

Síndrome da apnéia obstrutiva do sono, hipertensão e inflamação

Obstructive sleep apnea, hypertension and inflammation

Luciano F. Drager¹

INTRODUÇÃO

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) é parte de um espectro de distúrbios respiratórios relacionados ao sono, que incluem o ronco, a resistência aumentada de vias aéreas superiores (aumento do esforço respiratório), as hipopnéias e a apnéia obstrutiva do sono propriamente dita. Caracteriza-se pela obstrução completa ou parcial das vias aéreas superiores durante o sono. Apresenta-se como uma obstrução funcional e de caráter recorrente das vias aéreas superiores, resultando em períodos de pausas respiratórias por pelo menos 10 segundos (apnéias), redução transitória e incompleta do fluxo de ar em pelo menos 50% do fluxo aéreo basal (hipopnéias), dessaturação de oxiemoglobina, despertares freqüentes e sonolência diurna.

Estudos epidemiológicos mostram que a prevalência de SAOS, na população geral, é de 4% em homens e 2% em mulheres. E, embora a prevalência seja muito maior na população de pacientes com doenças cardiovasculares, a enfermidade ainda é freqüentemente subdiagnosticada e negligenciada pelos médicos. Este é um importante ponto, uma vez que, como veremos adiante, a SAOS contribui de forma independente para o aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares.

Observações clínicas têm persistentemente demonstrado freqüência maior da presença de doenças cardiovasculares em pacientes com SAOS do que a constatada na população geral. As apnéias obstrutivas desencadeiam uma série de respostas mecânicas, hemodinâmicas, químicas, neurais e inflamatórias com conseqüências cardiovasculares significativas. Vale lembrar que as conseqüências dos eventos respiratórios noturnos não se limitam apenas ao período do sono, já que freqüentemente observamos persistência de muitas alterações durante o período de vigília. Neste texto destacaremos dois importantes fatores que estão independentemente associados com a SAOS e diretamente ligados com a ocorrência de eventos cardiovasculares: a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a inflamação.

SÍNDROME DE APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO E
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Apesar de muita relutância inicial, já há dados suficientes para considerar a SAOS como causa secundária de HAS, tendo sido

recentemente incluída na última publicação do *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. Estima-se que entre 35% e 50% dos pacientes hipertensos tenham SAOS. Entretanto, isso não significa necessariamente que a HAS em pacientes com SAOS seja secundária, pois pode haver sobreposição da ocorrência da SAOS em paciente previamente hipertenso.

A associação da SAOS com a HAS inicialmente foi constatada por estudos epidemiológicos, inicialmente com desenho do tipo caso-controle e, posteriormente, com a realização de coortes prospectivas com seguimento prolongado dos pacientes com SAOS. Em um desses estudos, 709 indivíduos que trabalhavam na Universidade de Wisconsin responderam a um questionário sobre hábitos de vida e história médica, além da aferição da pressão arterial, do peso, da altura e do estudo polissonográfico (considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da SAOS). Realizou-se análise multivariada com ajuste para outros fatores de risco para doença cardiovascular como tabagismo, obesidade, alcoolismo e pressão arterial presente no início do estudo. Após seguimento de quatro anos, detectou-se aumento de três vezes do risco de ocorrência de HAS. Além disso, os autores observaram uma relação dose-resposta entre o índice apnéia-hipopnéia (medida da gravidade da SAOS) e o risco de aparecimento da HAS. Quanto maior este índice, maior a chance de o indivíduo desenvolver HAS. Outras coortes que se seguiram mostraram resultados semelhantes aos descritos.

Pacientes com SAOS apresentam repetitivos aumentos da pressão arterial associados aos episódios de apnéia e freqüentemente são considerados *non-dippers* em decorrência de não haver queda apropriada da pressão arterial durante a noite. O que contribui para o aumento do risco cardiovascular desses pacientes. Além disso, é grande a porcentagem de indivíduos com SAOS que apresentam HAS refratária, a despeito do uso de muitas drogas anti-hipertensivas.

O surgimento dessas relações se deve, em grande parte, ao fato de a SAOS servir como modelo de ativação simpática persistente, por estímulo de quimiorreceptores centrais e periféricos em decorrência da hipóxia intermitente, uma característica

marcante da SAOS. Como conseqüência, podem ocorrer diminuição na sensibilidade dos barorreceptores, hiper-responsividade vascular, disfunção endotelial e alteração no metabolismo do sal e da água, que, em última análise, contribuem para a elevação da pressão arterial.

A despeito dessas evidências que corroboravam um possível papel da SAOS na HAS, restava saber se o tratamento da SAOS poderia gerar algum benefício para o comportamento da pressão arterial. Em um desses estudos, Becker *et al.* randomizaram 60 pacientes com SAOS moderada e grave para receberem a pressão contínua positiva de vias aéreas (conhecida como CPAP) com pressões efetivas ou o CPAP subterapêutico (com pressão ineficaz para corrigir a obstrução das vias aéreas durante o sono). Observou-se que a pressão arterial média reduziu-se tanto no período diurno quanto no noturno em cerca de 10 mmHg com o tratamento efetivo do CPAP, fato este não observado no grupo CPAP subterapêutico ($p = 0,01$). Apesar de este valor aparentemente não parecer significativo, uma queda de cerca de 10 mmHg na pressão arterial média corresponde a uma redução de riscos de eventos coronarianos em 37% e de acidente vascular cerebral em 56%. Dados semelhantes foram obtidos em outros estudos.

Dessa forma, conclui-se que a relação entre SAOS e HAS é relativamente bem estudada e sugere uma relação de causa-efeito. A identificação de SAOS em pacientes hipertensos pode ser útil, uma vez que o tratamento traz benefícios não só no controle pressórico, mas também na diminuição do número de medicamentos necessários para a obtenção desse controle.

SÍNDROME DE APNÉIA OBSTRUTIVA E INFLAMAÇÃO

Sabe-se hoje que muitos fenômenos associados com a progressão das doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, são mediados por processos inflamatórios. A doença arterial coronariana é um processo que envolve múltiplos mecanismos, e a inflamação crônica desempenha papel de destaque. Vários fatores, como a HAS, o consumo excessivo de gorduras e o tabagismo, podem levar à formação e à progressão da aterosclerose por desencadeamento de fenômenos inflamatórios.

É interessante notar que muitos pacientes que apresentam eventos isquêmicos coronarianos e cerebrovasculares apresentam níveis de colesterol normais ou próximos do desejado, porém com marcadores inflamatórios elevados. Isso significa que os níveis absolutos de lipídeos não são marcadores sensíveis do real risco cardiovascular e a utilização de marcadores inflamatórios poderia aumentar esta sensibilidade. Nesse sentido, a proteína C reativa (PCR) é um marcador de fase aguda que se eleva especialmente em processos inflamatórios e infecciosos. Discretos aumentos da PCR constituem um fator de risco cardiovascular independente de outros já conhecidos, como os próprios níveis de colesterol total e frações e apolipoproteína B-100, entre outros.

Estudos recentes mostraram que a SAOS também está associada com o aumento de marcadores inflamatórios, tais como a PCR ultra-sensível e as interleucinas. Esse aumento correlacionou-se de forma direta com a gravidade da SAOS, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares. Tais achados podem contribuir para a presença de sinais precoces de aterosclerose que já foram verificados em pacientes com SAOS, como, por exemplo, o aumento da rigidez arterial e da espessura da camada íntima média das artérias. De forma interessante, o tratamento com o CPAP promove diminuição desses marcadores para níveis próximos aos normais, sugerindo que o CPAP poderia contribuir para a redução dos efeitos do aumento da inflamação e, conseqüentemente, colaborar para o retardo na progressão da aterosclerose. Entretanto, apesar das evidências clínicas, não se sabem os mecanismos precisos pelos quais a SAOS poderia desencadear fenômenos inflamatórios, que, em última instância, contribuiriam para a ocorrência das doenças cardiovasculares.

CONCLUSÕES

A SAOS é uma condição clínica freqüente, porém ainda subdiagnosticada, com direta repercussão sobre o sistema cardiovascular. Muitos dos fatores envolvidos para o aumento desse risco se devem à maior ocorrência da HAS e de fenômenos inflamatórios que podem atuar isolada ou sinergicamente para o aumento da incidência das doenças cardiovasculares. A intensificação do reconhecimento e do tratamento da SAOS é uma estratégia que tem impacto direto na saúde pública, uma vez que pode contribuir, não só para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, como também para a redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
2. Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, *et al.* Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial. *Lancet* 2001;359:204-10.
3. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, *et al.* Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
4. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, *et al.* Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105(21):2462-4.
5. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(5):613-8.
6. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, *et al.* Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(5):625-30.
7. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, *et al.* Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107(8):1129-34.
8. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365(9464):1046-53.