU relacionam-se inicialmente aos seus efeitos natriuréticos, com diminuição do volume extracelular. Após quatro a seis semanas, o volume circulante praticamente se normaliza e ocorre redução da resistência vascular periférica (RVP). Os DIU reduzem a pressão arterial e diminuem a morbimortalidade (PSATY *et al.*, 1997).

Seus principais efeitos adversos são fraqueza, câimbras, hipovolemia e disfunção erétil. Do ponto de vista metabólico, o mais comum é a hipopotassemia,

eventualmente acompanhada de hipomagnesemia, que podem induzir arritmias ventriculares, sobretudo extrassistolia. Podem provocar intolerância à glicose por reduzir a liberação de insulina, aumentando o risco do desenvolvimento de diabetes mellitus (DM) tipo 2. O aumento do ácido úrico é um efeito quase universal dos DIU, mas de consequências clínicas não documentadas, exceto pela precipitação de crises de gota nos indivíduos com predisposição (MALACHIAS *et al.*, 2016).

4.7.2 Agentes de ação central

Os agentes alfa-agonistas de ação central agem através do estímulo dos receptores α_2 que estão envolvidos nos mecanismos simpatoinibitórios (VONGPATANASIN *et al.*, 2011). Os efeitos bem definidos dessa classe são: diminuição da atividade simpática e do reflexo dos barorreceptores, contribuindo para bradicardia relativa e a hipotensão notada em ortostatismo; discreta diminuição na RVP e no débito cardíaco; redução nos níveis plasmáticos de renina e retenção de fluidos (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Podem provocar reações autoimunes, como febre, anemia hemolítica, galactorreia e disfunção hepática, que na maioria dos casos desaparecem com a cessação do uso. No desenvolvimento de uma reação adversa, esse pode ser substituído por outro alfa-agonista central (KAPLAN, *et al.*, 2015). A clonidina apresenta um risco maior do efeito rebote com a descontinuação, especialmente quando associada a um betabloqueador e pode ser perigosa em situações pré-operatórias. Os medicamentos dessa classe apresentam reações adversas decorrentes da ação central, como sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção erétil. (KAPLAN, *et al.*, 2015; VONGPATANASIN *et al.*, 2011)

4.7.3 Alfa-bloqueadores

Os medicamentos dessa classe agem como antagonistas competitivos dos alfa1-receptores pós-sinápticos, levando a redução da RVP sem maiores mudanças no débito cardíaco. O efeito hipotensor é discreto como monoterapia, sendo a preferência pelo uso associado. Apresentam contribuição favorável e discreta no metabolismo lipídico e glicídico, e em especial na melhora da sintomatologia relacionada à hipertrofia prostática benigna (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Podem provocar hipotensão sintomática na primeira dose. O fenômeno de tolerância é frequente, necessitando aumento da dose, ao longo do uso. Incontinência urinária em mulheres pode ser causada pelo uso de alfa-bloqueadores. Há evidência de que os sujeitos tratados com doxazosina têm maior risco de incidência de ICC (MALACHIAS *et al.*, 2016; KAPLAN, *et al.*, 2015).

4.7.4 Vasodilatadores diretos

Os medicamentos que representam essa classe são hidralazina e minoxidil. Atuam diretamente, relaxando a musculatura lisa arterial, levando a redução da RVP. Os efeitos colaterais da hidralazina são cefaleia, *flushing*, taquicardia reflexa e reação *lupus-like* (dose-dependente). O uso desses medicamentos deve ser cuidadoso em indivíduos com DAC e deve ser evitado naqueles com aneurisma dissecante da aorta e episódio recente de hemorragia cerebral.

Seu uso pode também acarretar anorexia, náusea, vômito e diarreia. Um efeito colateral comum do minoxidil é o hirsutismo, que ocorre em aproximadamente 80% dos sujeitos. Um efeito menos comum é a expansão generalizada de volume circulante e taquicardia reflexa (MALACHIAS *et al.*, 2016; KAPLAN, *et al.*, 2015; VONGPATANASIN *et al.*, 2011).

4.7.5 Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC)

Os BCC agem primordialmente proporcionando redução da RVP como consequência da diminuição da quantidade de cálcio no interior das células musculares lisas das arteríolas, decorrente do bloqueio dos canais de cálcio na membrana dessas células. São classificados em 2 tipos básicos: os di-idropiridínicos e os não di-idropiridínicos (MALACHIAS *et al.*, 2016; ELLIOTT *et al.*, 2011).

Os BCC di-idropiridínicos exercem um efeito vasodilatador predominante, com mínima interferência na frequência e na função sistólica, sendo, por isso, mais frequentemente usados como anti-hipertensivos. Os não di-idropiridínicos têm menor efeito vasodilatador, e podem ser bradicardizantes e antiarrítmicos, o que restringe seu uso a alguns casos específicos (MALACHIAS *et al.*, 2016; ELLIOTT *et al.*, 2011).

Esses medicamentos podem deprimir a função sistólica cardíaca, principalmente em indivíduos que já apresentavam tal disfunção antes do início do

seu uso, devendo ser evitados nessa condição. Deve-se dar preferência aos BCC de ação prolongada para que se evitem oscilações indesejáveis na frequência cardíaca e na pressão arterial. São anti-hipertensivos eficazes e reduzem a morbimortalidade (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Edema maleolar costuma ser o efeito colateral mais registrado, e resulta da própria ação vasodilatadora (mais arterial que venosa), promovendo a transudação capilar. Cefaleia latejante e tonturas não são incomuns. O rubor facial é mais comum com os BCC di-idropiridínicos de ação rápida. Hiperemia do terço distal das pernas (dermatite ocre) e a hipertrofia gengival podem ocorrer ocasionalmente. Tais efeitos podem ser dose-dependentes. Verapamil e diltiazem podem agravar a ICC, além de bradicardia e bloqueio atrioventricular. Obstipação intestinal é observada com verapamil (MALACHIAS *et al.*, 2016; OPARIL *et al.*, 2000).

4.7.6 Inibidores da enzima conversora da angiotensina

São anti-hipertensivos eficazes que têm como ação principal a inibição da enzima conversora de angiotensina I, impedindo a transformação de angiotensina I em angiotensina II, de ação vasoconstritora. São eficazes no tratamento da hipertensão, reduzindo a morbimortalidade (SINDONE *et al.*, 2013). São medicamentos comprovadamente úteis em muitas outras afecções doenças cardiovasculares (CV), como em ICC com fração de ejeção reduzida, anti-remodelamento cardíaco pós-infarto, além de possíveis propriedades antiateroscleróticas. Também retardam o declínio da função renal em indivíduos com nefropatia diabética ou de outras etiologias (VEJAKAMA *et al.*, 2012).

Habitualmente bem tolerados pela maioria dos hipertensos, a tosse seca é seu principal efeito colateral, acometendo de 5 a 20%. Edema angioneurótico e erupção cutânea ocorrem mais raramente. Um fenômeno passageiro observado quando do seu uso inicial em indivíduos com insuficiência renal é a elevação de ureia e creatinina séricas, habitualmente de pequena monta e reversível. A longo prazo, revelam-se eficazes em reduzir a progressão da DRC. Podem provocar hiperpotassemia em sujeitos com insuficiência renal, particularmente diabéticos. Podem promover aumento em graus variáveis de ureia, creatina e potássio em indivíduos com estenose bilateral das artérias renais ou com estenose de artéria renal em rim único funcionante (MALACHIAS *et al.*, 2016).

4.7.7 Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA)

Os BRA antagonizam a ação da angiotensina II por meio do bloqueio específico dos receptores AT1, responsáveis pelas ações vasoconstritoras, proliferativas e estimuladoras da liberação de aldosterona, próprias da angiotensina II. No tratamento da hipertensão, especialmente em populações de alto risco de doenças cardiovasculares ou com comorbidades, proporcionam redução da morbimortalidade CV e renal (nefropatia diabética). São incomuns os efeitos adversos relacionados aos BRA, sendo o exantema raramente observado (MALACHIAS *et al.*, 2016).

4.7.8 Inibidores diretos da renina

Alisquireno, único representante da classe disponível para uso clínico, promove a inibição direta da ação da renina com consequente diminuição da formação de angiotensina II. Outras ações podem contribuir para a redução da pressão arterial e a proteção tissular, tais como redução da atividade plasmática de renina, bloqueio de um receptor celular próprio de renina/pró-renina e diminuição da síntese intracelular de angiotensina II. Apresentam boa tolerabilidade. “Rash” cutâneo, diarreia (especialmente com doses elevadas, acima de 300 mg/dia), aumento de creatinofosfoquinase (CPK) e tosse são os eventos mais frequentes, porém, em geral, com incidência inferior a 1%. Seu uso é contraindicado na gravidez (MALACHIAS *et al.*, 2016; MULLER *et al.*, 2008).

4.7.9 Betabloqueadores

Os betabloqueadores adrenérgicos, quanto aos efeitos no sistema cardiovascular, inibem as respostas cronotrópicas (inibitórios no nodo sinusal), inotrópicas (na contratilidade miocárdica) e vasoconstritoras à ação das catecolaminas epinefrina e norepinefrina nos receptores beta-adrenérgicos. Os receptores β são encontrados nos subtipos β_1 , β_2 e β_3 , ligados às proteínas Gs, que estão unidas à adenilato ciclase. A ligação do neurotransmissor aos receptores provoca aumento na concentração do segundo mensageiro celular, monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e após a ligação do hormônio, a proteína quinase dependente de AMPc (PKA) que medeia alguns eventos. O efeito da ativação do receptor depende da sua localização (BORTOLOTTI *et al.*, 2009).

As ações do receptor β_1 incluem aumento do débito cardíaco, por aumento da frequência cardíaca e da fração de ejeção; liberação de renina nas células justaglomerulares e lipólise do tecido adiposo. Os receptores β_2 são receptores adrenérgicos polimórficos predominantes nos músculos lisos e causam o relaxamento visceral, entre as suas funções conhecidas estão o relaxamento da musculatura lisa, por exemplo, nos brônquios; lipólise do tecido adiposo; relaxamento gastrointestinal, do esfíncter urinário, e do útero gravídico; relaxamento da parede da bexiga; dilatação das artérias do músculo esquelético; glicogenólise e gliconeogênese; aumento da secreção das glândulas salivares; inibição da liberação de histamina dos mastócitos e aumento da secreção de renina dos rins (LIPWORTH *et al.*, 2016).

Os receptores β encontrados nos pulmões são predominantemente do tipo β_2 (70%), sendo encontrados na superfície muscular, epitélio, glândulas serosas e mucosas, pneumócitos, fibroblastos e músculo liso vascular, enquanto que os β_1 (30%) encontram-se nas paredes alveolares. Os receptores β_3 adrenérgicos causam predominantemente efeitos metabólicos, nos quais as ações específicas incluem a estimulação da lipólise do tecido adiposo. Os betabloqueadores diferem na seletividade aos receptores adrenérgicos (β_1 e β_2), e alguns apresentam efeitos vasodilatadores por ações diversas, como antagonismo do receptor alfa 1-adrenérgico ou aumento da liberação de óxido nítrico (LIPWORTH *et al.*, 2016; BORTOLOTTI *et al.*, 2009).

4.7.9.1 Seletividade

Os betabloqueadores podem ser classificados em três categorias de acordo com a seletividade: não seletivos, cardiosseletivos e de ação vasodilatadora. Os não seletivos bloqueiam tanto os receptores adrenérgicos β_1 , encontrados principalmente no miocárdio, quanto os β_2 , encontrados no músculo liso, nos pulmões, nos vasos sanguíneos e em outros órgãos. Em consequência, apresentam efeitos periféricos mais acentuados como aumento da resistência arterial periférica e broncoconstrição, o bloqueio dos receptores β_2 tende a causar contração da musculatura lisa, portanto, o broncoespasmo em indivíduos predispostos. Os exemplos mais utilizados desta categoria são propranolol, nadolol e timolol. Um betabloqueador não seletivo, pindolol, se destaca por apresentar atividade

simpatomimética intrínseca, agindo como um agonista adrenérgico parcial e, portanto, apresentando menos bradicardia e broncoconstrição (LIPWORTH *et al.*, 2016; BORTOLOTTTO *et al.*, 2009).

Os cardiosseletivos (como atenolol, bisoprolol, celiprolol e metoprolol) bloqueiam apenas os receptores β_1 adrenérgicos, presentes em maior parte no coração, no sistema nervoso e nos rins e, portanto, sem os efeitos de bloqueio periférico. Esse modo seletivo de ação torna o uso mais adequado em indivíduos com DPOC. No entanto, em doses muito altas podem também ter ação nos receptores β_2 . Os de ação vasodilatadora manifestam-se por antagonismo ao receptor alfa 1-periférico, como o carvedilol e o labetalol, e por produção de óxido nítrico, como o nebivolol. Esses betabloqueadores, portanto, têm a capacidade de estimular e bloquear os receptores adrenérgicos e tendem a causar menos bradicardia do que os outros betabloqueadores (LIPWORTH *et al.*, 2016; BORTOLOTTTO *et al.*, 2009). A Tabela 1 mostra os principais betabloqueadores disponíveis para uso clínico e suas ações farmacológicas com relação ao sistema cardiovascular (BORTOLOTTTO *et al.*, 2009).

Tabela 1 - Propriedades farmacológicas dos principais betabloqueadores adrenérgicos utilizados na prática clínica. (BORTOLOTTTO *et al.*, 2009)

Medicamento	Dosagem diária	Frequência diária	Meia-vida (horas)	Cardiosseletividade	Efeito vasodilatador
Atenolol	50-100 mg	2x	6-9	Sim	Não
Bisoprolol	5-20 mg	1x	9-12	Sim	Não
Carvedilol	12,5-50 mg	2x	7-10	Não	Sim
Labetalol	200-1200 mg	2x	3-6	Não	Sim
Metoprolol	50-400 mg	1-2x	3-7	Sim	Não
Nadolol	20-240 mg	1x	10-20	Não	Não
Nebivolol	2,5-10 mg	1x	10	Sim	Sim
Pindolol	10-60mg	2x	3-4	Não	Não
Propranolol	40-120 mg	2x	3-4	Não	Não

mg: miligramas

4.7.9.2 Classificação dos agentes betabloqueadores em gerações

Betabloqueadores constituem uma classe heterogênea de agentes. As diferenças mais importantes relacionam-se ao grau de seletividade para os receptores beta 1-adrenérgicos e à presença de propriedades associadas. Com base nessas características, os betabloqueadores têm sido subdivididos em três classes. Os agentes de primeira geração, como propranolol e timolol, bloqueiam os

receptores β_1 e β_2 e não possuem propriedades singulares. São mal tolerados na insuficiência cardíaca, porque ao efeito inotrópico negativo se associa aumento da resistência vascular periférica, secundário ao bloqueio dos receptores vasculares β_2 (BATLOUNI *et al.*, 2000; BRISTOW, 1997).

Agentes de segunda geração, como metoprolol, atenolol e bisoprolol, exercem bloqueio β_1 seletivo e não têm propriedades adicionais. Não aumentam a resistência vascular periférica e são melhor tolerados em indivíduos com insuficiência cardíaca. Contudo, a administração aguda pode induzir declínio do débito cardíaco e aumento das pressões de enchimento ventricular devido ao efeito inotrópico negativo. Os agentes de terceira geração, como bucindolol e carvedilol, são não seletivos e dotados de propriedades singulares, que podem ser importantes na tolerabilidade e eficácia em sujeitos com insuficiência cardíaca (BATLOUNI *et al.*, 2000; BRISTOW, 1997).

4.7.9.3 Classificação quanto à Atividade simpaticomimética intrínseca (ASI)

É também denominada ação agonista parcial. É a propriedade segundo a qual alguns betabloqueadores, ao se ligarem ao receptor, exercem um efeito que, embora qualitativamente igual ao produzido pelo agonista, quantitativamente é muito menos acentuado. Esse efeito pode ser demonstrado em condições de baixo tônus simpático. A dicloroisoprenalina, o primeiro betabloqueador conhecido, não serviu para uso clínico por exibir uma ASI muito pronunciada. Dos betabloqueadores utilizados, os que possuem ASI são o pindolol, o oxprenolol e o acebutolol. Para os sujeitos que necessitam de betabloqueadores mas que apresentam vasculopatia periférica, baixa frequência cardíaca ou a redução da função contrátil do miocárdio, as drogas com ASI são provavelmente as mais indicadas (SILVA, 2013).

4.7.9.4 Classificação quanto à Ação estabilizadora da membrana

Conhecida por ação quinidínica ou atividade anestésica local. Refere-se à propriedade de alguns betabloqueadores, em animais, abolirem arritmias cardíacas induzidas pela ouabaína, mesmo utilizando-se as formas dextrógiras, que são desprovidas de ação betabloqueadora (AGUILERA E WILLIAMS, 1965). Posteriormente, demonstrou-se que as doses necessárias para a obtenção desse

efeito no homem são 50 a 100 vezes superiores às usadas em terapêutica. Isso tornou a ação quinidínica irrelevante do ponto de vista prático (SILVA, 2013).

4.7.9.5 Classificação quanto à Lipossolubilidade

Quanto mais lipossolúvel o betabloqueador, mais rápido será o seu metabolismo hepático e também maior será o seu poder de penetração através da barreira hematoencefálica. Como se verá, algumas reações adversas e certos efeitos terapêuticos se devem à ação dessas drogas no encéfalo. Assim, os betabloqueadores hidrossolúveis, como o atenolol e o nadolol, por não ultrapassarem a barreira hematoencefálica, são alternativas terapêuticas para os indivíduos com efeitos colaterais de origem nervosa central, mas não se prestam ao tratamento da esquizofrenia, por exemplo. Além disso, betabloqueadores hidrossolúveis são excretados integralmente pelos rins, o que traz implicações óbvias para sujeitos com função renal diminuída (SILVA, 2013).

Droga	ASI	Ação quinidínica	Observações
Propranolol	Não	Sim	Lipossolúvel, acentuado efeito de primeira passagem, metabólitos ativos
Oxprenolol	Sim	Sim	Lipossolúvel
Metoprolol	Não	Não	Lipossolúvel
Atenolol	Não	Não	Hidrossolúvel, 100% de excreção renal
Sotalol	Não	Não	Pouco lipossolúvel, 70% de excreção renal
Pindolol	Sim	Sim	Pouco lipossolúvel, 60% de excreção renal
Timolol	Não	Não	Lipossolúvel
Acebutolol	Sim	Sim	Lipossolúvel, metabólitos ativos
Nadolol	Não	Não	Hidrossolúvel, 100% de excreção renal, ação dopaminérgica em vasos renais
Labetalol	Não	Sim	Pouco lipossolúvel, também alfabloqueador

Quadro 3 – Resumo das propriedades de diferentes betabloqueadores (SILVA, 2013).

ASI: Atividade simpaticomimética intrínseca.

4.7.10 Mecanismos de ação dos betabloqueadores

Os benefícios potenciais dos betabloqueadores resultam de ações hemodinâmicas, eletrofisiológicas e, sobretudo, neuro-hormonais. Os efeitos hemodinâmicos durante administração crônica diferem em muitos aspectos dos agudos. A redução da frequência cardíaca diminui o consumo de oxigênio miocárdico e pode aumentar o tempo de perfusão coronária pelo prolongamento da diástole, com efeitos favoráveis na isquemia miocárdica. A pressão arterial sistólica

tende a cair no início do tratamento, porém tende a estabilizar-se posteriormente (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

Os betabloqueadores podem preservar a estrutura e função miocárdica, ao prevenir a elevação do AMP cíclico e a sobrecarga miocárdica de cálcio, bem como a ativação das ATPases cálcio-dependentes e, conseqüentemente, a redução dos fosfatos altamente energéticos, resultantes da estimulação dos receptores adrenérgicos. Esses benefícios são provavelmente independentes dos efeitos hemodinâmicos e ocorrem com a administração crônica de betabloqueadores, de modo que os benefícios clínicos podem demandar semanas ou meses para manifestar-se. O bloqueio beta-adrenérgico pode reduzir as arritmias cardíacas, pela redução da frequência cardíaca, melhora da função ventricular e efeitos eletrofisiológicos (redução da automaticidade) e, ainda, prevenção da hipopotassemia (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

A administração em longo prazo dos betabloqueadores induz a aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, cuja magnitude é maior de que a observada com qualquer outro medicamento, redução progressiva dos volumes ventriculares esquerdos e da massa miocárdica, além de melhorar a geometria do ventrículo esquerdo que adquire forma menos esférica e diminuir a regurgitação mitral. Assim, os betabloqueadores podem reverter todas as alterações associadas ao remodelamento ventricular. Esse processo inicia-se geralmente após dois meses de tratamento e continua por até 12 a 18 meses. Autores postulam que os betabloqueadores reverterem a disfunção sistólica intrínseca por efeitos biológicos tempo-dependentes nos miócitos cardíacos (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

Os betabloqueadores reajustam a sensibilidade dos barorreceptores, aumentam o tônus parassimpático, reduzindo a taquicardia, induzindo efeitos antiarrítmicos e melhora da reserva energética do coração. O bloqueio beta 1-adrenérgico inibe a formação de renina e a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, antagonizando parcialmente seus efeitos deletérios. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores atuam sinergicamente (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

4.7.10.1 Coração

Em condições de repouso, o tônus adrenérgico no coração é normalmente muito inferior ao tônus parassimpático. Assim, em geral, os betabloqueadores desprovidos de ASI causam poucos efeitos sobre o coração normal; se há, contudo, hiperatividade adrenérgica, a ação de qualquer betabloqueador é evidente, havendo redução da frequência cardíaca; já em indivíduos normais, as substâncias com ASI podem até causar elevação da frequência cardíaca. Durante o esforço, todas essas variáveis tomam-se irrelevantes, ocorrendo sistemicamente uma menor elevação da frequência cardíaca pela ação dos betabloqueadores (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

A contratilidade miocárdica diminui sob a influência dos betabloqueadores, mas tal redução é menor com o pindolol e com o oxprenolol, em consequência de sua ação agonista parcial. O débito cardíaco reduz em indivíduos com reserva cardíaca diminuída, o que pode desencadear falência miocárdica. Os betabloqueadores reduzem a velocidade de condução do estímulo ao nível do nó atrioventricular, mas não a alteram no feixe de His e nas fibras de Purkinje (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

4.7.10.2 Vasos sanguíneos

Ao inibirem a atividade β_2 , os betabloqueadores aumentam o tônus arteriolar; potencializam, também, o efeito vasoconstritor da noradrenalina e da adrenalina e bloqueiam a ação vasodilatadora do isoproterenol. Como regra geral, a queda do débito cardíaco e o aumento da resistência vascular periférica em consequência da ação de um betabloqueador se contrabalançam, de forma a não produzirem alterações significativas na pressão arterial média (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

Os betabloqueadores seletivos não impedem a elevação da resistência periférica porque ela é fruto de vasoconstrição reflexa, decorrente da queda do débito. Vários trabalhos, entretanto, sugerem que os betabloqueadores com ASI antagonizam a constrição vascular através de ação agonista β_2 (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

4.7.10.3 Brônquios

Tanto no homem quanto em animais, os receptores β_2 transmitem impulsos inibidores à musculatura brônquica. Consequentemente, os betabloqueadores aumentam a resistência à passagem de ar, por causarem broncoconstrição. Em asmáticos, são comuns os ataques desencadeados pelo uso de betabloqueadores. Aqui, os cardiosseletivos têm nítida vantagem sobre os não seletivos, mas, como já se discutiu, a cardiosseletividade não é uma característica qualitativa absoluta, e por isso a possibilidade de broncoespasmo aumenta com o aumento das doses (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

4.7.10.4 Útero

No miométrio humano e no de muitos outros mamíferos, os betareceptores são inibidores e os alfarreceptores são excitatórios. O efeito de estimulantes e bloqueadores adrenérgicos pode ser modificado por hormônios e pela tonicidade uterina. Já se comentou, anteriormente, que os estimulantes β_2 reduzem a contratilidade uterina no parto prematuro e no aborto iminente. Em úteros humanos, os betabloqueadores diminuem o efeito inibidor dos estimulantes beta-adrenérgicos que são liberados nas fases iniciais do parto prematuro (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

4.7.10.5 Trato gastrointestinal

Os estímulos beta-adrenérgicos inibem a musculatura gastrointestinal, e isso também se aplica aos duetos biliares. O tônus esfinteriano, contudo, é aumentado pela ativação β , exceto no piloro humano, onde se verifica relaxamento. Já se fez menção ao recente uso dos betabloqueadores no tratamento do refluxo gastroesofágico (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

4.7.10.6 Metabolismo

O metabolismo dos carboidratos e das gorduras e, em menor grau, o das proteínas é influenciado tanto por alfa quanto por beta-receptores. No homem, já se mostrou que a lipólise é decorrente da estimulação beta. Embora não haja dúvida de que o aumento da atividade da fosforilase no músculo esquelético provém de efeito

beta-adrenérgico, achados contraditórios foram relatados em várias espécies, com relação à glicogenólise hepática (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

A concentração intracelular do AMP, 3', 5', cíclico tem grande importância na regulação de glicogenólise e lipólise. Essa concentração depende da adenilil ciclase, que é ativada pelas catecolaminas e inibida pelos betabloqueadores. A hipoglicemia verificada em alguns indivíduos que fazem uso dessas drogas, principalmente diabéticos que tomam insulina, pode ser explicada pelo bloqueio da glicogenólise (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

Os bloqueadores cardiosseletivos apresentam menor tendência a reduzir os níveis glicêmicos. Não está ainda definido se a inibição da lipólise causada por betabloqueadores tem significação clínica. Experimentações em animais demonstraram que o tratamento com betabloqueadores pode prevenir a esteatose hepática, induzida pela administração crônica do etanol. Esses achados sugerem que a lipólise causada pelo álcool, ao levar a maior oferta de ácidos graxos ao fígado, desempenha papel importante na degeneração hepática gordurosa (SILVA, 2013; BATLOUNI *et al.*, 2000).

4.7.10.7 Olho

O estímulo beta-adrenérgico leva à dilatação pupilar, e, pela ação de betabloqueadores, é possível impedir-se a midríase e reduzir-se a pressão intraocular em glaucomatosos. Nesses sujeitos, resultados animadores têm sido relatados com o uso de timolol em aplicação tópica (BATLOUNI *et al.*, 2000).

4.7.10.8 Atividade da renina plasmática

Tanto os bloqueadores cardiosseletivos quanto os não seletivos reduzem a atividade da renina plasmática induzida por estímulos adrenérgicos. Divergências a respeito do efeito dos betabloqueadores com ASI sobre a renina podem decorrer da metodologia empregada. O pindolol e o oxprenolol, provavelmente, aumentam a reninemia se o tônus simpático for baixo, mas, sem dúvida, na prova do ortostatismo, eles bloqueiam a secreção da renina plasmática, que será novamente abordada quando se tratar do seu mecanismo de ação na hipertensão arterial ((BATLOUNI *et al.*, 2000).

4.8 Betabloqueadores na DPOC Associada à Doenças Cardiovasculares

Evidências científicas divergem quanto ao uso de betabloqueadores na DPOC associada à doenças cardiovasculares (MALTAIS *et al.*, 2018). As principais indicações clínicas aceitas para o uso de betabloqueadores na DPOC são para indivíduos em pós-infarto do miocárdio e com insuficiência cardíaca (CHATTERJEE *et al.*, 2013; LEITAO FILHO *et al.*, 2017). De acordo com a revisão de Lipworth *et al.* (2016), na insuficiência cardíaca, o uso de betabloqueadores cardiosseletivos reduz a liberação sistêmica de citocinas inflamatórias, como a IL-6, e altera a distribuição dos leucócitos, o que também pode afetar a inflamação durante infecções respiratórias.

Os betabloqueadores também podem inibir a quimiotaxia de neutrófilos e a produção de radicais livres de oxigênio, enquanto que em células endoteliais humanas reduzem a liberação de endotelina-1, um peptídeo broncoconstritor relacionado às exacerbações da DPOC. Outros autores concordam e enfatizam que os efeitos benéficos dos betabloqueadores nas exacerbações podem envolver outros potenciais mecanismos não cardíacos, podendo reduzir as exacerbações (ANDERSON *et al.*, 2014; NGUYEN *et al.*, 2008).

Apesar das evidências da eficácia dos betabloqueadores, há uma resistência em usá-los em indivíduos com DPOC, especialmente em casos mais graves, devido às contraindicações e receio de induzir reações adversas e broncoespasmo (LIPWORTH *et al.*, 2016; ALBOUAINI *et al.*, 2007). Para Albouaini *et al.* (2007), esses medicamentos são bem tolerados em sujeitos com doença cardíaca e DPOC concomitante, sem evidência de piora dos sintomas respiratórios ou VEF₁. Entretanto, os betabloqueadores podem ser menos tolerados em indivíduos idosos com comorbidades coexistentes, como diabetes, doença vascular periférica e comprometimento renal, que são mais propensos à hipotensão postural. Segundo Lipworth *et al.* (2016) ainda não há evidências suficientes para defender o tratamento com betabloqueadores na prevenção de exacerbações ou na mortalidade relacionada à exacerbação (LIPWORTH *et al.*, 2016).

Em outros estudos, foi apontado que tanto os betabloqueadores cardiosseletivos e não-cardiosseletivos têm piorado a função pulmonar em sujeitos com insuficiência cardíaca concomitante e DPOC e que betabloqueadores

cardiosseletivos pioram a hiperinsuflação dinâmica durante o exercício de ciclismo em indivíduos com doença estável (MAINGUY *et al.*, 2012; HAWKINS *et al.*, 2009).

Em contraste, outra pesquisa apresentou um perfil de segurança aceitável para os betabloqueadores em indivíduos com os estádios GOLD de II a IV, incluindo aqueles que usam oxigênio domiciliar, e foram associados a menos episódios de exacerbações (BHATT *et al.*, 2013). Esses estudos reforçam a heterogeneidade das evidências sobre este tema e ratificam a necessidade de uma investigação mais apurada a respeito dos efeitos do uso desses medicamentos em indivíduos com DPOC e comorbidades cardiovasculares associadas.

4.9 Desfechos

4.9.1 Mortalidade

A mortalidade relacionada à DPOC é provavelmente subestimada devido às dificuldades associadas à identificação da causa exata da morte. A insuficiência respiratória é considerada a principal causa de morte na DPOC avançada, enquanto que doenças cardiovasculares e câncer de pulmão são as principais causas na leve e moderada (SIN *et al.*, 2006). As taxas de mortalidade por DPOC são provavelmente subestimadas como consequência do subdiagnóstico e porque as comorbidades são comumente registradas como causas de morte (BERRY e WISE, 2010).

Os vínculos entre a DPOC e essas condições comórbidas não são totalmente compreendidos. No entanto, uma ligação através da via de inflamação tem sido sugerida, uma vez que a inflamação pulmonar e sistêmica persistente de baixo grau são fatores de risco conhecidos, inclusive para doenças cardiovasculares e câncer, e estão presentes na DPOC independente do tabagismo (SIN *et al.*, 2006).

Um estudo de coorte incluiu 5.887 fumantes com obstrução assintomática leve a moderada das vias aéreas identificadas por espirometria, e durante 14 anos de acompanhamento, houve 731 óbitos. O câncer foi a causa de morte mais comum (54%), particularmente o câncer de pulmão, seguido por doenças cardiovasculares (22%). Apenas 8% dos óbitos foram atribuídos à doença respiratória não maligna (GROENEWEGEN *et al.*, 2003). Esses dados reforçam a importante associação da

DPOC com as doenças comórbidas e dados subestimados da mortalidade por DPOC.

4.9.2 Exacerbações

As exacerbações da DPOC podem estar associadas a sintomas respiratórios (por exemplo, dispneia e tosse produtiva) e não respiratórios (por exemplo, fadiga e mal-estar). A definição consensual de exacerbação é uma piora sustentada da condição do paciente a partir do estado estável e além das variações normais do dia-a-dia, que tem início agudo e requer uma mudança na terapia medicamentosa ou hospitalização de um indivíduo com DPOC subjacente (PAVORD *et al.*, 2016).

As exacerbações frequentemente levam a um aumento no uso de recursos de saúde, de acordo com a gravidade. As leves muitas vezes podem ser tratadas em casa, mas podem requerer maior uso de medicamentos, como broncodilatadores inalados, para amenizar os sintomas. Enquanto que as exacerbações moderadas precisam de tratamento com antibióticos e/ou corticosteroides. As graves requerem hospitalização para monitoramento avançado e tratamentos potenciais, incluindo ventilação assistida (PAVORD *et al.*, 2016).

Essa variedade de sintomas que podem piorar durante uma exacerbação da DPOC exige o uso de instrumentos padronizados e validados para avaliar a frequência, gravidade e duração das exacerbações. O *EXAcercbation of COPD Tool* (EXACT), um diário relatado pelo paciente, tem sido usado em estudos clínicos para detectar e quantificar as exacerbações. A ferramenta é baseada em um conjunto de 14 sintomas que caracterizam uma exacerbação, agrupados em subescalas de sintomas torácicos, sintomas de tosse e expectoração, sintomas de falta de ar e outros itens (JONES *et al.*, 2011).

As exacerbações da DPOC têm um impacto considerável no estado de saúde e na capacidade de exercício dos sujeitos, e têm um efeito cumulativo na função pulmonar. Contudo, muitas exacerbações permanecem não relatadas e, portanto, não tratadas por profissionais de saúde, e também têm um impacto substancial no estado geral de saúde. Além disso, há uma grande variabilidade geográfica na proporção de exacerbações relatadas e não relatadas, que pode ser devido a razões culturais e socioeconômicas (PAVORD *et al.*, 2016; JONES *et al.*, 2014).

Um estudo de acompanhamento de longo prazo de uma coorte de pacientes com DPOC descobriu que 50% dos participantes morreram dentro de 3,6 anos de sua primeira hospitalização por exacerbação da DPOC. Após a primeira exacerbação grave da DPOC, um período de risco estável foi identificado entre a primeira e a segunda exacerbação. No entanto, cada recorrência subsequente de uma exacerbação grave exigindo hospitalização aumentou o risco de um evento subsequente e morte, com eventos subsequentes de gravidade crescente. Isso destaca a necessidade atual de melhoria nas abordagens tanto para a prevenção quanto para o tratamento das exacerbações graves da DPOC (PAVORD *et al.*, 2016; SUISSA *et al.*, 2012).

4.9.3 Gravidade da doença

A principal característica da DPOC é a limitação do fluxo aéreo expiratório. O volume expiratório forçado em 1s (VEF₁) é usado para determinar a gravidade da doença na DPOC e tradicionalmente formou a base de diferentes sistemas de classificação. No entanto, o VEF₁ não descreve completamente outras alterações fisiopatológicas importantes do trato pulmonar, como hiperinsuflação (dinâmica) e anormalidades nas trocas gasosas (GOLD, 2020; HUIJSMANS *et al.*, 2008).

Para determinar a gravidade da limitação da capacidade funcional respiratória são utilizados um conjunto de testes, exames e questionários específicos com os indivíduos que possuem alterações crônicas respiratórias. A avaliação da gravidade da DPOC é fundamental, pois a capacidade respiratória e funcional desses indivíduos prediz exacerbação, hospitalização e mortalidade, portando há necessidade de determinar melhorias do status físico e funcional como um das principais finalidades de tratamento (LIMA e GARDENGHI, 2019).

Além disso, na DPOC, uma variedade de comprometimentos extrapulmonares também podem estar presentes, contribuindo significativamente para a dispneia aos esforços e a limitação ao exercício, independentemente da limitação do fluxo aéreo. Essas deficiências constituem pontos focais importantes na reabilitação pulmonar para melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde (GOLD, 2020; HUIJSMANS *et al.*, 2008).

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Tipo de Pesquisa

Trata-se de um estudo de revisão sistemática e metanálise realizado conforme a Recomendação PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises) (MOHER *et al.*, 2010).

5.2 Bases de Dados

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: EMBASE, MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Lilacs (*Literatura latina y del Caribe de Ciencias de la Salud*) e Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), Cochrane Library e Science Direct.

5.3 Período de Coleta

A coleta foi realizada de junho de 2019 a julho de 2021.

5.4 Palavras-Chave

A elaboração desta pesquisa foi estruturada a partir da estratégia PICOS, um acrônimo para População (indivíduos com DPOC e doenças cardiovasculares), Intervenção - ou Exposição, para estudos observacionais (uso de betabloqueadores), Comparação (cardiosseletivos e não seletivos), “Outcomes” – desfechos (gravidade da doença, exacerbações e mortalidade) e “Study design” – desenho de estudo (estudos observacionais) (FUCHS E PAIM, 2010). Foram utilizadas as palavras-chave e sinônimos de acordo com as bases de dados, identificados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), no *Medical Subject Headings* (MeSH) e *Embase Subject headings* (Emtree), utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” como mostra o Quadro 4. A busca foi feita por meio das palavras encontradas nos títulos, assuntos e resumos dos artigos.

5.5 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos estudos observacionais nos quais foram avaliados os efeitos dos betabloqueadores em indivíduos com diagnóstico de DPOC (confirmado pela espirometria) e comorbidades cardiovasculares, e relacionaram aos desfechos

gravidade da doença, exacerbações ou mortalidade. Os estudos deveriam apresentar os Odds Ratio (ORs) ou Média e Desvio Padrão e seus correspondentes Intervalos de Confiança (IC) ou dados suficientes para calcular esses parâmetros.

Foram excluídos os estudos que não apresentaram características importantes da amostra como idade e gravidade da doença (dados que podem interferir nos resultados); e artigos que não apresentaram informações relevantes sobre o tratamento farmacológico, como o medicamento utilizado.

	Palavras-chave	Sinônimos
DECS	<i>Pulmonary Diseases e, Chronic Obstructive</i>	<i>Airflow Obstructions, Chronic; Chronic Airflow Obstructions; Airflow Obstruction, Chronic; Chronic Airflow Obstruction; Chronic Obstructive Airway Disease; Chronic Obstructive Lung Disease; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COAD; COPD</i>
	<i>Cardiovascular Diseases</i>	<i>Cardiovascular Disease; Disease, Cardiovascular; Diseases Cardiovascular</i>
	<i>Severity of Illness</i>	<i>Illness Index Severities; Illness Index Severity; Index Severities, Illness; Index Severity, Illness</i>
	<i>Disease exacerbation</i>	<i>Disease progression; Disease progressions; Progression, Disease; Progressions, Disease</i>
	<i>Mortality</i>	<i>Death rate; Survival</i>
	<i>Adrenergic beta-antagonists</i>	<i>Beta-Adrenergic Blockers; Adrenergic beta Antagonists; Adrenergic beta Receptor Blockader; Adrenergic beta-Blockers; Agents, beta-Adrenergic Blocking; Blockaders, Adrenergic beta-Receptor; Blockers, beta-Adrenergic; Blocking Agents, beta-Adrenergic</i>
MESH	<i>Pulmonary Disease, Chronic Obstructive</i>	<i>COPD; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COAD; Chronic Obstructive Airway Disease; Chronic Obstructive Lung Disease; Airflow Obstruction, Chronic; Airflow Obstructions, Chronic; Chronic Airflow Obstructions; Chronic Airflow Obstruction</i>
	<i>Adrenergic beta-Antagonists</i>	<i>Adrenergic beta Antagonists; beta-Antagonists, Adrenergic; beta Adrenergic Receptor Blockaders; beta-Adrenergic Blockers; Blockers, beta-Adrenergic; beta Adrenergic Blockers; beta-Blockers, Adrenergic; beta-Receptor Blockaders, Adrenergic; beta-Adrenergic Blocking Agents; Agents, beta-Adrenergic Blocking; Blocking Agents, beta-Adrenergic</i>
	<i>Cardiovascular disease</i>	<i>Cardiovascular Disease; Disease, Cardiovascular; Diseases, Cardiovascular</i>
	<i>Severity of Illness</i>	<i>Illness Index Severities; Illness Index Severity; Index Severities, Illness; Index Severity, Illness</i>
	<i>Disease exacerbation</i>	<i>Disease progression; Disease progressions; Progression, Disease; Progressions, Disease</i>
	<i>Mortality</i>	<i>Mortalities; Death rate; Mortality rate</i>
EMTREE	<i>chronic obstructive lung disease</i>	<i>lung disease, obstructive airway disease</i>
	<i>beta adrenergic receptor blocking agent</i>	<i>adrenergic receptor affecting agent; adrenergic receptor blocking agent</i>
	<i>cardiovascular disease</i>	<i>heart disease</i>

Quadro 4 - Palavras-chave utilizadas na busca eletrônica acrescidas dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

DeCS: Descritores em Ciências da Saúde; MeSH: *Medical Subject Headings*; Emtree: *Embase Subject Headings*.

5.6 Coleta de Dados

O processo de seleção, extração de dados dos artigos e de identificação dos aspectos metodológicos foi realizado por dois revisores independentes. Quando havia discordância entre eles, os revisores liam novamente o artigo para reavaliação. Se a divergência persistisse, um terceiro revisor independente avaliava e tomava a decisão final.

5.7 Análise Estatística

Foi realizada a análise dos subgrupos de acordo com os desfechos estudados: gravidade da doença, exacerbações e mortalidade. Para os desfechos mortalidade e exacerbações foi utilizado modelo de efeito randômico e para o desfecho gravidade da doença foi utilizado média e desvio padrão. Os dados foram exibidos graficamente usando *forest plot*. Um p valor inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

A heterogeneidade estatística entre os estudos foi avaliada pelo Teste Q de *Cochrane* e pelo Teste de Inconsistência I^2 . Os seguintes pontos de corte foram adotados: 0% a 25% - heterogeneidade leve, aceitável; 25% a 50% - heterogeneidade moderada; > 50% heterogeneidade alta (HIGGINS *et al.*, 2011). A análise de sensibilidade foi avaliada usando o procedimento de *Jackknife*, examinando a influência individual de cada estudo.

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada pelo uso da *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies* (Ferramenta de avaliação de qualidade para coortes observacionais e estudos transversais) da *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI). A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por dois pesquisadores independentes. Um terceiro avaliador mediu a inconsistências e tomou a decisão final. Foram gerados gráficos de funil para avaliar o viés de publicação. As análises foram realizadas nos programas *Review Manager* Versão 5.0.

O protocolo das etapas de construção desta revisão sistemática foi publicado na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob registro CRD42020155656.

6. RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados resultou em 24.283 artigos (MEDLINE: 19.985; EMBASE: 3.264; *Science Direct*: 1.029; Lilacs: 2; Scielo: 1; *Cochrane Library*: 2), ficando 24.256 registros após remover os duplicados. Destes, 61 artigos foram selecionados por rastreio de títulos; 22 foram excluídos devido ao resumo não atender aos critérios de seleção, restando 39 artigos para a leitura integral. Destes, verificou-se que 19 deles não cumpriam todos os critérios de inclusão, resultando na seleção final de 20 artigos, conforme Figura 1.

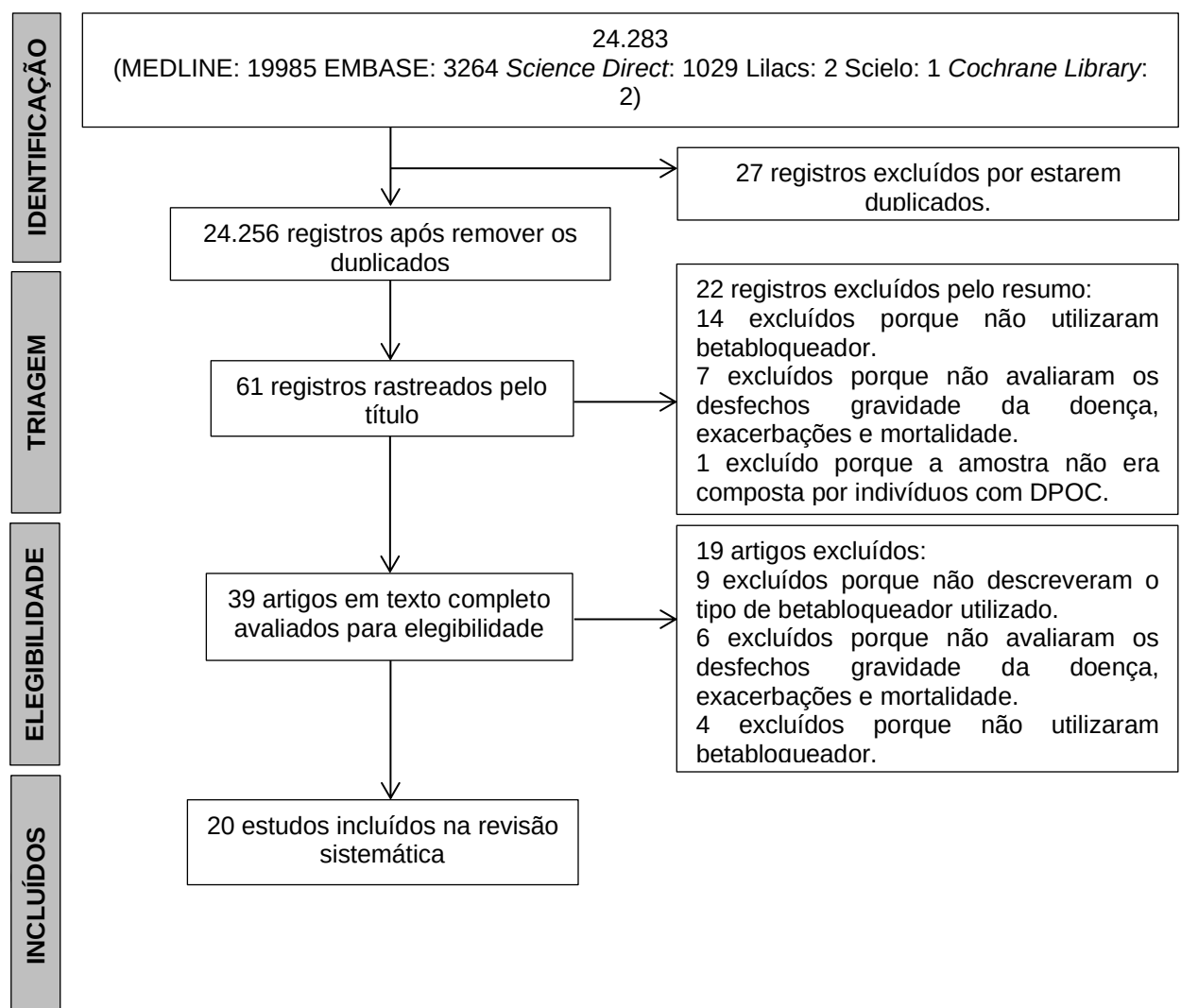


Figura 1 - Diagrama de fluxo da pesquisa.

Os 20 artigos foram lidos de forma analítica e seletiva e organizados em duas tabelas com informações relevantes das pesquisas, como as características - autor,

ano; tipo de estudo (duração); fonte de dados (país); amostra (*follow up*) e comorbidade cardiovascular (Tabela 2), e a análise dos estudos - tipo de betabloqueador utilizado; desfechos; resultados, como mostra a Tabela 3.

Dos 20 artigos, a maior parte foram estudos de coorte, sendo 15 retrospectivos (AU *et al.*, 2004; DRANSFIELD *et al.*, 2008; VAN GESTEL *et al.*, 2008; STEFAN *et al.*, 2012; QUINT *et al.*, 2013; MENTZ *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2014; KUBOTA *et al.*, 2015; DONG *et al.*, 2016; ODA *et al.*, 2017; LIAO *et al.*, 2017; LIM *et al.*, 2017; MALTAIS *et al.*, 2017; ZVIZDIC *et al.*, 2019; THOMAS *et al.*, 2019) e três prospectivos (ANGELONI *et al.*, 2013; KEY *et al.*, 2017; REZAEI *et al.*, 2018). Apenas um artigo foi observacional de corte transversal (PUENTE-MAESTU *et al.*, 2014) e um caso-controle (HUANG *et al.*, 2017). Nas 20 pesquisas participaram 237.709 indivíduos.

Quanto à coleta de dados, 16 artigos utilizaram dados secundários de prontuários e de bancos de pesquisas multicêntricas (AU *et al.*, 2004; DRANSFIELD *et al.*, 2008; VAN GESTEL *et al.*, 2008; STEFAN *et al.*, 2012; QUINT *et al.*, 2013; MENTZ *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2014; KUBOTA *et al.*, 2015; DONG *et al.*, 2016; ODA *et al.*, 2017; LIAO *et al.*, 2017; LIM *et al.*, 2017; MALTAIS *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2017; REZAEI *et al.*, 2018; THOMAS *et al.*, 2019), enquanto que quatro utilizaram dados primários (ANGELONI *et al.*, 2013; PUENTE-MAESTU *et al.*, 2014; KEY *et al.*, 2017; ZVIZDIC *et al.*, 2019).

Dos 20 artigos, 14 associaram ao desfecho mortalidade (AU *et al.*, 2004; DRANSFIELD *et al.*, 2008; VAN GESTEL *et al.*, 2008; STEFAN *et al.*, 2012; QUINT *et al.*, 2013; MENTZ *et al.*, 2013; ANGELONI *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2014; KUBOTA *et al.*, 2015; DONG *et al.*, 2016; LIAO *et al.*, 2017; LIM *et al.*, 2017; REZAEI *et al.*, 2018; THOMAS *et al.*, 2019), 14 à exacerbações (AU *et al.*, 2004; DRANSFIELD *et al.*, 2008; STEFAN *et al.*, 2012; MENTZ *et al.*, 2013; ANGELONI *et al.*, 2013; PUENTE-MAESTU *et al.*, 2014; KUBOTA *et al.*, 2015; HUANG *et al.*, 2017; LIAO *et al.*, 2017; MALTAIS *et al.*, 2017; ZVIZDIC *et al.*, 2019; THOMAS *et al.*, 2019) e quatro à gravidade da doença de acordo com dados espirométricos (DRANSFIELD *et al.*, 2008; PUENTE-MAESTU *et al.*, 2014; ODA *et al.*, 2017; KEY *et al.*, 2017). As comorbidades estudadas pelos estudos estão demonstradas na Tabela 4 e os betabloqueadores na Tabela 5.

Tabela 2 – Características dos artigos selecionados.

Autor, ano	Tipo de estudo (Duração)	Fonte de dados (País)	Amostra (Follow up)	Comorbidade cardiovascular
Au DH, 2004	Estudo de coorte retrospectiva. (dezembro de 1996 e outubro de 1999)	Dados do Projeto de Melhoria da Qualidade dos Cuidados Ambulatoriais (ACQUIP). (Estados Unidos)	-1966 indivíduos com DPOC e HAS que foram tratados com medicamento de uma única classe de anti-hipertensivos. (2 anos)	HAS, síndrome coronariana aguda, ICC.
Dransfield MT, 2008	Estudo de coorte retrospectiva. (outubro de 1999 e setembro de 2006)	Dados administrativos do Hospital da Universidade do Alabama. (Estados Unidos)	825 indivíduos com DPOC que tiveram exacerbações. - Utilizaram betabloqueadores (n=142) - Não utilizaram betabloqueadores (n=683) (1 ano)	IAM, ICC.
Van Gestel YR, 2008	Estudo de coorte retrospectiva. (1990 a 2006)	Dados secundários do Centro Médico Erasmus, Roterdã, Holanda. (Holanda)	- 1.265 indivíduos com DPOC submetidos à cirurgia vascular eletiva entre 1990 e 2006. - Usaram betabloqueadores (n=462) - Não utilizaram betabloqueadores (n=803) (5 anos)	IAM, ICC, ataque isquêmico transitório.
Stefan M, 2012	Estudo de coorte retrospectiva. (1 de janeiro de 2006 a 1 de dezembro de 2007)	Dados de 404 hospitais que participam da Base Perspective (Premier Inc., Charlotte, Carolina do Norte, EUA). (Estados Unidos)	- 35 082 indivíduos com DPOC - DPOC-EA foi o principal diagnóstico (87%) - Hipertensão arterial (43%) - Cardiopatia Isquêmica com ou sem HAS (26%) - ICC com ou sem cardiopatia isquêmica (31%) - História de IAM (11%) (Período de internamento e 30 dias após a alta hospitalar)	ICC, HAS, cardiopatia isquêmica, IAM.
Quint JK, 2013	Estudo de coorte retrospectiva. (1 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2008)	Dados do Projeto de Auditoria Nacional de Isquemia Miocárdica (MINAP), da Pesquisa em Prática Geral (GPRD) e da Pesquisa em Doenças Cardiovasculares, estudos Linked Bespoke e o grupo Registros Eletrônicos de Saúde (CALIBRE) da Universidade de Londres. (Inglaterra)	- 1063 indivíduos com DPOC que sofreram o primeiro IAM. - Nunca usou betabloqueador (n = 586, 55,1%) - Usou betabloqueador antes do IAM (n = 244, 23,0%) - Prescrito apenas em virtude do IAM (n = 233, 21,9%) (2,9 anos)	IAM, ICC, HAS, doença cerebrovascular.
Mentz RJ, 2013	Estudo de coorte retrospectiva. (2003 a 2004)	Dados do Registro de intervenção e de qualidade da assistência (OPTIMIZE-HF). (Estados Unidos)	- 2682 indivíduos com ICC - Com DPOC (n=725) - Sem DPOC (n=1957) (60 a 90 dias após a alta hospitalar)	ICC, HAS, arritmias, doença cerebrovascular.
Angeloni E, 2013	Estudo de coorte prospectiva. (abril de 2004 a abril de 2009)	Dados primários de sujeitos diagnosticados com DPOC submetidos à revascularização miocárdica eletiva pela primeira vez em uma instituição. (Itália)	1.548 indivíduos submetidos à primeira cirurgia eletiva, com CEC. - 388 (25%) com diagnóstico de DPOC - 104 receberam betabloqueadores (grupo A) - 104 que não o fizeram (grupo B) (36 meses)	DAC submetidos à Cirurgia de revascularização, HAS.
Puente-Maestu LP, 2014	Estudo transversal analítico. (maio de 2012 e maio de 2013)	Os indivíduos foram recrutados pelos médicos pneumologistas dos hospitais participantes. (Espanha)	- Com DPOC (n = 256) - Sem DPOC (n = 101) (1 ano)	ICC, HAS, DAC.
Lee DSH, 2014	Estudo de coorte retrospectiva. (2004-2007)	Dados de coortes do Medicare Current Beneficiary Survey, uma amostra nacionalmente representativa dos beneficiários do Medicare. (Estados Unidos)	- 1.062 indivíduos com DPOC - 531 usuários de betabloqueadores - 531 não usavam betabloqueadores (3 anos)	HAS, ICC, doença cerebrovascular.

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; DPOC-EA: Exacerbações da DPOC; CEC: Circulação extracorpórea; DAC: Doença Arterial Coronariana; FA: Fibrilação Atrial; AAA: Aneurisma de aorta abdominal.

Tabela 2 – Características dos artigos selecionados (continuação).

Autor, ano	Tipo de estudo (Duração)	Fonte de dados (País)	Amostra (Follow up)	Comorbidade cardiovascular
Kubota Y, 2015	Estudo de coorte retrospectiva. (janeiro de 2009 a dezembro de 2013)	Dados secundários de um grande hospital universitário. (Japão)	- 132 indivíduos com DPOC - Sem betabloqueadores (n = 46) - Receberam betabloqueadores antes da alta (n = 86) (1 ano)	HAS, FA.
Dong YH, 2016	Estudo de coorte retrospectivo. (1 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2011)	Dados secundários do Banco Nacional de Seguro de Saúde de Taiwan. (China)	- 107.902 indivíduos com DPOC - Em uso de betabloqueador cardiosseletivos (n = 49.623), - Em uso de bloqueadores de canal de cálcio não di-hidropiridínico (n = 58.279) (2 anos)	HAS, ICC, cardiopatia isquêmica.
Huang YL 2017	Estudo de caso-controle. (1998 a 2010)	Dados do Banco Nacional de Pesquisa de Seguro de Saúde de Taiwan (NHIRD), Banco de Dados de Pesquisa do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan. (China)	- Indivíduos com DPOC que utilizavam betabloqueadores e que tiveram exacerbações graves (n=16.067). - Indivíduos controle selecionados da coorte de sujeitos com DPOC que usavam corticosteroides inalados e betabloqueadores por amostragem de risco (n=55.970). (60 dias antes e 60 dias depois do evento)	ICC, HAS, arritmia, doença cerebrovascular, IAM, cardiopatia isquêmica.
Oda N, 2017	Estudo de coorte retrospectivo. (janeiro a dezembro de 2015)	Dados do Hospital Universitário de Okayama, do Hospital Kama Takamatsu, do Centro Médico Minami-Okayama, do Hospital da Cruz Vermelha de Kobe, do Hospital da Cruz Vermelha de Okayama e do Hospital Okayama Saiseikai. (Japão)	- 103indivíduos com DPOC - Em uso de betabloqueador por mais de um ano (n=31) - Não usavam betabloqueador (n=72) (1 ano)	DAC, ICC, FA, HAS.
Key A, 2017	Estudo de coorte prospectiva. (abril de 2012 e agosto de 2013)	Dados primários coletados no Laboratório vascular para vigilância de rotina de Aneurisma de aorta abdominal (AAA). (Inglaterra)	- 38 indivíduos submetidas à vigilância rotineira de AAA. Sem DPOC (n=23) Com DPOC (n=15) (7 dias)	Aneurisma de aorta abdominal, FA.
Liao KM, 2017	Estudo de coorte retrospectiva. (1 de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2012)	Dados secundários do Banco de Dados de Pesquisa do Seguro Nacional de Saúde em Taiwan. (China)	- 1820 indivíduos com diagnóstico de ICC e DPOC - Usavam betabloqueador (n=589) - Não usavam (n=1.231) (1 ano)	Cardiopatia isquêmica, FA, IAM, arritmias, doença cerebrovascular.
Lim KP, 2017	Estudo de coorte retrospectiva. (1 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2012)	Dados secundários do Royal Perth Hospital. (Austrália)	- 156 indivíduos que tinham pelo menos uma indicação para o uso de betabloqueador. - Estavam em uso de betabloqueador (n=53) - Não estavam em uso de betabloqueador e não tinham contra-indicações conhecidas para seu uso (n=61) - Não estavam em uso de betabloqueador e tinham contra-indicações (n=42) (1 ano)	ICC, taquiarritmias, Cardiopatia isquêmica.

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; DPOC-EA: Exacerbações da DPOC; CEC: Circulação extracorpórea; DAC: Doença Arterial Coronariana; FA: Fibrilação Atrial; AAA: Aneurisma de aorta abdominal.

Tabela 2 – Características dos artigos selecionados (continuação).

Autor, ano	Tipo de estudo (Duração)	Fonte de dados (País)	Amostra (Follow up)	Comorbidade cardiovascular
Maltais F, 2017	Estudo de coorte do programa de pesquisa TONADO. (Não informado)	Dados do Programa TONADO, multinacional, com cinco braços. (Não informado)	- 5.162 indivíduos com DPOC - Em uso de betabloqueador (n=557) - Não usavam betabloqueador (n = 4,605) (1 ano)	IAM, DAC, arritmias, HAS, cardiopatia isquêmica, angina, doença cerebrovascular.
Rezaei SS, 2018	Estudo de coorte prospectiva. (1 de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2007)	Dados dos serviços médicos cobertos pelos fundos de seguro de saúde. (Áustria)	- DPOC em uso de betabloqueador (n= 875) - DPOC sem uso de betabloqueador (n=826) - Sem DPOC em uso de betabloqueador (n=754) - Sem DPOC sem uso de betabloqueador (n=1064) (6 meses)	ICC, DAC, arritmias.
Zvizdic F, 2019	Estudo de coorte retrospectiva. (Não informado)	Dados secundários coletados no Centro de Saúde Maglaj, no Hospital Geral de Tescanj e no Centro Clínico da Universidade de Sarajevo. (Bósnia e Herzegovina)	- 68 indivíduos com DPOC. - GOLD II (n=39): Verapamil e digoxina (n = 24) β- bloqueadores (n = 15: 8 metoprolol, 6 bisoprolol e 1 nebivolol) - GOLD III (n=29): Verapamil e digoxina (n = 20) β- bloqueadores (n = 9, 3 metoprolol, 6 bisoprolol) (12 meses)	ICC.
Thomas CD, 2019	Estudo de coorte retrospectiva. (25 de janeiro de 2012 a 25 de julho de 2016)	Dados secundários de um único centro médico acadêmico da Universidade da Flórida. (Estados Unidos)	- 96 indivíduos com DPOC internados por exacerbação - Indivíduos que utilizaram betabloqueador de forma precoce durante o internamento (n=55) - Indivíduos que não usaram betabloqueador durante o internamento (n=41) (Período de internamento e 30 dias após a alta hospitalar)	HAS, ICC, DAC, FA.

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; DPOC-EA: Exacerbações da DPOC; CEC: Circulação extracorpórea; DAC: Doença Arterial Coronariana; FA: Fibrilação Atrial; AAA: Aneurisma de aorta abdominal.

Tabela 3 – Análise dos artigos.

Autor, ano	Tipo de BB	Desfechos	Resultados
Au DH, 2004	Dos indivíduos em uso de betabloqueadores, 88% estavam usando metoprolol ou atenolol com uma dose de 50 mg/d para ambos, e 9% usaram propranolol.	Exacerbações e mortalidade.	Os indivíduos que usaram betabloqueadores tiveram um risco de exacerbação não ajustado de 0,46 (IC 95%: 0,21 a 1,04) e, após ajuste para 0,65 (IC 95%: 0,29 a 1,48). Os que utilizaram nos 180 dias anteriores tiveram pouco efeito (não ajustado) HR 0,56; IC 95%: 0,22 a 1,44; HR ajustado 0,68; IC95%: 0,26 a 1,76). O uso de beta-agonistas não modificou a mortalidade (sem beta-agonista: HR 0,53; 95%IC: 0,26 a 1,12; com beta-agonista: HR 0,67; 95% IC: 0,31 a 1,49). Os betabloqueadores tiveram um pequeno efeito sobre o risco de morte (HR 0,57; IC de 95%: 0,33 a 0,89). A adição de medidas de gravidade, de comorbidade e doença pulmonar não alterou o risco de morte (HR 0,59; IC 95%: 0,34 a 1,02). Comparado com outros anti-hipertensivos, betabloqueador teve um efeito modesto no risco de morte (HR 0,67; IC 95%: 0,39 a 1,14).
Dransfield MT, 2008	- Betabloqueadores cardiosseletivos (principalmente metoprolol e atenolol) (n=121) - Betabloqueadores não seletivos (n=24), desses 17 usaram carvedilol.	Exacerbações, mortalidade e gravidade da doença.	O uso de betabloqueadores (OR= 0,39; IC95% 0,14 a 0,99) e beta-agonista de curta ação (OR = 0,08; IC 95% 0,02 a 0,30) foram associados à redução mortalidade. Foi encontrada uma associação entre o número de doses diárias de betabloqueador e mortalidade (OR = 0,31; 95% 0,12 a 0,80). Os indivíduos que morreram também tiveram mais exacerbações anteriores (2,7 vs 1,5, p <0,001) e eram mais propensos a ter doença cardiovascular (67% vs 35%, p <0,001) e insuficiência respiratória (58% vs 11%, p <0,001). No subconjunto de indivíduos com dados espirométricos, não houve diferença significativa entre aqueles que receberam betabloqueadores e aqueles que não apresentaram percentual médio (DP) VEF ₁ previsto (41 (16)% vs 40 (15)%; n = 44 vs 240, p = 0,67) ou relação VEF ₁ /CVF (0,50 (0,10) vs 0,53 (0,08), p= 0,61).
van Gestel YR, 2008	- Bisoprolol (n = 514) - Atenolol (n = 151) - Metoprolol (n = 325)	Mortalidade	Dentro de 30 dias da cirurgia, 16 (4%) pacientes com DPOC que estavam recebendo b-bloqueadores morreram. Por outro lado, 66 (8%) pacientes que não usavam bloqueadores b morreram no mesmo período de tempo (P = 0,001). Durante todo o período de acompanhamento, 184 (40%) pacientes com DPOC que estavam e 532 (67%) que não estavam em uso de b-bloqueador morreram (P, 0,001). Os bloqueadores b cardiosseletivos foram associados de forma independente à redução da mortalidade em 30 dias em pacientes com (OR, 0,37; IC 95%, 0,19 a 0,72) e sem DPOC (OR, 0,34; IC 95%, 0,17 a 0,66) (Tabela 2). Durante todo o período de acompanhamento, os agentes bloqueadores b cardiosseletivos reduziram a mortalidade a longo prazo em pacientes com DPOC (FC, 0,73; IC95%, 0,60-0,88). Uma análise de sensibilidade foi realizada usando medidas de escores de propensão para o ajuste de vários fatores, incluindo a gravidade da doença, para tratar da questão da confusão por indicação. Nesta análise, a relação do bloqueio b cardiosseletivo com a mortalidade em pacientes com DPOC foi semelhante à análise principal (OR, 0,41; IC 95%, 0,20-0,81; e HR, 0,75; IC 95%, 0,61-0,91).
Stefan M, 2012	- Cardiosseletivos: metoprolol (74%) e atenolol (23,5%) -Não seletivos: carvedilol (85%) e propranolol (7,2%).	Mortalidade e exacerbações.	A interação entre o tratamento precoce com betabloqueador e o tipo de doença cardiovascular não foi significativa nos modelos de mortalidade (p = 0,9), ventilação mecânica tardia (p = 0,7) e readmissão por todas as causas (entre sobreviventes) (p = 0,5). Na análise de sensibilidade que utilizou a taxa de prescrição de bloqueadores hospitalares como forma de variável instrumental, o risco de morte hospitalar não foi significativamente diferente entre os grupos tratados e não tratados (OR 0,95, IC 95% 0,33 a 2,72), mas o tratamento com betabloqueadores foi associado a um risco aumentado de ventilação mecânica tardia (OR 5,72, IC 95% 1,47 a 22,73) e readmissão em 30 dias (OR 1,50, IC 95% 0,98 a 2,30). Os indivíduos tratados com um betabloqueador não seletivo tiveram 25% de chance de readmissão em 30 dias (OR 1,25, IC 95% 1,08 a 1,44).
Quint JK, 2013	- Bisolprolol (n=111, 57,5%) - Atenolol (n=48, 24,9%) - Metoprolol (n=22, 11,4%) - Carvedilol (n=7, 3,6%) - Nebivolol (n=2, 1,0%) - Propranolol (n=2, 1%) - Sotalol (n=1, 0,5%).	Mortalidade	Betabloqueadores foram associados a benefícios na sobrevida (RR ajustada 0,50, IC 95% 0,36 a 0,69; p<0,001). Indivíduos que já usavam antes do IAM também tinham um benefício de sobrevida (0,59, 0,44 a 0,79; p<0,001). Com o acompanhamento iniciado a partir da alta hospitalar, o tamanho do efeito foi ligeiramente atenuado, mas houve um efeito protetor semelhante do tratamento com betabloqueadores iniciado durante a internação hospitalar por IAM (0,64, 0,44 a 0,94; p= 0,02) Houve um benefício de sobrevida de curto prazo naqueles que usaram betabloqueador durante a internação (HR totalmente ajustado 0,48, IC 95% 0,30 a 0,76, p= 0,002) e naqueles que já usavam antes do IAM (0,68, 0,46 a 1,0; p= 0,05). Melhora na sobrevida daqueles que receberam um betabloqueador em comparação com aqueles que não receberam (RR para mortes cardíacas 0,57 IC 95% 0,38-0,86; p= 0,03) e mortes não cardíacas 0,49 (0,32 a 0,75; p= 0,01).

BB: Betabloqueador; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; IC: Intervalo de Confiança HR: Hazard Ratio; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; DP: Desvio Padrão; DPOC-EA: Exacerbações da DPOC; CEC: Circulação extracorpórea; DAC: Doença Arterial Coronariana; FA: Fibrilação Atrial.

Tabela 3 – Análise dos artigos (continuação).

Autor, ano	Tipo de BB	Desfechos	Resultados
Mentz RJ, 2013	- Cardiosseletivo (40%): succinato de metoprolol foi o mais comum em indivíduos com e sem DPOC (cerca de 20%). - Metoprolol tartarato e atenolol foram o segundo e o terceiro mais comum, 12% e 5%. - Não cardiosseletivo (60%): carvedilol foi o responsável pelo maior uso, cerca de 58%.	Exacerbações e mortalidade.	As estimativas gerais de mortalidade em 60 dias da Kaplan-Meier foi de 6,2% e 6,0% naqueles com e sem DPOC. Sem uso de betabloqueador associou-se a maior mortalidade naqueles com e sem DPOC (7,8% e 10,1%). Quanto à mortalidade ou reinternação, 34,3% dos indivíduos sem DPOC e 41,0% com DPOC experimentaram <i>composite end point</i> . No grupo sem DPOC, o uso de betabloqueador foi associado a menor mortalidade ou reinternação (32%) em comparação com 42,6% naqueles que não utilizaram. No grupo DPOC, os sujeitos que receberam cardiosseletivos tinham taxa mortalidade ou reinternação semelhantes (43,6%) comparados àqueles que não receberam (44,1%). O grupo com DPOC que recebeu não seletivos tiveram uma menor taxa (37,7%). Bloqueadores β não cardiosseletivos e cardiosseletivos foram associados a menor mortalidade ajustada ao risco em pacientes com e sem DPOC. Não houve associação entre mortalidade ou reinternação entre indivíduos com e sem DPOC (p> 0,10).
Angeloni E, 2013	- Os indivíduos que utilizaram betabloqueadores não seletivos foram excluídos. - Os cardiosseletivos incluíram atenolol, bisoprolol, metoprolol, e nebivolol.	Exacerbações e Mortalidade.	FA foi frequente em quem não recebeu betabloqueador (25% vs 19% de grupo A; p=0,09). Os que tiveram FA e utilizaram betabloqueadores tenderam à maior conversão ao ritmo sinusal (75% A vs 69% B; p=0,06). Em 36 meses, a mortalidade foi de 12,3%. Houve 7,7% no grupo A vs 18,3% no grupo B; p 0,03; sobrevida maior no grupo A; 91,8% vs 80,6% no grupo B (RR de 0,38; 2,29,4; p=0,003). As mortes relacionadas ao coração foram de 1,13/100 pacientes-ano no A e 3,33/100 no B (redução de 66% do RR; p=0,0001). Correlação na sobrevida entre A (97,1% 1,7%) e B (91,3% 2,8%; RR, 0,40; 2, 22,1; p=0,004). O betabloqueador não aumentou as exacerbações, no A (44,2%) vs 43,3% no B (p=0,99). As exacerbações: 17,4 eventos/100 pacientes-ano para A vs 16,7 eventos/100 pacientes-ano para o B (Aumento de RR de 4%; p=0,47). A análise de Kaplan-Meyer mostrou DPOC livre de exacerbação e sobrevida: 54,3% 4,9% no grupo A vs 55,8% 4,9% na grupo B (RR 1,05; 2, 10,8; p=0,78).
Puente-Maestu LP, 2014	- Atenolol: Sem DPOC (33%), Com DPOC (10%) - Bisoprolol: Sem DPOC (27%), Com DPOC (45%) - Carvedilol: Sem DPOC (30%), Com DPOC (33%) - Nebivolol: Sem DPOC (6%), Com DPOC (8%) - Metoprolol: Sem DPOC (1%), Com DPOC (3%) - Propanolol: Sem DPOC (1%), Com DPOC	Exacerbações.	Exacerbações (≥2) no grupo DPOC mostrou associação com: uso de betabloqueadores OR 0,26 (IC 95% 0,14-0,50) p=0,000; GOLD D OR 2,64 OR 2,64 (IC95% 1,43-4,93) p=0,002; Diabetes OR 2,04 (IC 95% 1,07-3,91) p=0,031. Em indivíduos com DPOC, vários fatores foram independentemente relacionados a pelo menos uma visita à sala de emergência no ano anterior, como uso de betabloqueadores, OR ajustado = 0,27 (IC95% 0,15–0,50), estágio D do ouro, OR = 2,52 (1,40–4,53), Frequência Cardíaca basal> 70, OR 2,19 (1,24–3,86) uso de beta-agonistas de ação prolongada OR = 2,18 (1,29–3,68), episódios anteriores de insuficiência ventricular esquerda OR 2,27 (1,19–4,33) e diabetes, OR = 1,82 (1,08-3,38). Em pacientes com DPOC, vários fatores foram relacionados de forma independente a pelo menos uma visita à sala de emergência no ano anterior, como uso de BB, OR ajustado = 0,27 (IC95% 0,15–0,50), estágio D do ouro, OR = 2,52 (1,40–4,53), frequência cardíaca basal> 70, OR 2,19 (1,24–3,86) uso de beta 2 -agonistas de ação prolongada OU = 2,18 (1,29–3,68), episódios anteriores de insuficiência ventricular esquerda OU 2,27 (1,19–4,33) e diabetes, OR = 1,82 (1,08-3,38).
Lee DSH, 2014	- Betabloqueadores seletivos (acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, nebivolol, metoprolol). - Não seletivos (levobunolol, metipranolol, nadolol, propranolol, sotalol, timolol) e não seletivas com propriedade α-bloqueadoras (carvedilol e labetalol)	Mortalidade	Durante o acompanhamento, 179 participantes experimentaram um grande evento cardíaco; 389 participantes experimentaram um evento pulmonar importante; e 255 participantes morreram. Cada participante poderia ter passado por um ou mais desses eventos. A taxa de risco para o uso de β-bloqueador foi 1,18 [intervalo de confiança de 95% (IC), 0,85-1,62] para eventos cardíacos, 0,91 (IC 95%, 0,73-1,12) para eventos pulmonares e 0,87 (IC 95%, 0,67– 1.13) pela morte.

BB: Betabloqueador; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; IC: Intervalo de Confiança HR: Hazard Ratio; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo; VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; DP: Desvio Padrão; DPOC-EA: Exacerbações da DPOC; CEC: Circulação extracorpórea; DAC: Doença Arterial Coronariana; FA: Fibrilação Atrial.

Tabela 3 – Análise dos artigos (continuação).

Autor, ano	Tipo de BB	Desfechos	Resultados
Kubota Y, 2015	- Carvedilol (n = 52)	Mortalidade e exacerbações.	A taxa de mortalidade foi maior nos pacientes sem betabloqueadores em comparação aos que receberam betabloqueadores (log-rank P = 0,039), e análises univariadas revelaram que o uso de betabloqueadores foi o único fator correlacionado significativamente com a taxa de mortalidade (taxa de risco: 0,41; intervalo de confiança de 95%: 0,17–0,99; P = 0,047). Além disso, a taxa de exacerbação de ICC e / ou DPOC foi maior em pacientes tratados com carvedilol em comparação com bisoprolol (log-rank P = 0,033). Na análise multivariada, apenas uma história passada de exacerbação da DPOC aumentou significativamente o risco de re-hospitalização devido à ICC e / ou exacerbação da DPOC (taxa de risco ajustada: 3,11; intervalo de confiança de 95%: 1,47-6,61; P = 0,003).
	- Bisoprolol (n = 34)		
Dong YH, 2016	- Bisoprolol (63%)	Mortalidade	BBs cardiosseletivos foram associados a um risco menor e modesto de morte geral (HR, 0,85; IC 95%, 0,81-0,88). O risco reduzido de morte geral, no entanto, era vulnerável à distribuição da gravidade da DPOC e foi facilmente enfraquecido com menor prevalência de pacientes com DPOC grave nos iniciadores de BBs cardiosseletivos e maior prevalência de pacientes com DPOC grave nos iniciadores de CCBs não diidropiridínicos. Não foi detectado benefício em excesso para morte cardiovascular (FC 1,05; IC95% 0,97-1,13) ou eventos cardiovasculares (HR 0,98; IC 95% 0,94-1,03).
	- Atenolol (31%)		
	- Metoprolol (4%).		
Huang YL 2017	- Seletivos: Acebutolol (n=954); Atenolol (n=8372); Betaxolol (n=634); Bisoprolol (n=963); Metoprolol (n=978)	Exacerbações.	Os usuários de betabloqueadores tiveram um menor risco de exacerbações graves (OR 0,90; IC 95%, 0,85–0,96). Para os não seletivos, os usuários atuais tiveram um risco maior (OR 1,21; IC 95% 1,14–1,27); este efeito não foi observado nos usuários anteriores (OR 1,03; IC95% 0,98-1,09). O betaxolol, teve um risco menor (OR 0,75; IC95% 0,60–0,95). Os labetalol e propranolol foram associados a um risco maior (OR, 1,49; IC95% 1,32-1,67 para labetalol; OR 1,16; IC95% 1,10-1,23 para propranolol). Para os seletivos, os atuais tiveram menor risco de exacerbações (OR, 0,90; IC95%, 0,85–0,96), mas não foi observado com os usuários anteriores (OR, 0,98; % IC, 0,92-1,04). Para acebutolol, atenolol, bisoprolol e metoprolol, foram observados menores riscos de exacerbação (ORs de 0,85 a 0,97), sem significância estatística.
	- Não seletivo Alprenolol (n=79); Carteolol (n=128); Carvedilol (n=3150); Labetalol (n=1692); Nadolol (n=194); Pindolol (n=47)		
Oda N, 2017	- Seletivos Bisoprolol (n=12)	Gravidade da doença	Indivíduos em uso de betabloqueadores exibiram significativamente menores de CVF, VEF ₁ e CVF%, e estágio mais avançado de GOLD. A duração média da administração de betabloqueadores foi de 2,8 ± 1,7 anos. Não houve diferenças na mudança anual do VEF ₁ entre os pacientes que usaram e não usaram betabloqueadores (-7,6 ± 93,5 mL/ano vs -4,7 ± 118,9 mL/ano, P= 0,671). Após o controle de fatores de confusão relevantes nas análises multivariadas, verificou-se que o uso de betabloqueadores não estava significativamente associado ao declínio anual do VEF ₁ (β = −0,019; intervalo de confiança de 95%: −0,073 a 0,036; P = 0,503).
	- Atenolol (n=6)		
	- Não seletivos Carvedilol (n=13)		
Key A, 2017	- Bisoprolol (n=8)	Gravidade da doença	Pessoas com DPOC apresentaram obstrução ao fluxo aéreo, aumento da resistência das vias aéreas (Raw) e condutância específica (sGaw), hiperinsuflação estática e hiperinflação dinâmica durante o exercício. Parâmetros mensurados na linha de base no grupo DPOC: VEF1(L): 2.03 (0.55); VEF1(%): 75.0 (16.1); VEF1/CVF: 0.56 (0.08). Em todos os grupos, o uso de betabloqueador levou a uma pequena queda no VEF1 (0,1 L / 2,8% previsto), mas não afetou a hiperinsuflação bruta, sGaw, estática ou dinâmica. Nenhuma diferença na resposta ao betabloqueador foi observada naqueles com e sem DPOC. Mudança nos parâmetros do grupo DPOC após o uso do betabloqueador: VEF1(L): −0.11 (0.18); VEF1(%):−4.2 (6.5); VEF1/CVF: −0.02 (0.06).
	- Atenolol (n=5)		
	- Propranolol (n=1)		
	- Carvedilol (n=1)		
	- Metoprolol (n=1)		

BB: Betabloqueador; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; IC: Intervalo de Confiança HR: Hazard Ratio; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; DP: Desvio Padrão; DPOC-EA: Exacerbações da DPOC; CEC: Circulação extracorpórea; DAC: Doença Arterial Coronariana; FA: Fibrilação Atrial.

Tabela 3 – Análise dos artigos (continuação).

Autor, ano	Tipo de BB	Desfechos	Resultados
Liao KM, 2017	- Carvedilol (n=200) - Bisoprolol (n=331) - Metoprolol (n=10) - Combinações (n=48)	Mortalidade e exacerbações	Os usuários de β -bloqueador tiveram um risco significativamente menor de morte por qualquer causa (taxa de risco ajustada [aHR] = 0,67, intervalo de confiança de 95% [IC] = 0,47-0,96, P = 0,028) e hospitalização por IC (aHR = 0,62, IC95% = 0,39-0,98, P = 0,042). No entanto, a taxa de hospitalização por DPOC não foi significativamente diferente entre usuários de bloqueadores β e não usuários (aHR = 1,15, IC 95% = 0,73-1,83, P = 0,549). Em relação aos betabloqueadores individuais após a correspondência do escore de propensão, a maioria não reduziu significativamente o risco de morte por qualquer causa ou a taxa de hospitalização por IC, exceto o bisoprolol em altas doses (morte por qualquer causa: aHR = 0,51, IC 95% = 0,29-0,89, P = 0,017; taxa de hospitalização por IC: aHR = 0,47, IC 95% = 0,23-1,00, P = 0,050). No entanto, nenhum dos betabloqueadores foi associado a um risco reduzido de hospitalização por DPOC.
Lim KP, 2017	- Metoprolol (n=28) - Bisoprolol (n=18) - Atenolol (n=11) - Nebivolol (n=5).	Mortalidade	Na análise da mortalidade, houve menos mortes no grupo tratado adequadamente (0 em 53) em comparação com o grupo que não estava em uso inapropriado da terapia com BB (6 em 61), mas isso não atingiu significância estatística (p = 0,063 por Teste exato de Fisher). Não houve diferenças estatisticamente significativas no tempo de permanência, ou eventos de taquiarritmia incidente hospitalar, Cadiopatia isquêmica, ICC ou AVC.
Maltais F, 2017	- Cardioseletivo Acebutolol (n=2); Atenolol (n=50); Betaxolol (n=4); Bisoprolol (n=171); Celiprolol (n=2); Metoprolol (n=170); Nebivolol (n=67) - Não cardioseletivo Carteolol (n=1); Carvedilol (n=64); Labetalol (n=2); Metipranolol (n=1); Propranolol (n=19); Sotalol (n=8); Timolol (n=11)	Exacerbações	Os indivíduos que usaram betabloqueadores no início da pesquisa experimentaram menos exacerbações da DPOC durante o estudo em comparação com sujeitos sem uso de betabloqueador (150 [26,9%] e 1.420 [30,8%], respectivamente). O tempo para a primeira exacerbação da DPOC não foi significativamente diferente entre os grupos (271 vs 236 dias para pacientes com e sem uso de betabloqueador, respectivamente; taxa de risco ajustada 0,878 [IC95% 0,732, 1,053]; P = 0,1604. Exacerbações moderadas ou graves foram observadas por 145 (26,0%) e 1.339 (29,1%) em indivíduos com e sem uso de betabloqueador no início do estudo. Não houve diferença no tempo para a primeira exacerbação moderada ou grave entre os grupos: 304 vs 261 dias para sujeitos com e sem uso de betabloqueador na linha de base, respectivamente (taxa de risco ajustada 0,896 [IC95% 0,745, 1,079]; P = 0,271).
Rezaei SS, 2018	- 1ª Geração (não seletivo: propanolol, sotalol, pindolol) - 2ª Geração (β 1-seletivo: metoprolol, atenolol, bisoprolol) - 3ª Geração (β 1 seletivo e não seletivo com efeitos vasodilatadores: celiprolol, labetalol, carvedilol, nebivolol) - Combinado (combinações diferentes de 1ª, 2ª e 3ª geração de betabloqueador).	Mortalidade.	Entre os indivíduos com DPOC, 6,9% dos usuários de betabloqueadores e 22,6% dos não usuários morreram. No grupo sem DPOC, 5,4% dos usuários de betabloqueadores e 23,1% dos não usuários morreram. A mortalidade em seis meses de sujeitos com e sem DPOC foi de 12,5% e 8,9%, respectivamente. Entre os indivíduos com DPOC, 9,6% dos usuários de betabloqueadores e 21,4% dos não usuários morreram. No grupo de sujeitos sem DPOC, 5,8% dos usuários de betabloqueadores e 17,4% dos não usuários morreram. A análise de sobrevida multivariada revelou sexo, idade, co-diagnóstico de diabetes e DPOC como preditores independentes de sobrevida. Em 2006 e 2007, a idade superior a 60 anos e o diabetes aumentaram o risco de morte (p<0,001). Em 2006, o codiagnóstico de DPOC foi positivamente associado à mortalidade (p<0,001) após 30 dias e seis meses de período de observação, mas não em 2007.

BB: Betabloqueador; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; IC: Intervalo de Confiança HR: Hazard Ratio; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo;; VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; DP: Desvio Padrão; DPOC-EA: Exacerbações da DPOC; CEC: Circulação extracorpórea; DAC: Doença Arterial Coronariana; FA: Fibrilação Atrial.

Tabela 3 – Análise dos artigos (continuação).

Autor, ano	Tipo de BB	Desfechos	Resultados
Zvizdic F, 2019	- Metropolol (n=11) - Bisoprolol (n=12) - Nebivolol (n=1)	Exacerbações.	Dentro do grupo GOLD II houve uma tendência à diminuição das exacerbações quando comparadas às exacerbações em indivíduos em uso de verapamil e digoxina (1,333 ± 0,963) com aqueles que usaram betabloqueadores (0,600 ± 0,632), p = 0,007. No grupo GOLD III não há diferença no número de exacerbações entre os sujeitos que tomaram verapamil e digoxina (2,100 ± 0,912) e os indivíduos que usaram betabloqueadores (1,889 ± 0,928), p = 0,577.
Thomas CD, 2019	- Cardiosseletivo (atenolol, bisoprolol, metoprolol, acebutolol e nebivolol). - Não seletivo (propranolol, nadolol, carvedilol e labetalol). - Metoprolol e carvedilol foram os mais prescritos antes da admissão (94,4%, 96,9%) e na alta (94,1%, 97,1%).	Exacerbações e Mortalidade.	Não houve diferença na incidência de morte (0 vs 0) entre as coortes. A continuação precoce do betabloqueador não foi associada ao aumento da utilização de corticosteróides (P = 0,99) e broncodilatadores, incluindo o uso de β2-agonistas (P = 0,99), Não foram identificadas diferenças nas taxas de readmissão por todas as causas em 30 dias (36% vs 27%; P = 0,32) e readmissões em 30 dias secundárias à exacerbações (7% vs 20%; P = 0,12) com recebimento de β - bloqueio precoce.

BB: Betabloqueador; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; IC: Intervalo de Confiança HR: Hazard Ratio; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo;; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; DP: Desvio Padrão; DPOC-EA: Exacerbações da DPOC; CEC: Circulação extracorpórea; DAC: Doença Arterial Coronariana; FA: Fibrilação Atrial.

Tabela 4 - Comorbidades cardiovasculares estudadas nos artigos.

Comorbidades	Estudos	Número
ICC	AU <i>et al.</i> , 2004; DRANSFIELD <i>et al.</i> , 2008; VAN GESTEL <i>et al.</i> , 2008; STEFAN <i>et al.</i> , 2012; MENTZ <i>et al.</i> , 2013; QUINT <i>et al.</i> , 2013; PUENTE-MAESTU <i>et al.</i> , 2014; LEE <i>et al.</i> , 2014; DONG <i>et al.</i> , 2016; HUANG <i>et al.</i> , 2017; ODA <i>et al.</i> , 2017; LIM <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017; REZAEI <i>et al.</i> , 2018; ZVISDIC <i>et al.</i> , 2019; THOMAS <i>et al.</i> , 2019	16
HAS	AU <i>et al.</i> , 2004; STEFAN <i>et al.</i> , 2012; MENTZ <i>et al.</i> , 2013; ANGELONI <i>et al.</i> , 2013; QUINT <i>et al.</i> , 2013; PUENTE-MAESTU <i>et al.</i> , 2014; LEE <i>et al.</i> , 2014; KUBOTA <i>et al.</i> , 2015; DONG <i>et al.</i> , 2016; HUANG <i>et al.</i> , 2017; ODA <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017; THOMAS <i>et al.</i> , 2019	13
Doença cerebrovascular	DRANSFIELD <i>et al.</i> , 2008; MENTZ <i>et al.</i> , 2013; QUINT <i>et al.</i> , 2013; LEE <i>et al.</i> , 2014; HUANG <i>et al.</i> , 2017; LIAO <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017	7
IAM	DRANSFIELD <i>et al.</i> , 2008; VAN GESTEL <i>et al.</i> , 2008; STEFAN <i>et al.</i> , 2012; QUINT <i>et al.</i> , 2013; HUANG <i>et al.</i> , 2017; LIAO <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017	7
Arritmia	MENTZ <i>et al.</i> , 2013; HUANG <i>et al.</i> , 2017; LIAO <i>et al.</i> , 2017; LIM <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017; REZAEI <i>et al.</i> , 2018	6
Cardiopatia Isquêmica	STEFAN <i>et al.</i> , 2012; DONG <i>et al.</i> , 2016; HUANG <i>et al.</i> , 2017; LIAO <i>et al.</i> , 2017; LIM <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017	6
Fibrilação atrial	KUBOTA <i>et al.</i> , 2015; ODA <i>et al.</i> , 2017; KEY <i>et al.</i> , 2017; LIAO <i>et al.</i> , 2017; THOMAS <i>et al.</i> , 2019	5
DAC	ANGELONI <i>et al.</i> , 2013; PUENTE-MAESTU <i>et al.</i> , 2014; ODA <i>et al.</i> , 2017; REZAEI <i>et al.</i> , 2018; THOMAS <i>et al.</i> , 2019	5
Síndrome coronariana aguda	AU <i>et al.</i> , 2004	1
AAA	KEY <i>et al.</i> , 2017	1

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; DAC: Doença Arterial Coronariana; AAA: Aneurisma de aorta abdominal.

Tabela 5 - Betabloqueadores utilizados nos estudos.

Betablo- queadores	Classe	Estudos	Número
Metoprolol	Seletivo Segunda geração	AU <i>et al.</i> , 2004; DRANSFIELD <i>et al.</i> , 2008; VAN GESTEL <i>et al.</i> , 2008; STEFAN <i>et al.</i> , 2012; QUINT <i>et al.</i> , 2013; MENTZ <i>et al.</i> , 2013; ANGELONI <i>et al.</i> , 2013; PUENTE-MAESTU <i>et al.</i> , 2014; LEE <i>et al.</i> , 2014; DONG <i>et al.</i> , 2016; HUANG <i>et al.</i> , 2017; KEY <i>et al.</i> , 2017; LIAO <i>et al.</i> , 2017; LIM <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017; REZAEI <i>et al.</i> , 2018; ZVIZDIC <i>et al.</i> , 2019; THOMAS <i>et al.</i> , 2019	18
Atenolol	Seletivo Segunda geração	AU <i>et al.</i> , 2004; DRANSFIELD <i>et al.</i> , 2008; VAN GESTEL <i>et al.</i> , 2008; STEFAN <i>et al.</i> , 2012; QUINT <i>et al.</i> , 2013; MENTZ <i>et al.</i> , 2013; ANGELONI <i>et al.</i> , 2013; PUENTE-MAESTU <i>et al.</i> , 2014; LEE <i>et al.</i> , 2014; DONG <i>et al.</i> , 2016; HUANG <i>et al.</i> , 2017; ODA <i>et al.</i> , 2017; KEY <i>et al.</i> , 2017; LIM <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017; REZAEI <i>et al.</i> , 2018; THOMAS <i>et al.</i> , 2019	17
Bisoprolol	Seletivo Segunda geração	VAN GESTEL <i>et al.</i> , 2008; QUINT <i>et al.</i> , 2013; ANGELONI <i>et al.</i> , 2013; PUENTE-MAESTU <i>et al.</i> , 2014; LEE <i>et al.</i> , 2014; KUBOTA <i>et al.</i> , 2015; DONG <i>et al.</i> , 2016; HUANG <i>et al.</i> , 2017; ODA <i>et al.</i> , 2017; KEY <i>et al.</i> , 2017; LIAO <i>et al.</i> , 2017; LIM <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017; REZAEI <i>et al.</i> , 2018; ZVIZDIC <i>et al.</i> , 2019; THOMAS <i>et al.</i> , 2019	16
Carvedilol	Não seletivo Terceira geração	DRANSFIELD <i>et al.</i> , 2008; STEFAN <i>et al.</i> , 2012; QUINT <i>et al.</i> , 2013; MENTZ <i>et al.</i> , 2013; PUENTE-MAESTU <i>et al.</i> , 2014; LEE <i>et al.</i> , 2014; KUBOTA <i>et al.</i> , 2015; HUANG <i>et al.</i> , 2017; ODA <i>et al.</i> , 2017; KEY <i>et al.</i> , 2017; LIAO <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017; REZAEI <i>et al.</i> , 2018; THOMAS <i>et al.</i> , 2019	14
Nebivolol	Seletivo Terceira geração	QUINT <i>et al.</i> , 2013; ANGELONI <i>et al.</i> , 2013; PUENTE-MAESTU <i>et al.</i> , 2014; LEE <i>et al.</i> , 2014; LIM <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017; REZAEI <i>et al.</i> , 2018; ZVIZDIC <i>et al.</i> , 2019; THOMAS <i>et al.</i> , 2019	10
Propranolol	Não seletivo Primeira geração	AU <i>et al.</i> , 2004; QUINT <i>et al.</i> , 2013; PUENTE-MAESTU <i>et al.</i> , 2014; LEE <i>et al.</i> , 2014; KEY <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017; REZAEI <i>et al.</i> , 2018; THOMAS <i>et al.</i> , 2019	8
Labetalol	Não seletivo Terceira geração	LEE <i>et al.</i> , 2014; HUANG <i>et al.</i> , 2017; REZAEI <i>et al.</i> , 2018; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017; THOMAS <i>et al.</i> , 2019	5
Sotalol	Não seletivo Primeira geração	QUINT <i>et al.</i> , 2013; LEE <i>et al.</i> , 2014; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017; REZAEI <i>et al.</i> , 2018	4
Acebutolol	Seletivo Segunda geração	LEE <i>et al.</i> , 2014; HUANG <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017; THOMAS <i>et al.</i> , 2019	4
Betaxolol	Seletivo Terceira geração	LEE <i>et al.</i> , 2014; HUANG <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017	3
Nadolol	Não seletivo Primeira geração	LEE <i>et al.</i> , 2014; HUANG <i>et al.</i> , 2017; THOMAS <i>et al.</i> , 2019	3
Pindolol	Não seletivo Primeira geração	HUANG <i>et al.</i> , 2017; REZAEI <i>et al.</i> , 2018	2
Carteolol	Não seletivo Terceira geração	HUANG <i>et al.</i> , 2017; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017	2
Celiprolol	Seletivo Terceira geração	REZAEI <i>et al.</i> , 2018; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017	2
Timolol	Não seletivo Primeira geração	LEE <i>et al.</i> , 2014; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017	2
Metipranolol	Não seletivo Primeira geração	LEE <i>et al.</i> , 2014; MALTAIS <i>et al.</i> , 2017	2
Alprenolol	Não seletivo Terceira geração	HUANG <i>et al.</i> , 2017	1
Esmolol	Seletivo Segunda geração	LEE <i>et al.</i> , 2014	1
Levobunolol	Não seletivo Primeira geração	LEE <i>et al.</i> , 2014	1

6.1 Mortalidade

O Odds Ratio para o desfecho mortalidade foi de 0,50 (IC 95%: 0,39-0,63; p-valor < 0,00001), sendo favorável ao grupo que utilizou betabloqueador. Os resultados indicam um alto grau de heterogeneidade entre os estudos incluídos, $I^2=95\%$ (Figura 2). A análise do gráfico de funil revelou presença de baixo risco de viés de publicação (Figura 3).

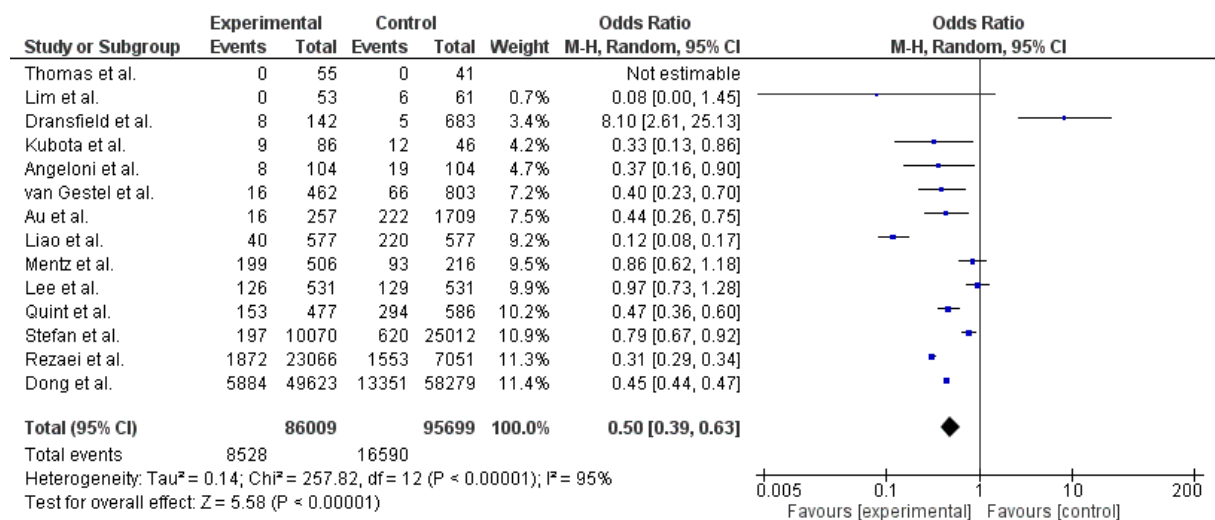


Figura 2 – Forest Plot de associação entre betabloqueadores e mortalidade por DPOC.

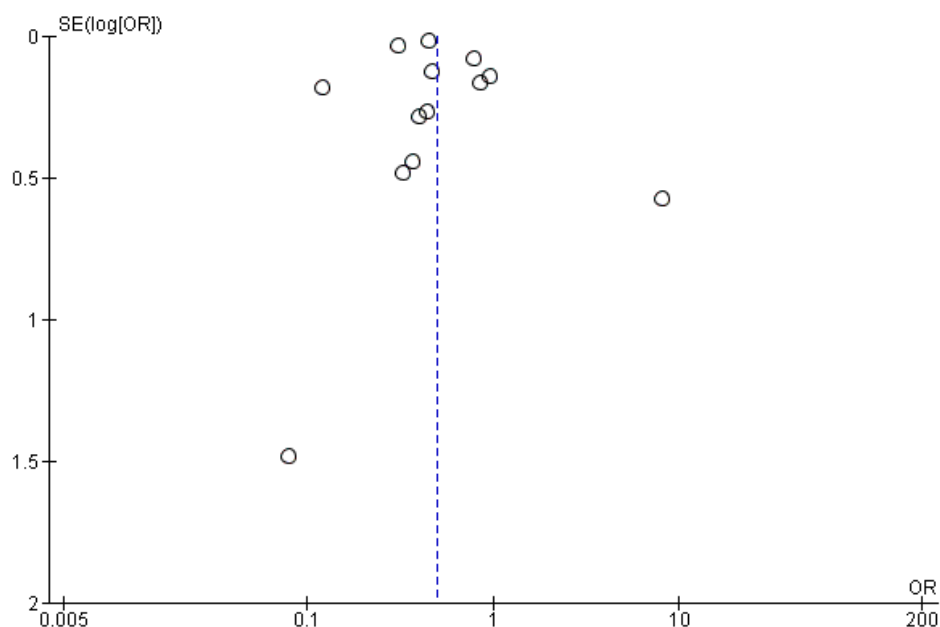


Figura 3 – Gráfico de funil dos estudos sobre a associação entre uso de betabloqueador e mortalidade em indivíduos DPOC.

6.2 Exacerbações

O Odds Ratio para o desfecho exacerbações foi 0,76 (IC 95%: 0,62-0,92; p-valor = 0,005), sendo favorável ao grupo que utilizou betabloqueador. Os resultados indicam um alto grau de heterogeneidade entre os estudos incluídos, $I^2=88\%$ (Figura 5). Os dados dos estudos de Puente-Maestu *et al.* (2014) e Huang *et al.* (2017) não foram incluídos na análise por terem outros desenhos de estudo, o que interferiu no resultado e em maior grau de heterogeneidade ($I^2=100\%$). A análise do gráfico de funil revelou presença de risco de viés de publicação (Figura 6).

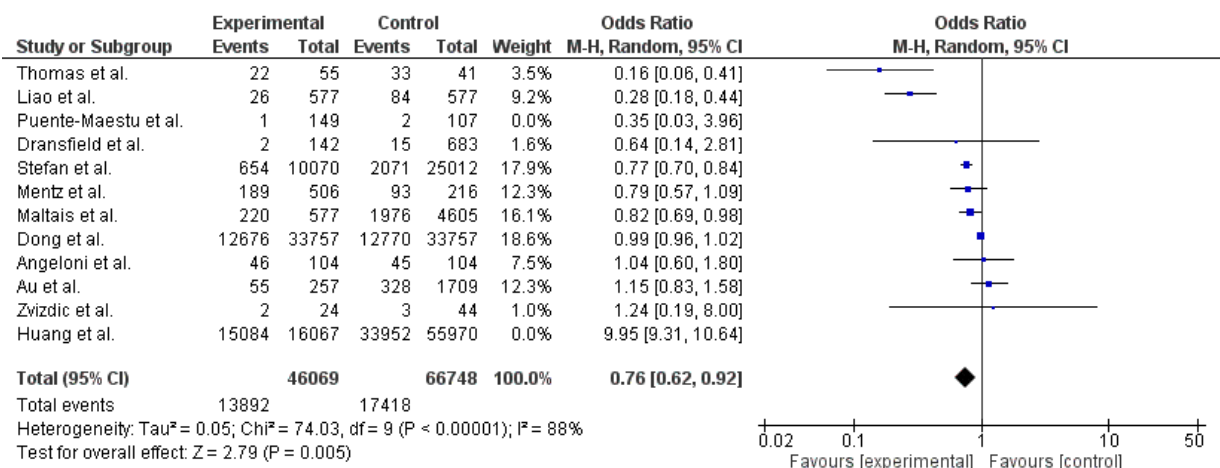


Figura 4 - Forest Plot de associação entre betabloqueadores e exacerbações por DPOC.

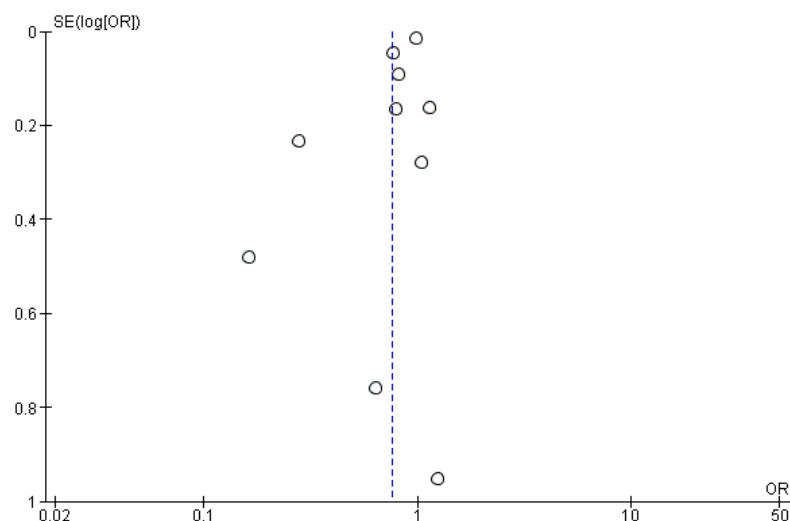


Figura 5 - Gráfico de funil dos estudos sobre a associação entre uso de betabloqueador e exacerbações em indivíduos DPOC.

6.3 Gravidade da doença

Os efeitos na gravidade da doença foram avaliados utilizando diferença média com intervalos de confiança de 95% por meio de um modelo de efeito aleatório. Os resultados agregados desses estudos sugerem que não há associação estatisticamente significativa entre o uso de betabloqueadores e gravidade da DPOC (diferença entre médias= -0,35, IC95%, -4,81, 4,10; $p= 0,8$). Os resultados indicam um alto grau de heterogeneidade entre os estudos incluídos, $I^2=65\%$ (Figura 7). Os dados do estudo de Puente-Maestu *et al.* (2014) não foi incluídos na análise por ter outro desenho de estudo, o que interferiu no resultado e em maior grau de heterogeneidade ($I^2=73\%$).

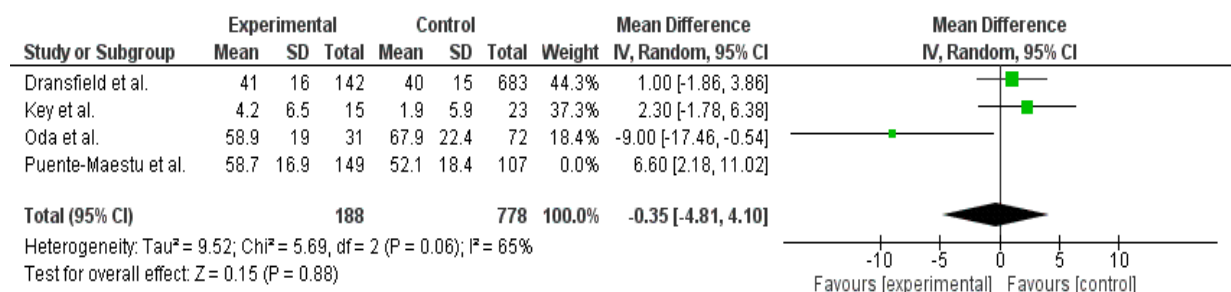


Figura 6 - Forest Plot de associação entre beta-bloqueadores e gravidade da DPOC.

Todos os 20 artigos selecionados ao final apresentaram a questão da pesquisa ou objetivo de forma clara, a população foi especificada e a taxa de participação das pessoas elegíveis foi de pelo menos 50%. Todos os participantes dos estudos foram selecionados e recrutados em populações semelhantes com critérios de seleção pré-especificados. Apenas um estudo (ZVIZDIC *et al.*, 2019) não apresentou uma justificativa do tamanho da amostra. O artigo de Puente-Maestu *et al.* (2014) foi o único estudo transversal, portanto não foi aplicável analisar se as exposições de interesse foram avaliadas antes do resultado; se houve prazo suficiente para uma associação entre exposição e resultado; se a exposição foi avaliada mais de uma vez ao longo do tempo e se houve perda de seguimento.

Nos 20 estudos foram examinados diferentes níveis de exposições, e as medidas de exposição e de resultados foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente, porém apenas um estudo (MALTAIS *et al.*, 2017) relatou cegamento em relação aos status de exposição dos

participantes. As principais variáveis foram medidas e ajustadas estatisticamente por seu impacto na relação entre exposição e resultado em todos os estudos como mostra a Tabela 6. O nível de evidência científica foi avaliado conforme a Elaboração “Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group” (Tabela 7).

Tabela 6 - Avaliação de qualidade dos artigos revisados.

Estudos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Qualidade
Au DH, 2004	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Dransfield MT, 2008	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
van Gestel YR, 2008	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Stefan M, 2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Quint JK, 2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Mentz RJ, 2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Angeloni E, 2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Puente-Maestu LP, 2014	Y	Y	Y	Y	Y	NA	NA	Y	Y	NA	Y	N	NA	Y	Boa
Lee DSH, 2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Kubota Y, 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Dong YH, 2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Huang YL 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Oda N, 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Key A, 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Liao KM, 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Lim KP, 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Maltais F, 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Boa
Rezaei SS, 2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Zvizdic F, 2019	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa
Thomas CD, 2019	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Boa

1. A questão da pesquisa ou objetivo neste artigo foi claramente indicado?

2. A população do estudo foi claramente especificada e definida?

3. A taxa de participação de pessoas elegíveis foi de pelo menos 50%?

4. Todos os sujeitos foram selecionados ou recrutados nas mesmas populações ou semelhantes (incluindo o mesmo período de tempo)? Os critérios de inclusão e exclusão para estar no estudo pré-especificados e aplicados uniformemente a todos os participantes?

5. Uma justificativa de tamanho de amostra, descrição de potência ou estimativas de variação e efeito foram fornecidas?

6. Para as análises neste artigo, as exposições (s) de interesse foram medidas antes do resultado (s) a ser medido?

7. O prazo era suficiente para que se pudesse razoavelmente esperar uma associação entre exposição e resultado se existisse?

8. Para as exposições que podem variar em quantidade ou nível, o estudo examinou diferentes níveis de exposição como relacionados ao resultado (por exemplo, categorias de exposição ou exposição medida como variável contínua)?

9. As medidas de exposição (variáveis independentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?

10. A exposição (s) foi avaliada mais de uma vez ao longo do tempo?

11. As medidas de resultado (variáveis dependentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?

12. Os avaliadores dos resultados foram cegados ao status de exposição dos participantes?

13. A perda do seguimento após a linha de base foi de 20% ou menos?

14. As principais variáveis de confusão variáveis foram medidas e ajustadas estatisticamente por seu impacto na relação entre exposição (s) e resultado (s)?

Y, sim; N, não; CD, não pode determinar; NA, não aplicável; NR, não relatado

Tabela 7. Avaliação do nível de evidência conforme Elaboração GRADE.

Desfechos	Participantes (Estudos)	Qualidade da evidência	Efeito Relativo (IC 95%)	Efeito Absoluto (IC 95%)	Importância
Mortalidade	121.708 (14)	Moderado	0.50 [0.39,0.63]	99 por 1000	Importante
Exacerbações	112.817 (12)	Moderado	0.76 [0.62,0.92]	301 por 1000	Importante
Gravidade da doença	896 (4)	Baixo	-0.35 [-4.81,4.10]	Resultados não sumarizados	Importante

IC: Intervalo de confiança

7. DISCUSSÃO

Os resultados da presente revisão sistemática e metanálise sugerem que betabloqueadores não provocam efeitos negativos nos desfechos mortalidade (AU *et al.*, 2004; DRANSFIELD *et al.*, 2008; QUINT *et al.*, 2013; MENTZ *et al.*, 2013; ANGELONI *et al.*, 2013; REZAEI *et al.*, 2018) e exacerbações (AU *et al.*, 2004; DRANSFIELD *et al.*, 2008; MENTZ *et al.*, 2013; ANGELONI *et al.*, 2013; HUANG *et al.*, 2017; ZVIZDIC *et al.*, 2019) em comparação com os resultados de indivíduos que não utilizaram. Quanto à gravidade da doença, houve redução da função pulmonar em sujeitos com DPOC (ODA *et al.*, 2017; KEY *et al.*, 2017).

7.1 Mortalidade

Em relação ao desfecho mortalidade, estudos demonstraram que o uso de betabloqueadores em indivíduos com DPOC foi associado a uma redução do número de mortes por todas as causas. Comparado ao uso de bloqueadores dos canais de cálcio, todos os níveis de dosagem de betabloqueador foram relacionados à menor mortalidade. Supõe-se que o aparente benefício desses medicamentos pode estar relacionado à redução de eventos cardiovasculares (AU *et al.*, 2004; DRANSFIELD *et al.*, 2008).

Além desse aparente efeito protetor dos betabloqueadores, de acordo com Dransfield *et al.* (2008), o tratamento com beta-agonistas de ação curta está associado à redução da mortalidade. Para os autores, é possível que esse resultado reflita o fato de se evitar administrar beta-agonistas de ação curta entre sujeitos com maior risco de morte, como aqueles com taquiarritmia ou outra doença cardíaca

instável, do que um verdadeiro efeito benéfico entre os receptores (DRANSFIELD *et al.*, 2008). Outros pesquisadores constataram que os beta-agonistas não modificaram os efeitos dos betabloqueadores na mortalidade (AU *et al.*, 2004).

Em associação, no estudo de Quint *et al.* (2013), indivíduos que não utilizaram betabloqueadores após infarto do miocárdio tinham maior probabilidade de usar inaladores para a DPOC. Pesquisas anteriores realizadas em modelos animais mostraram que o betabloqueador pode regular positivamente os receptores β_2 no pulmão e, assim, melhorar a capacidade de resposta e a eficácia dos broncodilatadores e dos β_2 -simpatomiméticos inalados (LIN *et al.*, 2008; ANGELONI *et al.*, 2013).

Esse efeito, à primeira vista, parece um caminho contra-intuitivo pelo qual o betabloqueador pode exibir efeitos benéficos, mas a possibilidade é que a regulação positiva dos receptores β_2 pelo β -bloqueio crônico possa melhorar a eficácia dos beta 2-agonistas (LING *et al.*, 2008). Esta via ainda é válida independentemente da seletividade porque as drogas tais como atenolol e bisoprolol mostraram que exercem um significativo antagonismo do receptor β_2 adrenérgico mesmo em doses terapêuticas, o que pode resultar em regulação positiva de beta 2-adrenoceptores (RUTTEN *et al.*, 2010; ANGELONI *et al.*, 2013).

Para Stefan *et al.* (2012), a seletividade β_1 do bloqueador está associada ao risco de mortalidade. Enquanto que os betabloqueadores não seletivos foram associados a um risco aumentado de readmissão. Esses achados corroboram com dados de estudos anteriores que descobriram que os betabloqueadores não seletivos aumentam as internações em indivíduos com DPOC, diminuem o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e podem inibir a resposta do broncodilatador aos agonistas β_2 (CHANG *et al.*, 2009; STEFAN *et al.*, 2012). No entanto, em outro artigo, não houve diferença significativa entre betabloqueadores cardiosseletivos e não seletivos para mortalidade em 60 dias (MENTZ *et al.*, 2013).

Com relação ao tipo específico de betabloqueador, Su *et al.* (2016) demonstraram um resultado de sobrevida dependente da dose significativamente melhor associado ao uso de bisoprolol em indivíduos com ICC e DPOC, enquanto o metoprolol e o carvedilol não mostraram diferença de sobrevida. Verificou-se que os betabloqueadores não seletivos reduzem o VEF₁ e o efeito do tratamento

broncodilatador, além de aumentar a hipersensibilidade das vias aéreas em indivíduos com DPOC (VAN DER WOUDE *et al.*, 2005; SU *et al.* 2016).

No entanto, o uso de metoprolol também não mostrou benefício na sobrevida. Como bloqueador seletivo β_1 , o metoprolol demonstrou aumentar a hiper-responsividade das vias aéreas em sujeitos com DPOC, enquanto o celiprolol, outro betabloqueador seletivo, não demonstrou efeito pulmonar negativo. Esses achados sugerem que as influências pulmonares diferem entre betabloqueadores, alguns dos quais continuam a ter um potencial efeito pulmonar negativo (VAN DER WOUDE *et al.*, 2005; SU *et al.* 2016).

7.2 Exacerbações

Em relação ao desfecho exacerbações, no estudo de Au *et al.* (2004), os indivíduos que usaram betabloqueadores apresentaram estimativa pontual de menos exacerbações do que aqueles indivíduos que não utilizaram. Para os autores, potenciais explicações biológicas e não biológicas podem incluir a regulação positiva dos receptores beta e melhor resposta ao broncodilatador associada ao uso de betabloqueador, ou influência da gravidade de doença pulmonar nas práticas de prescrição de betabloqueadores (DART *et al.*, 2003; SALPETER *et al.*, 2002).

Dransfield *et al.* (2008) corroboram com esses achados ao observar uma tendência à redução de hospitalizações relacionadas à DPOC entre aqueles que usavam betabloqueadores. No entanto, comparados aos indivíduos tratados com um agente seletivo para β_1 , os sujeitos tratados com um betabloqueador não seletivo tiveram 25% de chance de readmissão em 30 dias (STEFAN *et al.*, 2012). Embora Mentz *et al.* (2013), tenham apresentado que não houve evidência de que a seletividade do betabloqueador interferiu em reinternação.

Enquanto que no artigo de Huang *et al.* (2017), os indivíduos com DPOC que receberam betabloqueadores seletivos apresentaram menor risco de exacerbações graves, principalmente os usuários atuais. Por outro lado, os sujeitos que usaram betabloqueadores não seletivos apresentaram maior risco de exacerbações graves de maneira dependente da dose e da duração.

Neste estudo, o betaxolol foi o betabloqueador seletivo mais eficaz na redução do risco de exacerbações graves. O betaxolol é considerado altamente cardiosseletivo e é menos provável que outros betabloqueadores seletivos de causar

efeitos adversos pulmonares. Para bloqueadores não seletivos, descobriu-se que o labetalol e o propranolol foram significativamente associados a um risco maior de exacerbações graves (HUANG *et al.*, 2017). Isso pode ocorrer porque o labetalol pode reduzir significativamente o VEF₁ e a CVF, o propranolol pode reduzir o VEF₁, e o efeito broncodilatador do formoterol, aumentando assim a hiperresponsividade das vias aéreas (VAN DER WOUDE *et al.*, 2005).

Em outro estudo, o uso de carvedilol foi associado a um risco aumentado de hospitalização por ICC em comparação ao uso de metoprolol, bisoprolol e nebivolol (SESSA *et al.*, 2018). Zvizdic *et al.* (2019) evidenciaram que o uso do betabloqueador reduziu o número de exacerbações ao longo de um período de 12 meses em indivíduos GOLD II. No GOLD III, um estágio grave da DPOC, o número de exacerbações não dependeu da terapia.

Um estudo demonstrou que indivíduos com DPOC em uso de betabloqueador são menos sintomáticos e apresentam menos exacerbações, apesar de receberem menos medicamentos respiratórios. Vários fatores estão relacionados às exacerbações, mas apenas o estágio GOLD, uso de betabloqueador, uso de LABA (incluindo ultra-LABA) e comorbidades apresentaram efeitos independentes (PUENTE-MAESTU *et al.*, 2014). Neste estudo, uma frequência cardíaca (FC) maior que 70 bpm foi associada a um maior risco de exacerbações, o que pode indicar que não apenas o β -bloqueio, mas o beta-bloqueio efetivo é o provável fator de proteção. Para Puente-Maestu *et al.* (2014), o betabloqueador teve um claro efeito protetor em relação às exacerbações em indivíduos com DPOC.

Foi observada uma diminuição geral no uso de broncodilatador a longo prazo, tanto LAMA quanto LABA. As razões para isso não são claras, mas a percepção de que elas podem interferir no betabloqueador e a não adesão dos pacientes com vários medicamentos (FALLIS *et al.*, 2013), pode desempenhar um papel. Curiosamente, há uma diminuição na proporção de indivíduos tratados com LABAs “tradicionais” no grupo broncodilatador, em parte compensado por um aumento no uso de ultra-LABA. Isso pode mostrar o medo de prescrever LABA “tradicional” por médicos mais conscientes do manejo de doenças cardíacas - e também mais propensos a usar betabloqueador -, pois existem evidências associando LABA “tradicional” ao aumento da mortalidade em sujeitos com ICC e com DAC (PUENTE-MAESTU *et al.*, 2014).

7.3 Gravidade da doença

Quanto à gravidade da doença, de acordo com Dransfield *et al.* (2008), os betabloqueadores cardiosseletivos não têm efeito demonstrável na função pulmonar, independentemente da gravidade da doença ou reversibilidade do broncodilatador, e que indivíduos com DPOC com doença cardíaca parecem derivar os mesmos benefícios desses fármacos que a população em geral (SALPETER *et al.*, 2005).

No estudo de Oda *et al.* (2017), no qual avaliou-se as alterações anuais na função pulmonar de indivíduos com DPOC que tomavam e não tomavam betabloqueadores, verificou-se que o declínio no VEF₁ não diferiu significativamente entre os dois grupos. O uso de betabloqueador não comprometeu o VEF₁ de sujeitos com DPOC. O betabloqueador não seletivo usado foi carvedilol, que segundo os autores, é relativamente tolerável em indivíduos com DPOC, promovendo broncodilatação leve induzida por bloqueio alfa-adrenérgico (MALERBA *et al.*, 2015).

Enquanto que Key *et al.* (2017), mostraram que o beta-bloqueio teve um efeito mínimo na função pulmonar e na hiperinsuflação dinâmica. Sabe-se que os broncodilatadores, incluindo os beta-agonistas, produzem um relaxamento relativamente rápido do músculo liso das vias aéreas e melhoram a taxa de fluxo expiratório, mas é questionável se esse é o mecanismo pelo qual eles agem em sujeitos com DPOC, onde as anormalidades proeminentes são o aumento da resistência periférica e perda de recuo elástico pulmonar (CALVERLEY *et al.*, 2013).

Em indivíduos com DPOC, demonstrou-se que os beta-agonistas reduzem a resistência inspiratória, mas seu principal efeito é a redução do volume pulmonar expiratório final, o que permite ao indivíduo exercitar-se por mais tempo antes de atingir um volume crítico e limitado de reserva inspiratória. Portanto, drogas que antagonizam os receptores β das vias aéreas e consequentemente reduzem o calibre através de seus efeitos no músculo liso podem ter pouco efeito nas medidas da função das vias aéreas em indivíduos com DPOC, uma vez que isso não é predominantemente determinado pelo músculo liso das vias aéreas (DELLACA *et al.*, 2009; KEY *et al.* 2017) .

No estudo de Key *et al.* (2017), a resistência das vias aéreas e a condutância específica permaneceram inalteradas e o beta-bloqueio não levou a uma mudança significativa no volume pulmonar expiratório final e na magnitude da hiperinflação

dinâmica durante o exercício. Entretanto, ensaios clínicos mostraram que o tratamento com betabloqueadores não seletivos em indivíduos com DPOC está associado a uma redução no VEF₁, aumento da hiper-responsividade das vias aéreas e eficácia reduzida do tratamento com broncodilatador (VAN DER WOUDE *et al.*, 2005), que resultaram em um risco aumentado de reações adversas a medicamentos pulmonares entre usuários de betabloqueadores não seletivos em comparação com usuários de betabloqueadores seletivos (SESSA *et al.*, 2018).

Para Mentz *et al.* (2013), o potencial risco de efeitos adverso pulmonar dos betabloqueadores não cardiosseletivos podem ser equilibrados por um conjunto alternativo de benefícios sistêmicos, cardíacos e pulmonares. Por exemplo, receptores adrenérgicos β_2 representam uma maior proporção de receptores β cardíacos totais em indivíduos com ICC em comparação com sujeitos saudáveis. Indivíduos com ICC podem se beneficiar do antagonismo desses receptores por agentes não seletivos.

Além disso, betabloqueadores não seletivos podem atenuar efeitos negativos dos agonistas β_2 , incluindo disritmogênese, isquemia e inflamação (MENTZ *et al.*, 2012). O carvedilol possui antioxidante, efeitos de eliminação de radicais livres e sensibilização à insulina. O antagonismo do receptor adrenérgico β_2 pode reduzir a liberação de noradrenalina dos terminais nervosos adrenérgicos do miocárdio e diminuir complicações da hipocalemia (POOLE-WILSON *et al.*, 2003).

Do ponto de vista da DPOC, os betabloqueadores não cardiosseletivos podem atenuar a dessensibilização pulmonar devido a prolongada ativação do receptor adrenérgico β_2 com beta-agonistas. Os betabloqueadores reduzem a hiper-responsividade das vias aéreas, aumentam a regulação receptores β_2 pulmonares e reduzem a necessidade de beta-agonistas. Os betabloqueadores podem atenuar a presença de inflamação e reduzir a mortalidade e as exacerbações pulmonares em sujeitos com DPOC (RUTTEN *et al.*, 2010; SHORT *et al.*, 2011; MENTZ *et al.*, 2013).

7.4 Limitações do estudo

Considera-se como limitação do estudo o alto índice de heterogeneidade entre os artigos, principalmente em relação às comorbidades cardiovasculares estudadas e aos betabloqueadores utilizados. Além do fato de que muitas pesquisas não descreveram a dose prescrita para cada betabloqueador, o que impossibilitou a

adequada comparação entre eles. Outra limitação, que está associada ao desfecho gravidade da doença, foi a variabilidade de formas com que a avaliação da função pulmonar apresentada nos estudos, fator que também impossibilitou a inclusão de alguns artigos na metanálise.

8. CONCLUSÕES

O uso de betabloqueadores em indivíduos com DPOC e doenças cardiovasculares associadas não provocou, de modo geral, efeitos negativos nos desfechos mortalidade e exacerbações em comparação com os resultados de indivíduos que não utilizaram. Na gravidade da doença provocou alteração discreta no VEF₁. Esses dados contribuem para a maior segurança na utilização de betabloqueadores nesse perfil da população. No entanto, foi evidenciado alta heterogeneidade entre os estudos, sobretudo em relação às comorbidades cardiovasculares e ao betabloqueador utilizado. Quanto aos níveis de evidência, reforça-se uma qualidade moderada para os desfechos mortalidade e exacerbações e baixo para o desfecho gravidade da doença. Em virtude disso, tornam-se necessários mais estudos, tanto observacionais de coorte, quanto ensaios clínicos que tenham como objetivo estudar o efeito do uso de betabloqueador específico na DPOC associada a uma comorbidade cardiovascular também específica.

REFERÊNCIAS

1. AGUSTI, A. G.; NOGUERA, A.; SAULEDA, J.; SALA, E.; PONS, J.; BUSQUETS, X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. **Eur Respir J**, v. 21, p. 347-360, 2003.
2. ALBOUAINI, K.; ANDRON, M.; ALAHMAR, A.; EGRED, M. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.**, v.2, n.4, p.535-540, dec. 2007.
3. ANDERSON, W. J.; SHORT, P. M.; WILLIAMSON, P. A.; MANOHARAN, A.; LIPWORTH, B. J. The inverse agonist propranolol confers no corticosteroid-sparing activity in mild-to-moderate persistent asthma. **Clin Sci (Lond)**, v.127, p.635-643, 2014.
4. ANGELONI, E.; MELINA, G.; ROSCITANO, A.; REFICE, S.; CAPUANO, F.; LECHIANCOLE, A., *et al.* β -Blockers improve survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease after coronary artery bypass grafting. **Ann Thorac Surg.**, v. 95, n. 2, p. 525-31, 2013.
5. AU, D. H.; BRYSON, C. L.; FAN, V. S.; UDRIS, E. M.; CURTIS, J. R.; MCDONELL, M. B.; FIHN, S. D. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Med**, v.117, n.12, p. 925-31, 2004.
6. AZAMBUJA, R.; BETTENCOURT, M.; COSTA, C.H.; RUFINO, R. Panorama da doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v.12, n.2, p.13-18, 2013.
7. BATLOUNI, M.; ALBUQUERQUE, D. C. Bloqueadores Beta-Adrenérgicos na Insuficiência Cardíaca. **Arq Bras Cardio**, v. 75, n. 4, 2000.
8. BATY, F.; PUTORA, P. M.; ISENRING, B.; BLUM, T.; BRUTSCHE, M. Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study. **PLoS One**, v.8, n.5, p. 63285, may. 2013.
9. BERRY, C.E.; WISE, R.A. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. **COPD.**, v. 7, n. 5, p.375-382, 2010.
10. BHATT, S. P.; DRANSFIELD, M. T. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. **Transl Res**, v.162, p.237-251, 2013.
11. BORTOLOTTI, L. A.; COLOMBO, F. M. C. Betabloqueadores adrenérgicos. **Rev Bras Hipertens**, v.16, n.4, p.215-220, 2009.
12. BOTTEGA, T. S. **Comorbidades e mortalidade na doença pulmonar obstrutiva crônica. Rio Grande do Sul.** Dissertação [Mestrado em Ciências Pneumológicas] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014.

13. BOUDESTEIN, L. C.; RUTTEN, F. H.; CRAMER, M. J.; LAMMERS, J. W. J.; HOES, A. W. The impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Eur J Heart Fail**, v.11, n.12, p.1182-1198, 2009.
14. BOUSSUGES, A.; PINET, C.; MOLENAT, F.; BURNET, H.; AMBROSI, P.; BADIER, M., *et al.* Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. **Am J Respir Crit Care Med**, v.162, p.670-675, 2000.
15. BRISTOW, M. R. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. **Am J Cardiol**, v. 80, p. 26-40, 1997.
16. BURGEL, P.R.; ESCAMILLA, R.; PEREZ, T.; CARRÉ, P.; CAILLAUD, D.; CHANEZ, P.; *et al.* Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life. **Res Med**, v. 107, n.2, p.233-41, 2013.
17. CALVERLEY, P.M.; ALBERT, P.; WALKER, P.P. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. **Lancet Respir Med**, v. 1, p. 564-73, 2013.
18. CARVALHO, C. R. R. **Fisiopatologia Respiratória**. São Paulo: Atheneu; 2005.
19. CHAI, C.S.; LIAM, C.K.; PANG, Y.K.; NG, D.L.; TAN, S.B.; WONG, T.S., *et al.* Clinical phenotypes of COPD and health-related quality of life: a cross-sectional study. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, v.14, p. 565-573, 2019.
20. CHANG, C.L.; MILLS, G.D.; MCLACHLAN, J.D.; KARALUS, N.C.; HANCOX, R.J. Cardio-selective and non-selective beta-blockers in chronic obstructive pulmonary disease: effects on bronchodilator response and exercise. **Intern Med J**, v. 40, n. 3, p. 193-200, 2009.
21. CHATTERJEE, S.; BIONDI-ZOCCAI, G.; ABBATE, A.; D'ASCENZO, F.; CASTAGNO, D.; TASSEL, B. V. *et al.* Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. **BMJ**, v.346, p.50-55, 2013.
22. CRISAFULLI, E.; COSTI, S.; LUPPI, F.; CIRELLI, G.; CILIONE, C.; COLETTI, O., *et al.* Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. **Thorax**, v. 63, p. 487-492, 2008.
23. DART, R.A.; GOLLUB, S.; LAZAR, J.; NAIR, C.; SCHROEDER, D.; WOOLF, S.H. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. **Chest**, v. 123, n. 1, p. 222-243, 2003.
24. DE MARTINIS, M.; FRANCESCHI, C.; MONTI, D.; GINALDI, L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. **Exp Mol Pathol**, v. 80, p. 219-227, 2006.

25. DELLACA, R.L.; POMPILIO, P.P.; WALKER, P.P.; DUFFY, N.; PEDOTTI, A.; CALVERLEY, P.M.A. Effect of bronchodilation on expiratory flow limitation and resting lung mechanics in COPD. **Eur Respir J**, v. 33, p. 1329-37, 2009.
26. DEVANARAYAN, V.; SCHOLAND, M. B.; HOIDAL, J.; LEPPERT, M. F.; CRACKOWER, M. A.; O'NEILL, G. P., *et al.* Identification of distinct plasma biomarker signatures in patients with rapid and slow declining forms of COPD. **COPD**, v. 7, p. 51-58, 2010.
27. DIVO, M.; COTE, C.; DE TORRES, J. P.; CASANOVA, C.; MARIN, J.M.; PINTO-PLATA, V.; *et al.* BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v.186, n.2, p.155-61, jul. 2012.
28. DONG, Y.H.; CHANG, C.H.; WU, L.C.; LAI, M.S. Use of cardioselective β -blockers and overall death and cardiovascular outcomes in patients with COPD: a population-based cohort study. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 72, n. 10, p. 1265-1273, 2016.
29. DRANSFIELD, M. T.; ROWE, S. M.; JOHNSON, J. E. USE of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. **Thorax**, v. 63, p. 301–305, 2008.
30. ELLIOTT, W. J.; RAM, C. V. Calcium channel blockers. **J Clin Hypertens** (Greenwich), v. 13, n. 9, p. 687-9, 2011.
31. FALLIS, B.A.; DHALLA, I.A.; KLEMENSBERG, J.; BELL, C.M. Primary medication non-adherence after discharge from a general internal medicine service. **PLoS One**, v. 8, n. 5,e61735, 2013.
32. FUCHS, S.C.; PAIM, B.S. Revisão sistemática de estudos observacionais com metanálise. **Rev HCPA**, v. 30, n. 3, 2010.
33. FUMAGALLI, G.; FABIANI, F.; FORTES, S.; NAPOLITANO, M.; BALZANO, G.; BONINI, M. *et al.* INDACO project: COPD and link between comorbidities, lung function and inhalation therapy. **Multidiscip Respir Med**, v.10, p.4, 2015.
34. FUNK, G. C.; LANG, I.; SCHENK, P.; VALIPOUR, A.; HARTL, S.; BURGHUBER, O. T. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. **Chest**, v.133, p.1354-1359, 2008.
35. GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD). **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease**, 2020. Disponível em: <<https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>>. Acesso em: 15 dez. 2019.

36. GROENEWEGER, K.H.; SCHOLS, A.M.; WOUTERS, E.F. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. **Chest**, v. 124, p. 459–467, 2003.
37. HAN, M. K.; POSTMA, D.; MANNINO, D. M.; GIARDINO, N. D.; BUIST, S.; CURTIS, J. L., *et al.* Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 176, p.1179–1184, 2007.
38. HAN, M. K.; WISE, R.; MUMFORD, J.; SCIURBA, F.; CRINER, G. J.; CURTIS, J. L., *et al.* Prevalence and clinical correlates of bronchoreversibility in severe emphysema. **Eur Respir J**, v. 35, p.1048–1056, 2009.
39. HAN, M. K.; AGUSTI, A.; CALVERLEY, P. M.; CELLI, B. R.; CRINER, G.; CURTIS, J. L., *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 182, n. 5, p. 598-604, 2010.
40. HAWKINS, N. M.; MACDONALD, M. R.; PETRIE, M. C.; CHALMERS, G. W.; CARTER, R.; DUNN, F. G. *et al.* Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. **Eur J Heart Fail**, v.11, n.7, p.684-690, 2009.
41. HELFAND, M.; PETERSON, K.; DANA, T. **Drug class review on beta adrenergic blockers**: Final Report. Disponível em: <<http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/final.cfm>>. Acesso em: 22 dez. 2019.
42. HIGGINS, J. P. T; ALTMAN, D.; GOTZCHE, P.C.; JUNI, P.; MOHER, D.; OXMAN, A.D. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**. 2011; 343: d5928.
43. HUANG YL, LAI CC, WANG YH, WANG CY, WANG JY, WANG HC, *et al.* Impact of selective and nonselective beta-blockers on the risk of severe exacerbations in patients with COPD. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, v. 12, p. 2987-2996, 2017.
44. HUIJSMANS, R.J.; DE HAAN, A.; TEN HACKEN, N.N.; STRAVER, R.V.; VAN'T HUL, A.J. The clinical utility of the GOLD classification of COPD disease severity in pulmonary rehabilitation. **Respir Med**, v. 102, n. 1, p.: 162-71, 2008.
45. HURST, J. R.; PERERA, W. R.; WILKINSON, T. M.; DONALDSON, G. C.; WEDZICHA, J. A. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 173, p. 71-78, 2006.
46. ITO, K.; BARNES, P. J. COPD as a disease of accelerated lung aging. **Chest**, v.135, p. 173-180, 2009.
47. JONES, P.W.; CHEN, W.H.; WILCOX, T.K.; SETHI, S.; LEIDY, N.K. Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations. **Chest**, v. 139, n. 6, p. 1388-1394, 2011.

48. JONES, P.W.; LAMARCA, R.; CHUECOS, F. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. **Eur Respir J.**, v. 44, n. 5, p. 1156-1165, 2014.
49. KAPLAN, N. M.; VICTOR, R. G. **Clinical hypertension**. 11th ed. China: Wolters Kluwer; p. 198-262, 2015.
50. KEY, A.; PARRY, M.; WEST, M. A.; ASHER, R.; JACK, S.; DUFFY, N., *et al.* Effect of β -blockade on lung function, exercise performance and dynamic hyperinflation in people with arterial vascular disease with and without COPD. **BMJ Open Respir Res.**, v. 4, n. 1, e. 164, 2017.
51. KINSELLA, M.; MULLER, N. L.; ABOUD, R. T.; MORRISON, N. J.; DYBUNCIO, A. Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests. **Chest**, v. 97, p. 315-321, 1990.
52. LEE, D.S.; MARKWARDT, S.; MCAVAY, G.J.; GROSS, C.P.; GOERES, L.M.; HAN, L; *et al.* Effect of β -blockers on cardiac and pulmonary events and death in older adults with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. **Med Care.**, v. 52, n. 3, S45-S51, 2014.
53. LEITAO FILHO, F. S.; ALOTAIBI, N. M.; YAMASAKI, K.; NGAN, D. A.; SIN, D. D. The role of beta-blockers in the anagement of chronic obstructive pulmonary disease. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v.12, n.2, p.125-135, 2017.
54. LIAO, K.M.; LIN, T.Y.; HUANG, Y.B.; KUO, C.C.; CHEN, C.Y. The evaluation of β -adrenoceptor blocking agents in patients with COPD and congestive heart failure: a nationwide study. **International Journal of COPD**, v. 12, p. 2573-2581, 2017.
55. LIM, K.P.; LOUGHREY, S.; MUSK, M.; LAVENDER, M.; WROBEL, J.P. Beta-blocker under-use in COPD patients. **International Journal of COPD**, v. 12, p. 3041-3046, 2017.
56. LIMA, K.R.; GARGENGHI, G. A 6-minute walk test as a predictor of COPD Severity. Disponivel em: <<https://ceafi.edu.br/site/wp-content/uploads/2019/12/Teste-de-caminhada-de-6-minutos-como-preditor-da-gravidade-do-DPOC.pdf>>. Acessado em 23 de setembro de 2020.
57. LIN, R.; PENG, H.; NGUYEN, L.P.; DUDEKULA, N.B; SHARDONOFKY, F.; KNOLL, B.J.; *et al.* Changes in beta 2-adrenoceptor and other signaling proteins produced by Chronic administration of "beta-blockers" in a murine asthma model. **Pulm Pharmacol Ther.**, v. 21, p. 115-24, 2008.
58. LING, Y.; SALEEM, W.; SHEE, C.D. Concomitant use of betablockers and beta2-agonists. **Eur Respir J**, v. 31, p. 905-6, 2008.

59. LIPWORTH, B.; WEDZICHA, J.; DEVEREUX, G.; VESTBO, J.; DRANSFIELD, M. T. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. **Eur Respir J.**, v.48, n.3, p. 880-888, sep. 2016.
60. LÓPEZ-SENDÓN, J.; SWEDBERG, K.; MCMURRAY, J.; TAMARGO, J.; MAGGIONI, A. P.; DARGIE, H., *et al*; Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. **Eur Heart J.**, v. 25, n. 15, p. 1341-62, 2004.
61. MAINGUY, V.; GIRARD, D.; MALTAIS, F.; SAEY, D.; MILOT, J.; SENECHAL, M. *et al*. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Cardiol.**, v.110, n.2, p.258-236, 2012.
62. MALACHIAS, M. V. B.; SOUZA, W. K. S. B.; PLAVNIK, F. L.; RODRIGUES, C. I. S.; BRANDÃO, A. A.; NEVES, M. F. T., *et al*. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 3, supl. 3, p. 1-104, set. 2016.
63. MALERBA M, MONTUSCHI P, RADAELI A, PIRISI M. Role of beta-blockers in patients with COPD: current perspective. **Drug Discov Today**, v. 20, n. 1, p. 129-135, 2015.
64. MALTAIS, F.; BUHL, R.; KOCH, A.; AMATTO, V.C.; REID, J.; GRÖNKE, L.; *et al*. β -blockers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Cohort Study from the TONADO® Research Programme. **CHEST**, v. 153, n. 6, p. 1315-1325, 2018.
65. MALTAIS, F.; BUHL, R.; KOCH, A.; AMATTO, V. C.; REID, J.; GRÖNKE, L. *et al*. β -Blockers in COPD: A Cohort Study From the TONADO Research Program. **Chest**, v. 153, n.6, p.1315-1325, jun. 2018.
66. MANNINO, D. M.; THORN, D.; SWENSEN, A.; HOLGUIN, F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. **Eur Respir J**, v. 32, p.962-969, 2008.
67. MENTZ, R. J.; WOJDYLA, D.; FIUZAT, M.; CHISWELL, K.; FONAROW, G. C.; O'CONNOR, C. M. Association of beta-blocker use and selectivity with outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (from OPTIMIZE-HF). **Am J Cardiol.**, v. 111, n. 4, p. 582-7, 2013.
68. MENTZ, R.J.; FIUZAT, M.; KRAFT, M.; LINDENFELD, J.; O'CONNOR, C.M. Bronchodilators in heart failure patients with COPD: is it time for a clinical trial? **J Card Fail**, v. 18, n. 5, p. 413-22, 2012.
69. MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Int J Surg**, v.8, n.5, p.336-341, 2010.
70. MÜLLER, D. N.; DERER, W.; DECHEND, R. Aliskiren-mode of action and preclinical data. **J Mol Med (Berl).**, v. 86, n. 6, p. 659-62, 2008.

71. MÜLLEROVA, H.; AGUSTI, A.; ERQOU, S.; MAPEL, D. W. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. **Chest**, v.144, n.4, p.1163-1178, 2013.
72. NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. **Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies**. Disponível em: <<http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-riskohort>> Acesso em: 20 dez. 2019.
73. NERY, L. E.; FERNANDRES, A. L. G.; PERFEITO, J. A. J. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar: Pneumologia**. São Paulo: Manole; 2006.
74. NGUYEN, L. P.; OMOLUABI, O.; PARRA, S.; FRIESKE, J. M.; CLEMENT, C.; AMMAR-AOUCHICHE, Z. *et al.* Chronic exposure to beta-blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model. **Am J Respir Cell Mol Biol**, n.38, p.256-262, 2008.
75. OCA, M. M.; VARELA, M. V. L.; ACUÑA, A.; SCHIAVI, E.; REY, M. A.; JARDIM, J. R., *et al.* **Diretrizes Brasileiras para o manejo da DPOC** (adaptação para o Brasil do Consenso Latino-americano de DPOC). Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2016. Disponível em: <<https://sbpt.org.br/consensos-diretrizes-nacionais>>. Acesso em: 16 nov. 2018.
76. ODA, N.; MIYAHARA, N.; ICHIKAWA, H.; TANIMOTO, Y.; KAJIMOTO, K.; SAKUGAWA, M., *et al.* Long-term effects of beta-blocker use on lung function in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.**, v. 12, p. 1119-1124, 2017.
77. OPARIL, S.; BAKIR, S. E. Calcium antagonists in cardiovascular disease: clinical evidence from morbidity and mortality trials. **Drugs.**, v. 2, p. 25-37, 2000.
78. PAVORD, I.D.; JONES, P.W.; BURGEL, P.R.; RABE, K.F. Exacerbations of COPD. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.** p. 21-30, 2016; 11.
79. PEDERSEN, M. E.; COCKCROFT, J. R. The vasodilatory beta-blockers. **Curr Hypertens Rep.**, v. 9, n. 4, p. 269-77, 2007.
80. POOLE-WILSON, P.A.; SWEDBERG, K.; CLELAND, J.G.; DI LENARDA, A.; HANRATH, P.; KOMAJDA, M.; *et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. **Lancet**, v. 362, n. 9377, p. 7-13, 2003.
81. PSATY, B. M.; SMITH, N. L.; SISCOVICK, D. S.; KOEPESELL, T. D.; WEISS, N. S.; HECKBERT, S. R., *et al.* Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 277, n. 9, p. 739-45, 1997.
82. PUENTE-MAESTU, L.; CALLE, M.; ORTEGA-GONZÁLEZ, A.; FUSTER, A.; GONZÁLEZ, C.; MÁRQUEZ-MARTÍN, E., *et al.* Multicentric study on the beta-

blocker use and relation with exacerbations in COPD. **Respir Med.**, v. 108, n. 5, p. 737-44, 2014.

83. QUINT, J. K.; HERRETT, E.; BHASKARAN, K.; TIMMIS, A.; HEMINGWAY, H.; WEDZICHA, J. A.; SMEETH, L. Effect of β blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare. Records. **BMJ**, v. 347, f6650, 2013.

84. REZAEI, S. S.; RINNER, C.; RATAJCZAK, P.; GROSSMANN, W.; GALL, W.; WOLZT, M. Use of beta-blocker is associated with lower mortality in patients with coronary artery disease with or without COPD. **Clin Respir J.**, v. 12, n. 12, p. 2627-2634, 2018.

85. RODRIGUES-ROISIN, R. Towards a consensus definition for COPD exacerbations. **Chest**, v. 117, p. 398-401, 2000.

86. RUTTEN, F.H.; ZUITHOFF, N.P.A.; HAK, E.; GROBBEE, D.E.; HOES, A.W. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Arch Intern Med**, v. 170, p. 880-7, 2010.

87. SALPETER, S.; OMISTON, T.; SALPETER, E. Cardioselective beta-blockers for Chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 4, CD003566, 2005.

88. SALPETER, S.R.; ORMISTON, T.M.; SALPETER, E.E. Cardioselective betablockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. **Ann Intern Med.**, v. 137, p. 715-725, 2002.

89. SEEMUNGAL, T. A.; DONALDSON, G. C.; PAUL, E. A.; BESTALL, J. C.; JEFFRIES, D. J.; WEDZICHA, J. A. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 157, p.1418-1422, 1998.

90. SESSA, M.; MASCOLO, A.; MORTENSEN, R. N.; ANDERSEN, M. P.; ROSANO, G. M. C.; CAPUANO, A., *et al.* Relationship between heart failure, concurrent chronic obstructive pulmonary disease and beta-blocker use: a Danish nationwide cohort study. **Eur J Heart Fail.**, v. 20, n. 3, p. 548-556, 2018.

91. SEVENOAKS, M. J.; STOCKLEY, R. A. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity—a common inflammatory phenotype? **Respir Res**, v.7, p.70, 2006.

92. SHORT, P. M.; ANDERSON, W. J.; ELDER, D. H.; STRUTHERS, A. D.; LIPWORTH, B. J. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in chronic obstructive pulmonary disease. **Lung**, v.193, p.487-495, 2015.

93. SHORT, P.M.; LIPWORTH, S.I.; ELDER, D.H.; SCHEMBRI, S.; LIPWORTH, B.J. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. **BMJ**, v. 342, d2549, 2011.

94. SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
95. SIN, D.D.; ANTHONISEN, N.R.; SORIANO, J.B.; AGUSTI, A.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. **Eur Respir J**, v. 28, n. 6, p. 1245-57, 2006.
96. SIN, D. D.; MAN, S. F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. **Circulation**, v.107, p.1514-1519, 2003.
97. SINDONE, A.; ERLICH, J.; PERKOVIC, V.; SURANYI, M.; NEWMAN, H.; LEE, C., *et al.* ACEIs for cardiovascular risk reduction--have we taken our eye off the ball? **Aust Fam Physician**., v. 42, n. 9, p. 634-8, 2013.
98. SMITH, B. M.; PRINCE, M. R.; HOFFMAN, E. A.; BLUEMKE, D. A.; LIU, C. Y.; RABINOWITZ, D. *et al.* Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. **Chest**, v. 144, p.1143-1151, 2013.
99. STEFAN, M. S.; ROTHBERG, M. B.; PRIYA, A.; PEKOW, P. S.; AU, D. H.; LINDENAUER, P. K. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. **Thorax**, v. 67, n. 11, p.977-84, 2012.
100. SU, V. Y.; CHANG, Y. S.; HU, Y. W.; HUNG, M. H.; OU, S. M.; LEE, F. Y., *et al.* Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Use in Patients With Coexistent Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Medicine** (Baltimore), v. 95, n. 5, e2427, 2016.
101. SUISSA, S.; DELL'ANIELLO, S.; ERNST, P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. **Thorax**., v. 67, n. 11, p. 957–963, 2012.
102. TARANTINO, A. B. **Doenças Pulmonares**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
103. THOMAS, C.D.; DUPREE, L.H.; DELOSSANTOS, M.; FERREIRA, J.A. Evaluation of the protective effects of β -blockers in the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **J Clin Pharm Ther.**, v. 44, n. 1, p. 109-114, 2019.
104. VAN DER WOUDE, H.J.; ZAAGSMA, J.; POSTMA, D.S.; WINTER, T.H.; VAN HULST, M.; AALBERS, R. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers. **Chest**, v. 127, n. 3, p. 818-824, 2005.
105. VAN EEDEN, S. F.; SIN, DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. **Respiration**, v. 75, p.224-238, 2008.

106. VAN GESTEL, Y.R.; HOEKS, S.E.; SIN, D.D.; WELTEN, G.M.; SCHOUTEN, O.; WITTEVEEN, H.J.; et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 178, n. 7, p. 695-700, 2008.
107. VEJAKAMA, P.; THAKKINSTIAN, A; LERTRATTANANON, D.; INGSATHIT, A.; NGARMUKOS, C.; ATTIA, J. Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. **Diabetologia**, v. 55, n. 3, p. 566-78, 2012.
108. VESTBO, J.; HURD, S. S.; AGUSTÍ, A. G.; JONES, P. W.; VOGELMEIER, C.; ANZUETO, A. *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.187, n.4, p.347-365, feb. 2013.
109. VONGPATANASIN, W.; KARIO, K.; ATLAS, S. A.; VICTOR, R. G. Central sympatholitic drugs. **J Clin Hypertens** (Greenwich), v. 13, n. 9, p. 658-61, 2011.
110. ZVIZDIC, F.; BEGIC, E.; MUJAKOVIC, A.; HODZIC, E.; PRNJAVORA, C. B.; BEDAK, O., *et al.* Beta-blocker Use in Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Med Arch.**, v. 73, n. 2, p. 72-75, 2019.

ANEXOS

Anexo A. Comprovante de submissão do artigo para Revista Archivos em Bronconeumología (Qualis A4).

Archivos de Bronconeumologia
EFFECTS OF THE USE OF BETA-BLOCKERS ON CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR COMORBIDITIES: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS
EFFECTOS DEL USO DE BETA-BLOQUEADORES EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC) ASOCIADA A COMORBIDIDADES CARDIOVASCULARES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Review article / Revisión
Keywords:	Chronic obstructive pulmonary disease; Cardiovascular diseases; Mortality; Beta blockers; Systematic review Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Enfermedades cardiovasculares; Mortalidad; Bloqueadores beta; Revisión sistemática
Corresponding Author:	Natasha Cordeiro dos Santos Federal University of Bahia: Universidade Federal da Bahia Salvador, Bahia BRAZIL
First Author:	Natasha Cordeiro dos Santos
Order of Authors:	Natasha Cordeiro dos Santos Aquiles Assunção Camelier Anne Karine Menezes Victor Durier Cavalcanti de Almeida Roberto Rodrigues Bandeira Tosta Maciel Fernanda Warken Rosa Camelier
Abstract:	Objective To summarize existing evidences on the effects of beta-blocker use in COPD associated with cardiovascular comorbidities in relation to disease severity, exacerbation and mortality outcomes. Data sources EMBASE, MEDLINE, Lilacs, Cochrane Library and Science Direct databases were used. Study selection and data extraction: Observational studies were included that evaluated the effects of beta-blockers in individuals with COPD and cardiovascular comorbidities, and related disease severity, exacerbations, or mortality to outcomes. Studies that did not present important information about the sample and pharmacological treatment were excluded. Selection and extraction were performed by two independent reviewers. Twenty studies were included. Relevance to patient care and clinical practice: The use of beta-blockers in individuals with COPD and cardiovascular disease did not have negative effects on mortality and exacerbations outcomes compared with the results of individuals who did not use them. The severity of the disease caused a slight change in FEV1. The OR for mortality was 0.60 (95% CI: 0.39-0.63; p-value < 0.00001) and for exacerbations 0.76 (95% CI: 0.62-0.92; p-value = 0.005), being favorable to the group that used beta-blockers. Conclusions Further studies are needed to study the effect of using a specific beta-blocker in COPD associated with a specific cardiovascular comorbidity.

Anexo B. Artigo publicado na Revista Research, Society and Development (Qualis A3).

Research, Society and Development, v. 10, n. 3, e45410313588, 2021
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13588>

Action of sedative drugs for the development of delirium and functional profile of patients admitted to intensive care units

Ação de fármacos sedativos para o desenvolvimento de delirium e perfil funcional de pacientes internados em unidades de terapia intensiva

Acción de los fármacos sedantes para el desarrollo del delirio y perfil funcional de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos

Received: 03/05/2021 | Reviewed: 03/11/2021 | Accept: 03/15/2021 | Published: 03/22/2021

Anne Karine Menezes Santos Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-9180>

State University of Bahia, Brazil

E-mail: anne_kmenezes@yahoo.com.br

Tais Santana Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3951-5146>

State University of Bahia, Brazil

E-mail: taisbarbosa_@outlook.com

Phydel Palmeira Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6229-943X>

State University of Bahia, Brazil

E-mail: phydel_ppc@yahoo.com.br

Natasha Cordeiro dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3062-0126>

State University of Bahia, Brazil

E-mail: natasha-cordeiro@hotmail.com

Victor Durier Cavalcanti de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9217-7265>

State University of Bahia, Brazil

E-mail: victordurier@hotmail.com

Fernanda Warken Rosa Camelier

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2540-0142>

State University of Bahia, Brazil

E-mail: fcamelier@uneb.br

Abstract

Introduction: Sedatives are drugs used as therapeutic aid in patients under intensive care. Among the possible controversial outcomes for its use, cognitive changes are punctuated in the literature, with acute encephalopathy or delirium, being the most described. **Objectives:** To evaluate the association between the use of drugs with sedative action for the development of delirium and to characterize the functional profile of individuals with delirium. **Material and Methods:** Longitudinal study, carried out in a public hospital in the state network, from June 2019 to October (first half) of 2020, with individuals over 18 years old, admitted to intensive care units and infirmaries, for scales for assessing sedation, delirium and functionality (Richmond Agitation Sedation Scale - RASS, Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit - CAM-ICU and Status Score for the Intensive Care Unit - FSS, respectively), with verbalization and without admission via external transfer. **Results:** 104 patients with a mean age of 59.7 ± 15.3 years were included, 53.2% being male, with 49% being hypertensive and 79.8% denying smoking. There was not any statistical significance between sedative drugs for the onset of delirium. Most patients with delirium were in the FSS range between 0-15 in the intensive care unit setting and 16-25 in the infirmaries. **Final Considerations:** There is no association between the use of drugs with sedative action and delirium. There was a change in the functional profile, with patients becoming moderate to maximum dependents in the intensive care units and minimize or independent dependents in the wards.

Keywords: Delirium; Sedatives; Cognitive Dysfunction; Mobility Limitation.

Resumo

Introdução: Os sedativos são fármacos utilizados como auxiliares terapêuticos em pacientes sob cuidados intensivos. Dentre os possíveis desfechos controversos ao seu uso, as alterações cognitivas são pontuadas na literatura, com a encefalopatia aguda ou delirium, sendo a mais descrita. **Objetivos:** Avaliar a associação entre o uso de fármacos com

Anexo C. Comprovante de submissão de artigo na Revista Brasileira de Pneumologia (Qualis B1)

Jornal Brasileiro de Pneumologia



**PREVALENCE AND IMPACT OF COMORBIDITIES IN
INDIVIDUALS WITH COPD: A SYSTEMATIC REVIEW**

Journal:	<i>Jornal Brasileiro de Pneumologia</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Review and Update article
Keyword:	COPD, comorbidity, severity, hospitalization, health care costs, mortality

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpneu-scielo>