



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Estará a sub-utilização dos beta-bloqueantes associada a aumento de mortalidade em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica que desenvolveram Enfarte Agudo do Miocárdio?**

**Francisca Cardia Santos**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Professor Doutor Miguel Castelo-Branco

**Covilhã, Abril de 2017**

# Dedicatória

Aos meus pais e à minha irmã,  
pelo apoio incondicional.

# Agradecimentos

O meu mais sincero obrigado:

Aos meus pais, que sempre acreditaram em mim, me apoiaram e investiram na minha formação.

À minha irmã, por todas as palavras de motivação.

Ao meu orientador, Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco, que acreditou na minha ideia e que esteve sempre disponível para me ajudar. Foi uma honra.

Agradeço aos meus colegas de curso, com os quais partilhei 6 anos da minha vida.

À minha família que sempre me apoiou.

Aos meus amigos, aqueles que trouxe comigo para esta aventura e aos que fiz durante este percurso, que estiveram sempre dispostos a ouvir-me.

À UBI, pela oportunidade de aprendizagem que me proporcionou e a todos os colaboradores da instituição o meu muito obrigado.

# Prefácio

*“A informação por si só é como um lance de escadas  
que dá para uma parede fechada”*

*Somerset Maugham*

O acto médico é algo muito complexo, uma vez que o ser humano é um conjunto de sistemas que embora interligados têm um funcionamento “autónomo”.

Tendo por base a dificuldade com que nos deparamos na tomada de decisão clínica e a importância de existirem *guidelines*, que ajudem os profissionais de saúde no exercício da sua profissão, emerge esta tese desenvolvida na área de medicina interna.

Surgiu, portanto, a ideia de tentar perceber se o uso de beta-bloqueantes, indicado após o enfarte agudo do miocárdio, estaria ou não adequado a pacientes com doença pulmonar obstrutiva crónica, com o intuito de quebrar preconceitos e com a esperança de que este trabalho seja útil à comunidade científica, despertando o seu interesse para que mais investigações nesta área sejam desenvolvidas.

# Resumo

**Introdução** As doenças cardiovasculares são muito comuns entre os doentes que sofrem de doença pulmonar obstrutiva crónica. A caracterização da relação entre doença pulmonar obstrutiva crónica e enfarte agudo do miocárdio ainda não está claramente descrita, sendo importante fazer uma análise de várias vertentes, comportamental, sócio-demográfica, comorbilidades associadas e abordagem farmacológica. Desta forma, é pertinente analisar e conhecer a relação entre as referidas patologias, para que possa haver uma melhor abordagem na gestão das mesmas.

**Objectivos** Perceber de que forma a sub-prescrição de beta-bloqueantes, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica que desenvolveram enfarte agudo do miocárdio, está relacionada com o aumento de mortalidade nestes doentes. Ficando em aberto a possibilidade de, com este trabalho, se encontrarem áreas de investigação que ajudem na decisão clínica mais adequada.

**Metodologia** Revisão bibliográfica com base em artigos científicos actuais.

**Resultados** Doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica recebem com menos frequência beta-bloqueantes, após enfarte agudo do miocárdio, comparativamente com aqueles sem esta patologia. A maioria dos estudos defende que o uso de beta-bloqueantes diminui a mortalidade após enfarte, todavia estes resultados não são unânimes. Não foi encontrada nenhuma evidência entre o uso de beta-bloqueantes e prejuízo da função respiratória. Registou-se uma preferência pelo uso de beta-bloqueantes cardio-selectivos em detrimento dos não selectivos.

**Conclusão** Vários estudos apontam para melhores *outcomes* resultantes da administração de beta-bloqueantes, contudo estes resultados não são globais. Doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica, aos quais foram prescritos beta-bloqueantes, encontram-se melhor clinicamente, isto pode implicar que os beta-bloqueantes podem não conferir os mesmos benefícios em adultos idosos que os observados em adultos jovens. A ponderação da administração deste grupo farmacológico deve ser feita caso a caso, dando sempre preferência ao uso de beta-bloqueantes cardio-selectivos.

## Palavras-chave

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, Enfarte Agudo do Miocárdio, Beta-bloqueantes, Mortalidade, Doenças Cardiovasculares.

# Abstract

*Introduction* Cardiovascular diseases are very common among patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease. The characterization of the relationship between chronic obstructive pulmonary disease and acute myocardial infarction is not clearly described, it is important to make an analysis of various aspects, behavioral, socio-demographic, associated comorbidities and pharmacological approach. Thus, it is relevant to analyze and know the relationship between those conditions, in order to do a better approach in their management.

*Objectives* Understand how the sub-prescription beta-blocker, in patients with chronic obstructive pulmonary disease who developed an acute myocardial infarction, is related to increased mortality in these patients. Opening up the possibility to find research areas that help the most appropriate clinical decision.

*Methodology* Literature review based on current scientific articles.

*Results* Patients with chronic obstructive pulmonary disease are less likely to receive beta-blockers after acute myocardial infarction compared to those without this condition. Most studies argue that the use of beta-blockers decreases mortality after stroke, however these results are not unanimous. No evidence was found between the use of beta-blockers and impairment of respiratory function. There was a preference for the use of cardio-selective beta-blockers over non-selective beta-blockers.

*Conclusion* Several studies lead to better outcomes resulting from the administration of beta blockers, however these results are not global. Patients with chronic obstructive pulmonary disease who have been prescribed with beta blockers are clinically better, this may imply that beta-blockers may not confer the same benefits in older adults as seen in young adults. The deliberation of the administration of this pharmacological group should be made on a case-by-case basis, giving preference to the use of cardio-selective beta blockers.

## Keywords

Chronic obstructive pulmonary disease, Myocardial infarction, Beta-blockers, Mortality, Cardiovascular diseases.

# Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Prefácio.....	iv
Resumo .....	v
Palavras-chave .....	v
Abstract.....	vi
Keywords .....	vi
Índice .....	vii
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrónimos.....	x
1. Introdução .....	1
2. Metodologia .....	3
3. Revisão Teórica.....	4
4. Discussão.....	6
4.1. Resultados .....	6
4.2. Limitações .....	11
5. Conclusão .....	12
6. Sugestões para estudos ou intervenções futuras .....	14
7. Reflexão Final.....	16
8. Bibliografia .....	18

# Lista de Figuras

Figura 1 - Doenças cardiovasculares e respiratórias (e medicamentos usados no seu tratamento) podem afetar a sinergia entre os pulmões e o sistema cardiovascular.....	5
Figura 2 - Taxa de mortalidade cumulativa por todas as causas, ajustada ao status de DPOC e uso de BB .....	8

# Lista de Tabelas

Tabela 1. Práticas de tratamento hospitalar e <i>outcomes</i> dos doentes hospitalizados com EAM segundo história de dpoc e período de internamento .....	6
Tabela 2. Recomendações para o tratamento com BB na dcv isolada e associada a DPOC .....	7
Tabela 3. Impacto de BB nos <i>outcomes</i> de saúde em doentes com DPOC .....	9
Tabela 4. Controvérsias no uso de BB na DPOC .....	10
Tabela 5. Diferentes classes de BB e fármacos específicos .....	15

# Lista de Acrónimos

<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
<b>DCV</b>	Doenças Cardiovasculares
<b>EAM</b>	Enfarte Agudo do Miocárdio
<b>BBs</b>	Beta-Bloqueantes
<b>FEV1</b>	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
<b>PCR</b>	Proteína C Reactiva
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>ACC</b>	American Collegen of Cardiology

# 1. Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crónica é definida como uma condição inflamatória pulmonar crónica, caracterizada por uma limitação significativa e irreversível do fluxo respiratório na presença de sintomas de tosse e/ou dispneia. (1)

A DPOC afeta 5-15% dos adultos nos países industrializados (2) e é a quarta causa de morte nos EUA e Europa, (3-5) estimando-se que será a terceira causa de morte em todo o mundo em 2020. (5)

Os médicos, já há muito que reconhecem a elevada prevalência de doenças cardiovasculares entre doentes com DPOC, e, de facto, as DCV são o maior contributo para a morbilidade e mortalidade nestes doentes. (4-7) O enfarte do miocárdio apresenta-se como a mais importante comorbilidade entre os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crónica. (3)

Diversos estudos têm demonstrado uma maior incidência de eventos cardiovasculares em doentes com DPOC, que aumentam após uma exacerbação, incluindo o EAM. (8-10) Doentes com DPOC têm 2 a 3 vezes maior risco de desenvolver DCV, metade das mortes entre os doentes com DPOC podem ser atribuídas a DCV. (11,12) Doentes com DPOC que experienciaram um EAM têm um risco de mortalidade duas vezes superior no primeiro ano após enfarte. (13) Tal facto só não é corroborado por um estudo, realizado em 2010, que não encontrou aumento de risco de EAM em doentes com DPOC. (14) Também um estudo, publicado em 2015, alerta para o facto de haverem discrepâncias entre a mortalidade em doentes com DPOC após enfarte, que dependendo das instituições, se podem apresentar mais elevadas ou pelo contrário, concordantes com os achados na população em geral, contudo, o último salienta que tal se pode dever às diferenças no tratamento realizado nas diversas unidades de saúde. (15)

A razão para a elevada coexistência de DCV e DPOC é provavelmente multifactorial. (16) A associação observada entre DPOC e DCV pode ser explicada, pelo menos em parte, pela partilha de factores de risco como tabaco, idade, sexo, sedentarismo. (6,17-19) Não obstante, também se pensa que as mudanças inflamatórias sistémicas relacionadas com a DPOC podem aumentar o risco cardiovascular de forma independente. (1,6,10,11)

A DPOC é conhecida pelos maus resultados que apresenta a médio-longo prazo após EAM. (10,15,20,21)

O estudo desta associação é relevante uma vez que a existência simultânea de DPOC e EAM pode ter implicações na abordagem terapêutica destes doentes.

Estará a sub-utilização dos Beta-bloqueantes associada a aumento de mortalidade em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e que desenvolveram Enfarte Agudo do Miocárdio?

Os beta-bloqueantes, uma classe heterogénea de fármacos, que actuam inibindo os efeitos adversos da activação do sistema nervoso simpático, (16) são há longa data o pilar da prevenção secundária após EAM, (22) no entanto já foram considerados contra-indicados na DPOC. (6)

A descoberta de que a DPOC aumenta o risco de DCV independentemente do tabagismo tem potencialmente muitas implicações importantes. Por exemplo, pacientes com DPOC poderiam beneficiar de terapias especificamente direccionadas ao risco cardiovascular em adição aquelas orientadas para problemas pulmonares. De alguns fármacos dirigidos a DCV que poderiam ser avaliados especificamente na DPOC estão incluídos os BBs. (4)

## 2. Metodologia

Uma pesquisa de literatura electrónica foi efectuada através da PubMed (que contempla informações da MEDLINE, revistas científicas sobre saúde e livros online) (6) com o intuito de encontrar artigos que relacionassem os temas DPOC e EAM, publicados nos últimos 10 anos.

Os termos chave usados foram DPOC e EAM, tendo sido introduzidos filtros que restringiram os resultados a publicações redigidas em inglês, português e espanhol e aquelas realizadas em humanos.

A consulta realizada na PubMed foi complementada através de uma pesquisa manual, na lista de referências dos artigos previamente seleccionados.

A revisão bibliográfica foi desenvolvida entre Novembro de 2015 e Setembro de 2016.

Os resultados da PubMed identificaram 451 publicações. Dos 451 artigos, foram seleccionados 58 que pareceram relevantes após consulta dos sumários.

Dos 58 artigos, 17 foram excluídos por falta de dados relevantes.

Após ficar com um pool de 41 artigos, foi usado um critério major - para além dos artigos que se referiam às patologias supracitadas, inclui-se também aqueles que abordavam o uso de beta-bloqueantes.

Com base nestes critérios de selecção foram eleitos 32 estudos.

Devido à heterogeneidade dos artigos, nomeadamente as diferentes características das populações em estudo, assim como objectivos e metodologia utilizada, não foi realizada uma meta-análise formal.

Os resultados foram descritos e comparados qualitativamente. (6)

A apresentação em figuras e tabelas foi usada para ajudar na interpretação da informação. (6)

### 3. Revisão Teórica

As doenças cardiovasculares são, frequentemente a primeira ou segunda causa de morte em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crónica, independentemente da doença das vias respiratórias. (16)

Os pulmões podem ser uma fonte major de inflamação, tanto pulmonar como sistémica, quando expostos a poluição do ar. (1) Doentes com DPOC têm níveis elevados de citocinas na circulação, assim como proteínas de fase aguda e células anti-inflamatórias, indicando a presença de uma inflamação sistémica adicional. (23) O aumento destes marcadores no sangue está associado com a elevada formação de trombos e eventos cardiovasculares. (24)

Ainda nesta linha de pensamento, um estudo recente de Agustí, descobriu que a inflamação sistémica persistente, em pacientes com DPOC, está associada ao aumento de todas as causas de mortalidade e ao aumento da frequência de exacerbações, comparativamente com os doentes que não apresentavam inflamação, apesar do semelhante comprometimento da função pulmonar entre os dois grupos. (23)

Com a exceção de um estudo desenvolvido por Rodríguez<sup>14</sup>, todos os outros trabalhos concluíram que a DPOC aumenta o risco de DCV e a mortalidade após um evento cardíaco.

De entre os doentes com DPOC, as comorbilidades cardiovasculares são comuns, com a insuficiência cardíaca congestiva e a doença cardíaca isquémica estimadas como causas de mortalidade em 10-40% dos casos. (8)

As razões para o aumento de mortalidade, após EAM em doentes com DPOC, incluem provavelmente factores biológicos relacionados com a DPOC e diferenças no reconhecimento e abordagem entre os doentes com e sem doença pulmonar obstrutiva crónica. (15)

Estará a sub-utilização dos Beta-bloqueantes associada a aumento de mortalidade em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e que desenvolveram Enfarte Agudo do Miocárdio?

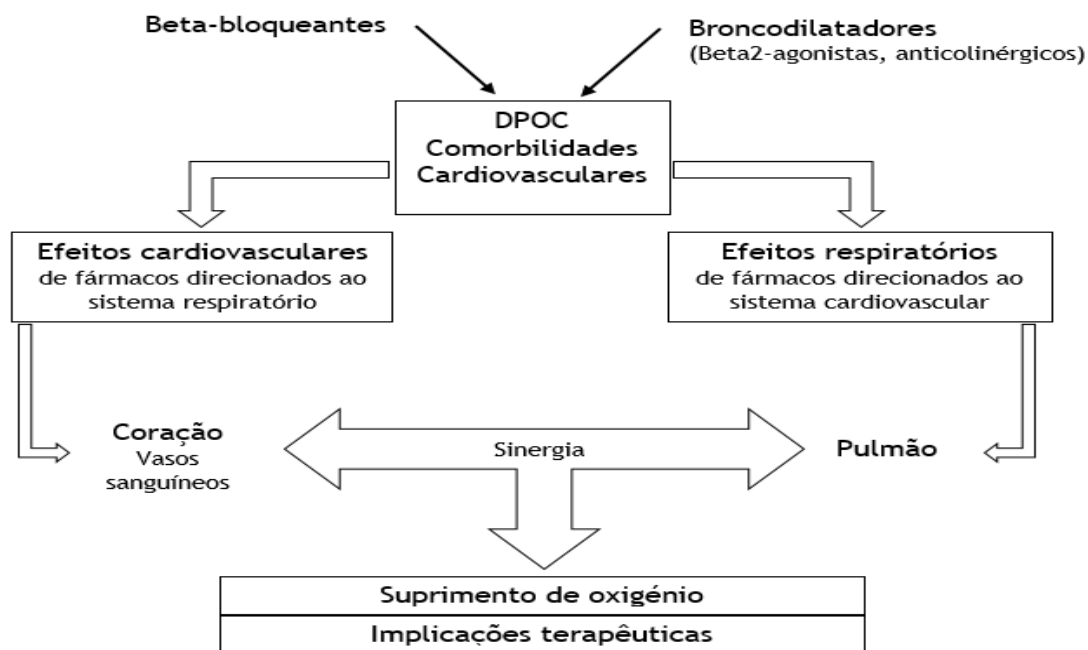


Figura 1 - Doenças cardiovasculares e respiratórias (e medicamentos usados no seu tratamento) podem afetar a sinergia entre os pulmões e o sistema cardiovascular. (25)

A Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda o tratamento oral com beta-bloqueantes em todas as síndromes coronárias com disfunção ventricular esquerda concomitante e sugere considerar a prescrição desta classe farmacológica em todos os outros doentes com síndrome coronária. (22)

As *guidelines* actuais da *American Heart Association/American Collegen of Cardiology* referem que os beta-bloqueantes devem ser usados durante 3 anos, após o evento inicial em todos os doentes que tenham tido EAM. (16,25,26)

Como consequência da preocupação de que a DPOC pode ser adversamente afectada por tratamento farmacológico, doentes que sofrem doença cardíaca isquémica ou cardiomiopatia isquémica, podem ser sub-tratados com fármacos cardiovasculares que se sabe melhorarem os *outcomes*, como por exemplo os BBs. (1)

A oposição de efeitos farmacológicos dos beta-bloqueantes e beta-2-agonistas demonstra a dificuldade de prescrição de BBs em doentes com DPOC. (26) A consequência é que a terapia baseada na evidência, para condições cardiovasculares, tem sido sub-usada em doentes com DPOC, devido ao receio de efeitos respiratórios adversos. (15,22,25,27)

## 4. Discussão

### 4.1. Resultados

De acordo com os trabalhos desenvolvidos, para aferir a taxa de prescrição de BBs após EAM em doentes com DPOC, a conclusão foi unânime. Doentes com DPOC receberam com menos frequência qualquer fármaco de prevenção secundária após a alta, comparativamente com os doentes sem DPOC, os beta-bloqueantes são significativamente menos usados que outros fármacos. (15-17,21,22,25,27-31)

No estudo levado a cabo por McAllister<sup>29</sup>, apenas cerca de 2% dos doentes em estudo foram medicados com beta-bloqueantes.

Stefan<sup>27</sup>, desenvolveu um estudo observacional retrospectivo que concluiu, após ajuste de possíveis factores de confundimento, que doentes com DPOC tiveram 56% menos probabilidade de serem medicados com BBs. Todavia, em termos de tendência na mudança de prescrição durante a década de estudo, houve um marcado aumento no uso de beta-bloqueantes: de 64% em 1997 para 93% em 2007.

Tabela 1. Práticas de Tratamento Hospitalar e *Outcomes* dos Doentes Hospitalizados com EAM Segundo História de DPOC e Período de Internamento (27)

Therapies/Outcomes	1997/1999		2005/2007	
	COPD Present	COPD Absent	COPD Present	COPD Absent
ACE inhibitors	50.5	50.1	71.4	64.9 <sup>a</sup>
Anticoagulants	48.3	57.5 <sup>a</sup>	81.7	80.2
Aspirin	89.0	92.2	92	95.6 <sup>a</sup>
β-Blockers	64.6	84.6 <sup>b</sup>	93.4	95
Calcium channel blockers	42.3	25.2 <sup>b</sup>	24.3	20.8
Lipid lowering	25.0	32.4 <sup>c</sup>	76.0	79.0
Cardiac catheterization	28.6	44.0 <sup>b</sup>	53.2	69.3 <sup>b</sup>
PCI	11.0	20.3 <sup>b</sup>	36.5	51.8 <sup>b</sup>
CABG	3.8	5.8	5.7	5.6
Atrial fibrillation	17.6	13.6	28.2	20.7 <sup>c</sup>
Heart failure	46.4	32.2 <sup>b</sup>	55.2	36.9 <sup>b</sup>
In-hospital mortality	11	12	14.4	8.7 <sup>c</sup>
30-d mortality	15	14.7	18.7	12.3 <sup>c</sup>

ACE,enzima de conversão de angiotensina; CABG,bypass com enxerto arterial coronário; PCI,intervenção coronária percutânea.

<sup>a</sup>P<.05 doentes com DPOC comparados com doentes sem DPOC em cada coorte.

<sup>b</sup>P<.001 doentes com DPOC comparados com doentes sem DPOC em cada coorte.

<sup>c</sup>P<.01 doentes com DPOC comparados com doentes sem DPOC em cada coorte.

Estará a sub-utilização dos Beta-bloqueantes associada a aumento de mortalidade em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e que desenvolveram Enfarte Agudo do Miocárdio?

As conclusões de Quinte<sup>21</sup> corroboram esta premissa, concluindo que apenas 38,6% das pessoas com DPOC, incluídas no estudo, receberam um beta-bloqueante durante a admissão hospitalar por EAM. Chen<sup>31</sup> verificou que apenas a 46,4% dos doentes foram prescritos com BBs aquando da alta, denotando que a taxa de uso desta medicação declina à medida que aumenta a severidade da DPOC.

Também Foresi<sup>16</sup>, a partir da análise de diversos trabalhos, constatou que em populações seleccionadas, apenas 20-70% dos pacientes com DPOC com insuficiência cardíaca crónica e EAM receberam BBs. Na população em geral, aproximadamente 20% dos doentes com DPOC e 40% daqueles sem esta condição, foram tratados com BBs para a insuficiência cardíaca.

Tabela 2. Recomendações para o tratamento com BB na DCV isolada e associada a DPOC (25)

Clinical condition	Effects of BBs in CVD	Recommendation in COPD with CVD
Heart failure	Reduce mortality and morbidity in systolic heart failure	Use as tolerated in systolic heart failure
Myocardial infarction	Reduce mortality and morbidity after myocardial infarction	Use as tolerated after myocardial infarction
Angina	Symptom relief of angina	Not first-line use
Atrial fibrillation	Rate control and maintain sinus rhythm	Not first-line use
Hypertension	Widely used	Not first-line use

BBs, beta-bloqueantes; COPD, doença pulmonar obstrutiva crónica; CVD, doença cardiovascular.

Hawkins<sup>27</sup>, ressalva que no seu estudo, a DPOC está independentemente associada com o aumento de mortalidade, sendo essa mortalidade superior, independentemente da prescrição de BBs, nos doentes com DPOC. Não obstante os achados supra-citados, este mesmo estudo conclui ainda que, de entre os pacientes com DPOC, 25,2% daqueles a quem foram administrados BBs morreram de qualquer causa, face aos 35% aos quais estes fármacos não foram prescritos.

Estará a sub-utilização dos Beta-bloqueantes associada a aumento de mortalidade em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e que desenvolveram Enfarte Agudo do Miocárdio?

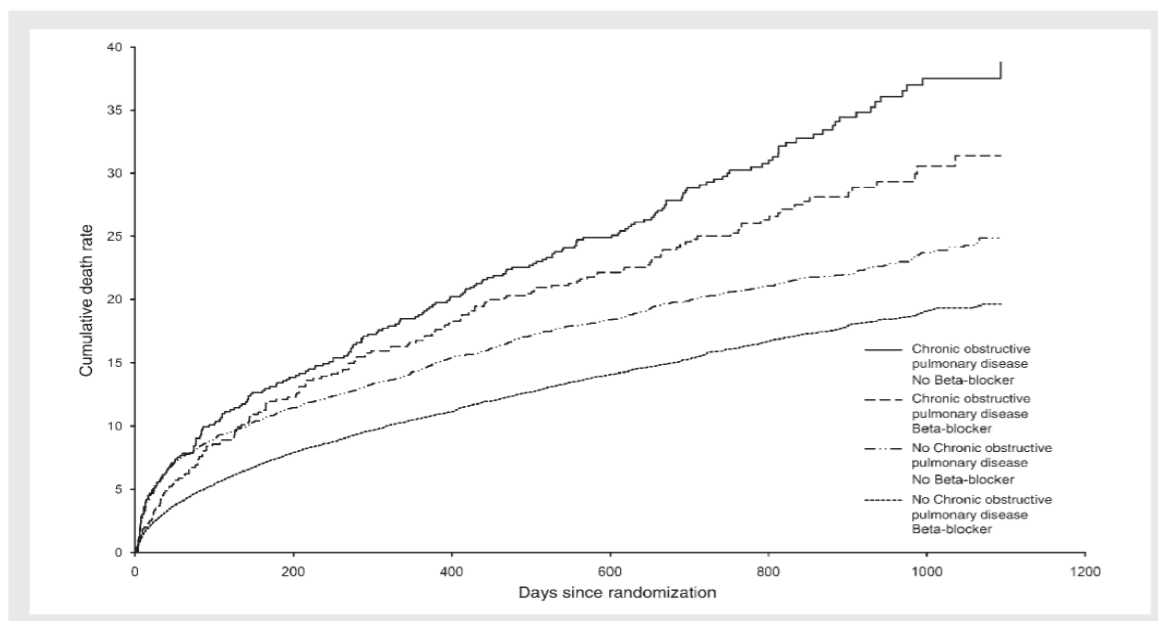


Figura 2 - Taxa de mortalidade cumulativa por todas as causas, ajustada ao *status* de DPOC e uso de BB. (28)

No estudo desenvolvido por Andell<sup>22</sup>, após ajuste de potenciais factores de confundimento, doentes com DPOC medicados com beta-bloqueantes, no momento da alta, continuaram a mostrar menor mortalidade de qualquer etiologia, comparativamente com os que não tomaram esta medicação.

McAllister<sup>29</sup> cita Dransfield, M.T. et al. que concluiu que a mortalidade se apresenta menor entre os doentes com DPOC que tomam BBs após admissão hospitalar com exacerbações, e refere que foi recentemente descoberto, que a prescrição de BBs está associada a menor risco de hospitalizações por exacerbação.

Em estudos observacionais, o uso de BB foi consistentemente associado a melhor taxa de sobrevivência em doentes com EAM. De acordo com o estudo de Quint, J.K. et al. apontado por Malerba<sup>25</sup> os BBs, tanto os iniciados durante a hospitalização por EAM como os iniciados antes da admissão, foram associados com benefícios substanciais na sobrevivência.

Os achados de Gestel<sup>19</sup> demonstraram efeitos benéficos dos BBs em doentes com DPOC, que experienciaram recentemente EAM.

Segundo Foresi<sup>16</sup>, os principais benefícios convincentes foram documentados em doentes com EAM, ambos antes e depois do enfarte. Estudos aleatórios controlados mostraram que a mortalidade foi reduzida em aproximadamente 15-40%, em doentes com DPOC com coexistência de doença coronária.

Os resultados do estudo de Chen<sup>31</sup> foram concordantes com os de Albouaini<sup>5</sup>, mostrando que a prescrição de BBs está associada com a diminuição do risco de mortalidade, em doentes com

Estará a sub-utilização dos Beta-bloqueantes associada a aumento de mortalidade em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e que desenvolveram Enfarte Agudo do Miocárdio?

DPOC que não têm prescrição habitual de  $\beta$ -agonistas, sendo semelhante à dos doentes sem DPOC. Contudo, a diminuição do risco não se apresentou estatisticamente significativa. Não foi encontrada uma relação significativa entre BBs e a mortalidade em doentes com DPOC severa. (5,31) Os achados de Chen<sup>31</sup> apoiam as *guidelines* clínicas da AHA/ACC e as recomendações da American Medical Association, que referem que os BBs podem ser benéficos após EAM, para alguns doentes com contra-indicações pulmonares relativas.

Os benefícios dos BB, no grupo estudado por Egred<sup>30</sup>, surgiram como compensadores de potenciais riscos de efeitos secundários. No entanto, tem sido sugerido que a avaliação da terapia em doentes com DPOC requer uma classificação detalhada dos mesmos, de acordo com a severidade da doença pulmonar.

Tabela 3. Impacto de BB nos *outcomes* de saúde em doentes com DPOC (1)

Author	Type of study (sample size)	Study patients	Definition of COPD	CVD endpoint	Effect of $\beta$ -blockers ( <i>P</i> value)
Short <sup>72</sup>	Cohort (5977)	Patients with COPD	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% plus symptoms	Total mortality	22% reduction ( <i>P</i> < 0.05)
Rutten <sup>73</sup>	Cohort (2230)	Patients with COPD in general practice	Physician diagnosis plus FEV <sub>1</sub> /FVC < 70%	Total mortality	32% reduction ( <i>P</i> < 0.05)
van Gestel <sup>74</sup>	Cohort (3371)	Patients undergoing elective vascular surgery	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70%	Total mortality	27% reduction ( <i>P</i> < 0.05) with cardioselective (vs no $\beta$ -blockers)
Brooks <sup>75</sup>	Cohort (11,592)	Electronic database	Physician diagnosis	Total hospitalization	36% reduction ( <i>P</i> < 0.05) with cardioselective and 2% increase ( <i>P</i> > 0.05) with noncardioselective
Dransfield <sup>76</sup>	Cross-sectional (825)	Hospitalized COPD patients	ICD-9 codes 491.21 or 518.81	In-hospital mortality	71% reduction ( <i>P</i> < 0.05)
Au <sup>77</sup>	Cohort (1966)	Patients with COPD in VA medical centres	Physician diagnosis	Total mortality	43% reduction ( <i>P</i> < 0.05) vs calcium channel blockers
Chen <sup>78</sup>	Cohort (54,962)	Patients with history of acute MI	ICD-9 codes 490-494 and 496 or use of bronchodilators or steroids	Total mortality	14% reduction ( <i>P</i> < 0.05)

COPD,doença pulmonar obstrutiva crónica; CVD,doença cardiovascular; FVC,capacidade vital forçada; ICD-9,Classificação Internacional de doenças,Revisão Ninth; MI,enfarte agudo do miocárdio; FEV<sub>1</sub>, Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VA,administração de veteranos.

Estes achados não foram ratificados por Lee<sup>26</sup>, que concluiu que embora os BBs não afetem adversamente os *outcomes* pulmonares, não observou efeitos benéficos no desempenho cardíaco ou na mortalidade. Esta mesma publicação faz referência a dois estudos observacionais, o estudo REACH e o STEMI, que obtiveram resultados similares, mostrando não haver benefícios cardíacos e na mortalidade significativos com o uso de BBs.

Através da redução da demanda cardíaca de oxigénio, os BBs limitam a isquemia cardíaca e melhoram a sobrevivência. (19,25) Para além deste mecanismo, vários estudos têm encontrado uma associação entre a diminuição do FEV<sub>1</sub> e a mortalidade cardiovascular (10) podendo ser este um dos pontos de actuação dos beta-bloqueantes, uma vez que ambas as doenças têm este parâmetro reduzido. (29)

Egred<sup>30</sup>, afirmou que os BBs são bem tolerados por doentes com doenças cardíacas e DPOC concomitante, sem evidência de prejuízo dos sintomas respiratórios ou do FEV<sub>1</sub>.

Uma redução estatisticamente significativa no FEV<sub>1</sub> tem sido encontrada após 4 meses de tratamento com nebivolol, um beta-bloqueante seletivo, em doentes com DPOC moderada a severa (16). Esta conclusão foi corroborada por um estudo publicado por Loth, D.W. et al. ao qual Malerba<sup>25</sup> faz referência. Este, constatou que tanto os BBs selectivos quanto os não selectivos, estavam associados com a diminuição do FEV<sub>1</sub>. Dorow, P. et al. também citada por este autor, explorou os efeitos a longo prazo dos BBs, demonstrando que o FEV<sub>1</sub> diminuiu significativamente após 6 meses em aproximadamente 200mL.

O mesmo artigo de Malerba<sup>25</sup> contradiz estes achados referindo que em ensaios de curta duração, datados antes de 1980, que incluíam doentes com DPOC com obstrução reversível da via aérea, uma queda significativa de FEV<sub>1</sub> após tratamento com BB não foi observada.

Tabela 4. Controvérsias no uso de BB na DPOC (25)

Against	In favor
BBs can induce lowering of FEV <sub>1</sub>	Nonselective BBs can induce upregulation of beta-2 adrenoceptors in bronchial smooth muscle cells enhancing airway reversibility
BBs can precipitate bronchospasm	BBs can reduce mucus secretion and inflammation
BBs can increase bronchial hyperresponsiveness	BBs can reduce sympathetic hypertone in CVD comorbidities
BBs can increase bronchospasm during exacerbations	BBs can be protective in CVD comorbidities

BBs, beta-bloqueantes; COPD, doença pulmonar obstrutiva crónica; FEV<sub>1</sub>, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVD, doença cardiovascular.

Foresi<sup>16</sup> citando Baker, J.G. et al. ressalva que as alterações encontradas estavam dentro dos parâmetros na maioria dos doentes, e não foram associadas com mudanças no volume residual e aumento das exacerbações clínicas.

Alguns artigos também fazem menção à diferença que existe na administração de um beta-bloqueante selectivo ou não selectivo, sendo a opinião de quem o reporta a favor da prescrição preferencial dos selectivos.

Segundo os artigos utilizados na elaboração desta dissertação, os BBs cardioselectivos são em geral seguros e bem tolerados pelos doentes com DPOC e podem ser usados na abordagem das suas comorbilidades cardíacas. (1,22)

Estará a sub-utilização dos Beta-bloqueantes associada a aumento de mortalidade em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e que desenvolveram Enfarte Agudo do Miocárdio?

A broncoconstrição resulta do bloqueio dos recetores  $\beta_2$ , e como consequência os BBs não selectivos podem piorar a DPOC. Segundo Wellstien, A. et al, citado por Egred<sup>30</sup> BBs cardio-selectivos são 20 vezes mais efectivos no bloqueio de recetores  $\beta_1$  que  $\beta_2$ , com negligência de efeito nos  $\beta_2$  quando administrados em doses terapêuticas.

Os BBs cardio-selectivos causam provavelmente menos broncospasmo, (21) os BBs não selectivos diminuem a resposta dos beta-agonistas inalados, (16,26) podendo reduzir moderadamente a função pulmonar e a tolerância ao exercício, em comparação com os selectivos, pelo menos a curto prazo. (1)

Albouaini<sup>5</sup>, afirma que BBs cardio-selectivos são seguros em doentes com DPOC, que tenham indicação para a sua prescrição. Os BBs não seletivos devem ser evitados nos doentes em geral, excepto naqueles com insuficiência cardíaca que podem beneficiar do uso de carvedilol.

De acordo com Salpeter, S.S. et al., uma revisão de 22 casos clínicos, os BBs selectivos não determinaram mudanças significativas nos sintomas respiratórios ou nos parâmetros da espirometria, nos doentes com síndrome obstrutiva. (25)

## 4.2. Limitações

O facto de nos ensaios clínicos a prescrição de BBs ser maioritariamente dirigida a pessoas com melhor estado clínico, consequentemente com melhores *outcomes a priori*.

A heterogeneidade dos artigos seleccionados.

A possibilidade de haver viés no recrutamento de doentes.

A maioria dos artigos não classificou a DPOC nos seus diferentes níveis de severidade.

Grande parte dos estudos não tinham dados sobre os testes funcionais respiratórios.

Escassez de informação quanto a doses farmacológicas recomendadas.

## 5. Conclusão

Os profissionais de saúde, que cuidam de doentes com DPOC, devem estar cientes da relação que existe entre doença pulmonar e doença cardíaca isquémica e fazer um seguimento cuidadoso destes pacientes. (1)

Vários estudos apontam para melhores *outcomes* resultantes da administração de BBs, contudo estes resultados não são globais e mesmo aqueles que os defendem notam, que doentes com DPOC, aos quais foram prescritos BBs, eram mais jovens e tinham menos comorbilidades cardiovasculares e menos exacerbações. (21,22,26) Isto pode implicar que os BBs podem não conferir os mesmos benefícios cardíacos e de sobrevivência em adultos idosos com DPOC e DCV que são observados em adultos jovens. (26)

Esta conjectura é apoiada por Malerba<sup>25</sup>, que evidencia a possibilidade de haver viés no recrutamento, devendo esta ser tida em consideração, porque pacientes com doença pulmonar significativa são frequentemente excluídos. A baixa mortalidade entre os doentes que recebem BBs pode, portanto, simplesmente reflectir doença pulmonar menos severa.

De salientar que, embora não se possa retirar uma conclusão clara quanto aos benefícios dos BBs na mortalidade, nenhum estudo associou esta medicação a nenhum efeito adverso nos doentes aos quais foi administrada, nem existem contra-indicações absolutas à sua administração.

Se um doente com DPOC também apresenta alto risco para eventos cardíacos adversos, o médico pode optar por iniciar terapêutica beta-bloqueante, se acreditar que os benefícios da redução de mortalidade e re-enfarte se sobrepõe aos riscos associados ao broncospasmo. (5,31)

Embora se acredite que hoje em dia os médicos se sentem mais confortáveis em prescrever BBs a doentes com DPOC, não se pode fazer uma recomendação geral de que este grupo farmacológico pode ser prescrito a todos os pacientes com esta patologia. (5) Sugere-se que doentes com DPOC admitidos com condições cardíacas que requerem BBs tentem realizar esta terapêutica. (5,30) Uma abordagem segura, é iniciar um beta-bloqueante cardioselectivo em baixas doses e titular até uma dose tolerada pelo doente, durante a admissão hospitalar. (5,19,30,32)

Não se pode retirar nenhuma conclusão quanto ao efeito que os BBs possam ter ao nível do FEV<sub>1</sub>, pois os resultados apresentados pelos diferentes estudos não se apresentam congruentes entre si.

Estará a sub-utilização dos Beta-bloqueantes associada a aumento de mortalidade em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e que desenvolveram Enfarte Agudo do Miocárdio?

No que diz respeito à preferência na administração de BBs selectivos em detrimento dos não selectivos, nem todos os estudos trabalharam esta variável, no entanto aqueles que o fizeram demonstraram que os selectivos são mais seguros. Rabe, K.F. et al. recomenda que até que mais informação esteja disponível, BBs cardioselectivos devem ser preferencialmente usados em detrimento dos não selectivos em doentes com DPOC. (1)

## 6. Sugestões para estudos ou intervenções futuras

O aumento de conhecimento das interações entre DPOC e DCV pode gerar uma oportunidade para desenvolver terapias alvo direccionadas a estes doentes uma vez que, a natureza da inflamação parece ser a mesma. (1,6) Será importante desenhar estudos específicos para avaliar o papel dos BBs em doentes com DPOC, com condições CV. (25)

Pneumologistas e cardiologistas, devem desenvolver um protocolo detalhado e estandardizado, para pacientes com DPOC, baseado nos conhecimentos actuais e em estudos alargados da função pulmonar, para orientar e aumentar o uso seguro de  $\beta$ 1-bloqueantes selectivos, no dia-a-dia da prática clínica, o que pode reduzir significativamente a desconfiança dos clínicos na administração de BBs em pacientes com DPOC. (16) O protocolo deveria ser estabelecido a partir dos resultados de um estudo que teria como objectivos:

Encontrar a correlação entre os estádios de DPOC, de acordo com os critérios GOLD, os diferentes tipos de enfarte e risco de complicações cardiovasculares após EAM. Tendo em conta esta estratificação e de acordo com as evidências científicas, no que diz respeito aos BBs mais seguros, que de acordo com este trabalho se mostraram ser os BB selectivos, assim orientar para a terapêutica mais adequada em cada situação, tendo em conta as variantes supra-citadas.

Quantificação de dose mais adequada para cada situação.

Até que tal seja realizado, é importante referir que diversos autores concordam na abordagem “*start low and go slow*”. (16,21,25)

Ainda não está claro que agente específico se deve usar. É também importante referir que o uso de BBs nunca foi estudado em doentes com DPOC muito severa ( $FEV_1 < 30\%$  do valor basal ou  $FEV_1 < 50\%$  associado a insuficiência respiratória crónica), (16) contudo existem dados que apontam para a escolha de determinados agentes em detrimento de outros em situações específicas, como referido em seguida.

Bloqueantes  $\beta$ -1 cardioselectivos (ou bloqueantes  $\beta$ -1 não cardioselectivos com actividade  $\alpha$ -bloqueante) devem ser seleccionados. Bloqueantes  $\beta$ -1 com actividade simpaticomimetica intrínseca devem ser evitados, uma vez que podem reduzir a resposta aos  $\beta$ -2 agonistas. (16)

Em doentes com insuficiência cardíaca, a escolha fica limitada ao uso de metoprolol, bisoprolol e carvediolol. (25)

Estará a sub-utilização dos Beta-bloqueantes associada a aumento de mortalidade em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e que desenvolveram Enfarte Agudo do Miocárdio?

Os BBs cardioselectivos, metoprolol e bisoprolol, têm sido descritos como primeira linha para a prevenção e tratamento da doença arterial coronária (16).

O uso de nebivolol, um antagonista beta-adrenérgico de terceira geração, é apontado como uma excelente opção para doentes hipertensos com DPOC (25).

Os BBs cardioselectivos devem ser administrados nas doses mais baixas (bisoprolol 1,25mg/dia; nebivolol 1,25mg/dia) na DPOC leve-moderada por um período mínimo de 1 mês antes de subir a dose de forma gradual e cuidadosa para a dose alvo, causando um beta-bloqueio durante várias semanas para garantir a segurança do tratamento. (16)

Tabela 5. Diferentes Classes de BB e Fármacos Específicos (25)

	Clinical use	Properties
<b>Nonselective <math>\beta_1/\beta_2</math></b>		
Carvedilol	AH, CHF	$\alpha$ 1-blocking activity
Labetalol	AH, angina	ISA; $\alpha$ 1-blocking activity
Nadolol	AH, angina, arrhythmias, MI	Long acting
Propranolol	AH, angina, arrhythmias, MI	MSA
Sotalol	Arrhythmias	Inhibits the inward potassium ion channels of the myocardium (lengthens QT interval and decreases automaticity)
Timolol	Primarily used for glaucoma	Similar to propranolol
<b><math>\beta_1</math>-Selective</b>		
Acebutolol	AH, angina, arrhythmias	ISA
Atenolol	AH, angina, arrhythmias, MI	No ISA or MSA
Bisoprolol	AH, angina, arrhythmias	Prevent the release of rennin, no ISA or MSA
Esmolol	AH, arrhythmias	Ultra-short-acting, intra- or post-operative AH
Metoprolol	AH, angina, arrhythmias, MI, CHF	MSA
Nebivolol	AH, CHF	Relatively selective in most patients, vasodilatation (NO release)

AH, hipertensão arterial; CHF, insuficiência cardíaca congestiva; ISA, actividade simpaticomimética intrínseca; MI, EAM; MSA, actividade estabilizadora de membrana; NO, óxido nítrico.

Estudos futuros que estudem a associação entre DPOC e DCV devem usar fontes que contenham informação fidedigna acerca do *status* tabágico. (10)

Dada a percentagem pouco considerável de estudos que procuraram responder de forma eficaz à dúvida entre BBs selectivos e não selectivos, seria pertinente que mais trabalhos fossem desenvolvidos neste sentido.

## 7. Reflexão Final

Intervenções de cessação tabágica devem ser instituídas em todos os doentes, uma vez que a cessação, de uma forma dose-dependente, atenua a expressão sistémica de PCR, fibrinogénio, leucócitos em circulação e diminui rapidamente o risco de DCV, reduzindo também a taxa de agravamento da DPOC. A redução da exposição passiva ao fumo do tabaco também é importante na melhoria dos *outcomes* em saúde. Pell e seus colaboradores mostraram que a proibição do fumo de tabaco nos espaços públicos diminuiu as taxas de hospitalização por DCV em 21% entre os não fumadores e 20% entre os ex-fumadores. (1)

Embora este trabalho tenha sido desenvolvido numa perspectiva unidireccional, é importante salientar que doentes com DPOC, também usam medicação que estimula o sistema cardiovascular, como por exemplo os beta-agonistas. Esta medicação pode contribuir para o aumento da frequência cardíaca e da pressão sanguínea, o que pode instigar um episódio isquémico de doença cardíaca. (18) No entanto, importa salientar que deve imperar o bom senso do prescritor, a hipoxia resultante da ausência de tratamento pode, da mesma forma, resultar nas complicações cardiovasculares supracitadas.

Em última análise, apenas a mudança de preconceito irá resolver o dilema da utilização sub-ótima de BBs na DPOC. (16)

Espero que este estudo, em conjunto com outras publicações deste âmbito, tenha contribuído para consciencializar os profissionais de saúde para a temática, para que se encontrem mais atentos ao facto de que doentes com DPOC terão maior propensão para desenvolver EAM e vice-versa, alertando para a abordagem terapêutica que, embora possa parecer antagónica, por vezes os benefícios que dela advêm se sobrepõem aos riscos.

*“Quando algo termina, surge sempre um silêncio estranho:  
tanto no mundo, como no coração do homem.”*

*Sándor Marái*

Estará a sub-utilização dos Beta-bloqueantes associada a aumento de mortalidade em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e que desenvolveram Enfarte Agudo do Miocárdio?

Texto redigido ao abrigo do antigo acordo ortográfico.

## 8. Bibliografia

1. Man SFP, Van Eeden S, Sin DD. Vascular Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Inflammation and Other Mediators. *Can J Cardiol* [Internet]. 2012;28(6):653-61. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52162121%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2012.06.013>
2. Man SFP, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61:849-54.
3. Sode BF, Dahl M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A Danish Nationwide Study of 7.4 million individuals. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2365-75.
4. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:337-49.
5. 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*. 2007;2(4):535-40.
6. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: Systematic literature review. *Chest*. 2013;144(4):1163-78.
7. Curkendall S, DeLuise C, Jones J, Lanes S, Stang M, Goehring EJ, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16:63-70.
8. Brekke PH, Omland T, Holmedal SH, Smith P, Søyseth V. Determinants of cardiac troponin T elevation in COPD exacerbation - a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2009;9:35.
9. Názara Otero CA, Balóira Villar A. El continuo de la EPOC y riesgo cardiovascular: una hipótesis global de la enfermedades. *Clín investig Arter (Ed impr)*. 2016;27(3):144-7.
10. Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L, Quint JK. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2015;5(9):e007824. doi:10.1136/bmjopen-2015-007824. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/5/9/e007824.short>
11. Mills NL, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism

- for increased cardiovascular risk. *Thorax* [Internet]. 2008;63(4):306-11. Available from:  
<http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.2007.083493>
12. Lahousse L, Niemeijer MN, Van Den Berg ME, Rijnbeek PR, Joos GF, Hofman A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1754-61.
  13. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(4):253-60.
  14. Rodriguez LAG, Wallander M-A, Martin-Merino E, Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: a UK primary care study. *Respir Med* [Internet]. 2010;104(11):1691-9. Available from:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med5&AN=20483577>  
<http://oxfordsofx.hosted.exlibrisgroup.com/oxford?sid=OVID:medline&id=pmid:20483577&id=doi:10.1016%2Fj.rmed.2010.04.018&issn=0954-6111&isbn=&volume=104&issue=11&spage=169>
  15. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, Pearce N, Hemingway H, Wedzicha J, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* [Internet]. 2015;101(14):1103-10. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4516011&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  16. Foresi A, Caviglioli G, Signorelli G, Pozzoni MB, Olivieri D. Is the use of ??-blockers in COPD still an unresolved dilemma? *Respiration*. 2010;80(3):177-87.
  17. Andell P, Koul S, Martinsson A, Sundström J, Jernberg T, Smith JG, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Hear* [Internet]. 2014;1(1):e000002. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4189340&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  18. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128(4):2068-75.
  19. van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Welten GM, Schouten O, Witteveen HJ, et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):695-700.

20. Dziejewicz A, Siudak Z, Rakowski T, Brzezinski M, Zdzenicka J, Mielecki W, et al. Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and in-hospital management and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Kardiol Pol*. 2010;68(3):294-301.
21. Quint JK, Herrett E, Bhaskaran K, Timmis A, Hemingway H, Wedzicha JA, et al. Effect of beta blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *Bmj* [Internet]. 2013;347(November):f6650. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270505>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898388/pdf/bmj.f6650.pdf>
22. Andell P, Erlinge D, Smith JG, Sundström J, Lindahl B, James S, et al. B-Blocker Use and Mortality in COPD Patients After Myocardial Infarction: A Swedish Nationwide Observational Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2015;4(4):1-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25854796>
23. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):982-8.
24. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091-7.
25. Malerba M, Montuschi P, Radaeli A, Pirisi M. Role of beta-blockers in patients with COPD: Current perspective. *Drug Discov Today* [Internet]. 2015;20(1):129-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2014.09.005>
26. Lee DSH, Markwardt S, McAvay GJ, Gross CP, Goeres LM, Han L, et al. Effect of B-Blockers on Cardiac and Pulmonary Events and Death in Older Adults With Cardiovascular Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Care* [Internet]. 2014;52 Suppl 3(3):S45-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24561758>
27. Stefan MS, Bannuru RR, Lessard D, Gore JM, Lindenauer PK, Goldberg RJ. The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: A 10-year retrospective observational study. *Chest*. 2012;141(6):1441-8.
28. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, Solomon SD, Kober L, Velazquez EJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: Analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail*. 2009;11(3):292-8.
29. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J*.

2012;39(5):1097-103.

30. Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 98, QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians. 2005. p. 493-7.
31. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2001;37(7):1950-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11401137>
32. Ashrafian H, Violaris AG. Beta-blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma or COPD: the pro viewpoint. Prim Care Respir J [Internet]. 2005;14(5):236-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16701736>