

# Conceitos básicos sobre síndrome da apneia obstrutiva do sono

## Basic concepts about obstructive sleep apnea

Geruza Alves da Silva<sup>1</sup>, Heidi Hauelsen Sander<sup>2</sup>, Alan Luiz Eckeli<sup>3</sup>, Regina Maria França Fernandes<sup>4</sup>, Eduardo Barbosa Coelho<sup>5</sup>, Fernando Nobre<sup>6</sup>

### RESUMO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio muito frequente da respiração no sono, de etiologia ainda desconhecida. Fatores anatomoestruturais e neuromusculares que constroem a faringe são essenciais para o desenvolvimento de apneias obstrutivas do sono. Os efeitos da oclusão intermitente das vias aéreas superiores incluem esforços inspiratórios ineficazes, pausas ventilatórias, altas pressões negativas intratorácicas, alterações dos gases arteriais e estimulação de quimiorreceptores e barorreceptores, todos levando a despertares frequentes, aumento da atividade nervosa simpática muscular e resposta cardiovascular adversa. Esses despertares prejudicam a arquitetura do sono e causam hipersonolência diurna e diversos sintomas cognitivos. A hipoxia e a hipercalemia alveolar e arterial crônicas podem também levar à hipertensão vascular pulmonar com repercussões em ambos os ventrículos. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de AOS são: obesidade, sexo masculino e envelhecimento. Os efeitos a longo prazo se fazem principalmente no sistema cardiovascular.

### PALAVRAS-CHAVE

AOS, SAOS, sonolência excessiva diurna.

### ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disorder of upper airway during sleep of unknown cause. Structural anatomic and neuromuscular factors that constrict the pharynx and its lumen are crucial to the development of OSA. The effects of intermittent upper airway obstruction include ineffective inspiratory effort, ventilatory pauses, increased negative intrathoracic pressure, altered arterial blood gases and stimulation of chemoreceptors and baroreceptors, all leading to frequent arousals, increased sympathetic nerve activity to muscle and cardiovascular adverse behavior. These arousals disturb sleep architecture and cause day time hypersomnolence and several cognitive symptoms. Chronic intermittent alveolar and systemic arterial hypoxia-hypercalemia can also cause pulmonary hypertension, which may affect both the right and left ventricles. Obesity, male gender and aging represent major risk factors. Long-term effects are mainly on cardiovascular system.

### KEYWORDS

OSA, OSAS, excessive day time sleepness.

Recebido: 16/2/2009 Aceito: 17/4/2009

1 Médica pneumologista, professora-associada da disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

2 Médica neurologista, médica-assistente da Seção de Neurofisiologia Clínica do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, mestre em Neurologia pela mesma instituição, especialista em Polissonografia pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica e especialista em Medicina do Sono pela Associação Brasileira de Medicina do Sono.

3 Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia, especialista em Medicina do Sono pela Associação Brasileira de Sono, médico-assistente da Seção de Neurofisiologia Clínica do HC-FMRP-USP.

4 Médica neurologista, professora doutora da disciplina de Neurologia da FMRP-USP.

5 Professor doutor da disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP, coordenador da Unidade de Pesquisa Clínica do HC-FMRP-USP e coordenador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pela mesma instituição.

6 Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP), coordenador da Unidade de Hipertensão – Divisão de Cardiologia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, presidente da Sociedade Brasileira de Hipertensão, Fellow da American College of Cardiology e European Society of Cardiology.

Endereço para correspondência: Geruza Alves da Silva, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Pneumologia, FMRP-USP, Av. dos Bandeirantes, 3.900, Campus Universitário, Bairro Monte Alegre – 14049-900 – Ribeirão Preto, SP. E-mail: gadsilva@fmrp.usp.br

## CONCEITOS

### APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio muito frequente da respiração no sono, de etiologia ainda desconhecida. Sua característica principal é a ocorrência de esforços inspiratórios ineficazes, decorrentes de oclusão dinâmica e repetitiva da faringe durante o sono, que resulta em pausas respiratórias de 10 segundos ou mais, acompanhadas ou não de dessaturação de oxigênio<sup>1</sup>. A apneia obstrutiva é a situação mais grave de um espectro de distúrbios obstrutivos das vias aéreas no sono que fragmentam o sono, deterioram a qualidade de vida, aumentam o risco de acidentes automobilísticos e predisõem ao desenvolvimento de hipertensão arterial e de resistência à insulina e ao aumento do risco cardiovascular<sup>2,3</sup>.

### SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) se caracteriza pela presença de sintomas diurnos produzidos por cinco ou mais eventos obstrutivos do tipo apneia e hipopneia por hora de sono (IAH  $\geq$  5/h), diagnosticados por polissonografia ou pela presença do índice de apneia + hipopneia maior ou igual a 15 eventos por hora<sup>1</sup>. Sintomas como hipersonolência diurna, cansaço, indisposição, falta de atenção, redução da memória, depressão, diminuição dos reflexos e sensação de perda da capacidade de organização são queixas comuns que devem servir de alerta para o possível diagnóstico de apneias obstrutivas, quando associadas a queixas relativas ao sono noturno. O sono do apneico pode ser muito rico em detalhes observáveis pelos familiares ou pelo companheiro de quarto. Pausas na respiração, ronco, engasgo, gemidos expiratórios (catatrenia), inquietação no leito, períodos curtos de hiperpneia ruidosa e relaxamento da mandíbula, por exemplo, são relatos comuns. O próprio paciente também pode queixar-se de cefaleia matinal, nictúria, despertar com a boca seca e dor na garganta.

O conhecimento atual nos orienta a ficar cada vez mais atentos ao diagnóstico de SAOS em condições de anormalidades cardiovasculares do tipo insuficiência cardíaca refratária, hipertensão arterial resistente, angina noturna e arritmias noturnas, principalmente.

## ASPECTOS DA FISIOPATOLOGIA DA APNEIA OBSTRUTIVA

A oclusão faringiana própria da AOS é o resultado de um desequilíbrio de forças entre as pressões positivas de estruturas perifaringeas e intrafaringeas, a pressão negativa inspiratória do interior das vias aéreas e a complacência das paredes musculares da faringe<sup>4</sup>. A complacência faríngea é expressa pela mudança de dimensões da secção transversa desse órgão por unidade de pressão e caracteristicamente se encontra aumentada nos

portadores de SAOS, contribuindo para a colapsabilidade das paredes musculares no estado de sono<sup>5,6</sup>. A relação adequada entre estruturas moles perifaringeas e as estruturas ósseas de contenção da faringe, bem como o bom funcionamento neuromuscular dos músculos faríngeos, determina a estabilidade necessária para a manutenção da permeabilidade desse tubo muscular durante o sono<sup>7-9</sup>. O balanço perfeito entre a carga mecânica faringiana e o controle dinâmico neuromuscular que existe nos normais costuma, então, estar alterado na SAOS, por diversos fatores que envolvem forma da orofaringe, condições e volume das partes moles circunjacentes, configuração craniofacial e baixo posicionamento do osso hioide, atividade neuromuscular, instabilidade do controle respiratório, efeito fisiológico do sono sobre as vias aéreas superiores, aumento da adesividade das paredes opostas da faringe, além de outros mecanismos ainda não completamente elucidados<sup>7-14</sup>.

## FATORES PREDISPOENTES

Os mais potentes fatores capazes de desencadear a SAOS são a obesidade (particularmente a adiposidade central), o sexo masculino e a idade avançada<sup>15</sup>. O grau de obesidade guarda relação direta com a prevalência de apneias obstrutivas. Nos indivíduos com sobrepeso a prevalência da SAOS chega a 30% a 40%<sup>16</sup>, enquanto naqueles com índice de massa corporal (IMC) acima de 40 kg/m<sup>2</sup> a prevalência alcança mais de 90%<sup>17</sup>. A obesidade aumenta a colapsabilidade faríngea tanto pelo efeito mecânico dos tecidos moles do pescoço sobre a faringe e da redução do volume pulmonar que acontece nesses pacientes quanto por deterioração do controle neuromuscular, vinculado à ação de adipocinas<sup>18-20</sup>. Nesse grupo de indivíduos as diferenças na distribuição e na atividade metabólica do tecido adiposo podem modificar os componentes mecânico e neural da colapsabilidade faríngea, favorecendo a ocorrência de apneias obstrutivas<sup>21</sup>.

A prevalência de obesidade entre os portadores de SAOS também é alta. Diversos mecanismos ligados à privação de sono e à descontinuidade do metabolismo parecem agravar o estado de obesidade dos pacientes com SAOS, por meio da resistência à leptina e do aumento dos níveis de grelina, promovendo aumento do apetite e da ingestão calórica, e por intermédio da resistência à insulina, levando ao diabetes<sup>22,23</sup>.

Com o aumento progressivo da obesidade, a AOS pode contribuir para a instalação, nesses pacientes, de hipoventilação alveolar, mesmo diurna, desenvolvimento de hipertensão vascular pulmonar, cor pulmonale e insuficiência respiratória aguda<sup>24</sup>.

A distribuição central da gordura responde também pela maior predominância do sexo masculino no desenvolvimento de SAOS, enquanto a adiposidade periférica e a ausência do

hormônio testosterona, possivelmente, protegem as mulheres contra as apneias obstrutivas<sup>25,26</sup>.

Já o envelhecimento contribui para o aumento da prevalência da SAOS por meio do papel no aumento progressivo da complacência das vias aéreas superiores, com consequente aumento da predisposição ao colapso<sup>27</sup>.

#### EVENTOS FISIOPATOLÓGICOS ENVOLVIDOS EM UM EPISÓDIO DE APNEIA OBSTRUTIVA

As apneias obstrutivas produzem repercussões agudas e repercussões a longo prazo. Cada evento de apneia obstrutiva do sono representa pelo menos 10 segundos de asfixia mecânica, que, em termos de angústia, podem ser comparados à primeira respiração do ser humano ao nascer, exceto pela fantástica desvantagem de se repetir incontavelmente durante a vida. Classicamente, os eventos de apneia obstrutiva acarretam alterações fisiopatológicas transitórias, porém repetidas durante uma noite de sono, por muitos anos. Algumas dessas alterações são registradas rotineiramente na polissonografia hospitalar visando ao diagnóstico da SAOS, enquanto outras são conhecidas a partir de estudos que analisaram registros polissonográficos associados a dados hemodinâmicos obtidos por métodos específicos<sup>28-32</sup>. As alterações são do tipo:

- a) dessaturação progressiva da oxiemoglobina;
- b) bradicardia inicial;
- c) restauração subsequente da frequência cardíaca;
- d) aumento do retorno venoso ao ventrículo direito;
- e) diminuição do volume sistólico;
- f) aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo;
- g) diminuição da pré-carga do ventrículo esquerdo; e
- h) aumento exagerado da pressão negativa intratorácica.

Toda uma sequência de interações nas atividades simpática e parassimpática e de quimiorreceptores e barorreceptores em resposta às condições de dessaturação de oxigênio, ausência de insuflação pulmonar e grandes pressões negativas intratorácicas responde por um comportamento caótico da frequência cardíaca, mediado pelo desarranjo hemodinâmico temporário que ocorre na apneia obstrutiva<sup>33-36</sup>. A participação de tantos mecanismos dá margem a comportamentos distintos da resposta cronotrópica, de onde provém certa diversidade intra e interindividual no comportamento da frequência cardíaca.

#### EVENTOS FISIOPATOLÓGICOS AO FINAL DE UM EPISÓDIO DE APNEIA OBSTRUTIVA

O término de um evento de apneia obstrutiva é proporcionado pela reabertura das vias aéreas superiores (faringe) em resposta ao esforço muscular respiratório. Os estímulos centrais ativados pela ação da hipoxia, hipercapnia e acidose sobre os quimiorreceptores, bem como a atividade reflexa dos músculos

à pressão negativa intraluminal das vias aéreas, se associam a outra gama de alterações transitórias como:

- a) despertar súbito ou ativação subcortical;
- b) hiperventilação com reoxigenação (em grande parte dos apneicos, mas não em todos os apneicos graves);
- c) elevação súbita da pressão arterial sistêmica; e
- d) elevação da frequência cardíaca com consequente aumento da demanda de oxigênio pelo músculo cardíaco.

Visto que a SAOS é um distúrbio que se estabelece a longo prazo, a repetição dos eventos obstrutivos inúmeras vezes durante a noite, por vários anos, resulta em agravamento das alterações inerentes à predisposição ao colapso das vias aéreas, que tendem a agravar e perpetuar as apneias, bem como as repercussões fisiopatológicas da síndrome.

#### EFEITOS FISIOPATOLÓGICOS CRÔNICOS DAS APNEIAS OBSTRUTIVAS

A SAOS subverte o equilíbrio que existe entre o sono e o sistema cardiovascular. Uma vez que a maior parte do tempo total de sono fisiológico é ocupada pela fase não (*rapid eye movement* – movimento rápido dos olhos), o sistema cardiovascular fica a maior parte do tempo de sono sob ação do sistema nervoso parassimpático, o que assegura redução da pressão arterial, da frequência cardíaca e do débito cardíaco, em relação ao estado de vigília. Tal situação se acentua paulatinamente à medida que o sono progride do estágio inicial 1 até o sono profundo (de ondas lentas)<sup>37</sup>. Na fase REM salientam-se a atividade simpática, em detrimento da parassimpática, o que confere grande suscetibilidade à pressão arterial e à frequência cardíaca, e o aumento do tônus simpático muscular em graus similares aos da vigília relaxada. Foi devidamente documentado<sup>37,38</sup> que, nos portadores de AOSs, a atividade nervosa simpática muscular passa a predominar em todos os estágios do sono, relacionada aos eventos de apneia, acentuando-se ainda mais durante o sono REM. Daí resultam alterações cardiovasculares associadas ao sono que repercutem nesse sistema com elevação da frequência cardíaca basal, do débito cardíaco e da pressão arterial, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca e aumento da variabilidade da pressão arterial durante o sono, estendendo-se para a vigília diurna, o que se explica pela demora na dissipação da excitação simpática. A dessaturação intermitente que acompanha as apneias obstrutivas é o mais provável fator causal da hiperatividade simpática que existe na SAOS, atuando por meio de hiperexcitação dos quimiorreceptores<sup>39,40</sup>.

A hipoxia intermitente pode ainda ser responsável por outros transtornos significativos que podem atingir as funções cardiovascular e cerebrovascular, como a geração de radicais livres e o possível papel na liberação de endotelina-1, potente vasoconstritor cuja ação se estende além do tempo de sono<sup>41</sup>.

### ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO

Os pacientes com SAOS grave exibem também, com frequência, alterações da coagulação que estão classicamente vinculadas à predisposição para distúrbios cardiovasculares:

- aumento da agregabilidade plaquetária no período noturno tem sido identificado nos portadores de SAOS, associado a níveis noturnos elevados de catecolaminas<sup>42,43</sup>;
- elevação dos níveis noturnos de fibrinogênio<sup>44</sup>;
- aumento do hematócrito e da viscosidade sanguínea são comumente associados à dessaturação noturna que acompanha grande parte dos pacientes com apneias obstrutivas<sup>45</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA

A SAOS é considerada um problema de saúde pública potencialmente tratável e, em virtude de suas consequências, vem ganhando progressiva atenção da comunidade médica.

A prevalência da SAOS varia de 0,8% a 24%<sup>46-50</sup> na população geral, sendo comparável a outras doenças crônicas como doença arterial periférica<sup>51</sup>, epilepsia<sup>52</sup> e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)<sup>53</sup>.

Na análise por sexo os estudos demonstram maior frequência de SAOS entre os homens do que em mulheres, em uma proporção de 2:1. A menopausa aumenta a chance de desenvolver SAOS<sup>54</sup>, mas o efeito da reposição hormonal é controverso.

A prevalência de SAOS é diferente entre os diversos grupos étnicos. Os aspectos mais chamativos verificam-se nos afro-americanos. Um estudo demonstrou que os afro-americanos jovens apresentam maior probabilidade de possuir SAOS, diagnosticada por polissonografia domiciliar, quando comparados com caucasianos<sup>55</sup>. Outra pesquisa revelou que os

afro-americanos apresentaram uma chance 2,5 vezes maior de possuir SAOS grave quando comparados com brancos, mesmo após ajuste para o IMC, sexo e idade<sup>56</sup>.

Os estudos deixam realçar que as diferenças de prevalência decorrentes de faixa etária, sexo, etnia e peso corporal somam-se também às diferenças metodológicas quanto à obtenção do diagnóstico de SAOS (polissonografia laboratorial, domiciliar, monitorização cardiorrespiratória e oximetria noturna). A tecnologia empregada para a quantificação do fluxo nasal também é bastante variável nos diversos métodos. Os estudos que utilizam termístores ou termopares, menos sensíveis, provavelmente subestimam o número de eventos respiratórios durante o sono quando comparados com estudos que utilizam transdutores de cânulas de pressão, mais sensíveis. Além disso, a definição de SAOS empregada também difere entre os estudos. A tabela 1, a seguir, mostra os resultados de prevalência obtidos por diversos estudos.

### SAOS E RISCO CARDIOVASCULAR

O sono normal é o período de restauração para o sistema cardiovascular, essencialmente porque o homem passa a maior parte do seu tempo de sono em NREM, com predomínio do tônus parassimpático e menor frequência cardíaca e pressão arterial e estabilidade elétrica.

A posição assumida, na maioria das vezes, para dormir auxilia o retorno venoso para as câmaras cardíacas direitas e a pressão de enchimento cardíaco, porém também aumenta o edema nas vias aéreas superiores<sup>57</sup>.

Desde a descrição inicial da SAOS, Guilleminault *et al.*<sup>58</sup> propuseram a relação entre síndrome e aumento do risco cardiovascular. Nas últimas décadas vêm se acumulando evidências da associação também com arritmias cardíacas, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e síndrome metabólica.

**Tabela 1.** Prevalência da síndrome da apneia obstrutiva do sono

País, ano	Idade (anos)	n	Método	Critério para SAOS	Prevalência (%)	
					Homens	Mulheres
Estados Unidos, 1993 <sup>46</sup>	30-60	602	PSG laboratorial	IAH $\geq$ 5 + SED	4	2
				IAH $\geq$ 5	24	9
Espanha, 1997 <sup>47</sup>	$\geq$ 18	1,360	Oximetria domiciliar noturna	> 10 dessaturações/hora	2,2	0,8
Estados Unidos, 1998 <sup>48</sup>	20-100	4,364	PSG laboratorial	IAH $\geq$ 10 + sintomas diurnos	20-44 anos: 1,2	
					45-64 anos: 4,7	
					65-100 anos: 1,7	
Espanha, 2001 <sup>49</sup>	30-70	2,158	PSG laboratorial	IAH $\geq$ 10 + sintomas diurnos	3,4	3
Índia, 2009 <sup>50</sup>	30-65	2,860	PSG laboratorial	IAH $\geq$ 5 + SED	13,5	5,5
				IAH $\geq$ 5	4	1,5



O estudo de coorte de Wisconsin<sup>59</sup> é o mais longo estudo populacional realizado até o momento sobre o impacto da SAOS na população. Nele foram acompanhados por 18 anos 1.522 indivíduos adultos, de ambos os sexos, que, ao ingressarem no estudo, tinham idade de 30 a 60 anos. Todos realizaram polissonografia para diagnóstico de SAOS e avaliação clínica geral. Ocorreram 80 óbitos no período de seguimento, sendo 25 (31%) por doença cardiovascular ou AVC. O risco relativo ajustado de mortalidade cardiovascular entre os portadores de SAOS não tratada foi de 5.2. Esse risco não teve correlação com a presença de sonolência excessiva diurna.

#### ARRITMIAS CARDÍACAS

Já em 1983, Guillemineault *et al.*<sup>60</sup> realizaram o primeiro estudo relacionando SAOS às arritmias e aos distúrbios de condução. Em um grupo de 400 pacientes portadores de SAOS, avaliaram o *holter* eletrocardiográfico de 24 horas e o registro simultâneo da PSG noturna. Desses pacientes, 193 (48%) apresentavam as seguintes arritmias cardíacas no período de registro: taquicardia ventricular não sustentada em oito pacientes; parada sinusal com duração de 2,5 a 13 segundos em 43 pacientes; BAV de 2º grau em 31 pacientes e 75 pacientes apresentaram complexos ventriculares prematuros. Na ocasião, o tratamento instituído foi a traqueostomia para 50 pacientes com arritmias consideradas significativas, e esses tiveram total resolução das arritmias.

Simantirakis *et al.*<sup>61</sup> monitorizaram continuamente por meio da implantação de *loop recorder*, durante 16 meses, 23 pacientes com SAOS moderada e grave e compararam o resultado com a monitorização por *holter* de 48 horas. Houve maior registro de eventos (47%) com o *loop* do que com o *holter* (13%) na fase pré-tratamento. Os principais tipos foram: bradicardias graves múltiplas, paradas sinusais, bloqueio, acidente vascular total e taquicardia supraventricular. Todos os eventos ocorreram preferencialmente durante o sono e estiveram relacionados com IMC, níveis de hipoxemia noturna e IAH. Com o tratamento da SAOS com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), os efeitos benéficos sobre as arritmias foram notados após oito semanas.

Em estudo prospectivo, Gami *et al.*<sup>62</sup> avaliaram pacientes com fibrilação atrial (FA) que seriam submetidos à cardioversão elétrica e pacientes sem FA, avaliados de rotina em seguimento cardiológico, por meio do Questionário de Berlim, para identificar pacientes com SAOS. A proporção de pacientes com SAOS no grupo com FA foi maior, com coeficiente de associação (*odds ratio*) de 2,19.

O Sleep Heart Health Study (SHHS) avaliou prospectivamente, por intermédio de PSG domiciliar, 3.295 pacientes e verificou nos pacientes portadores de SAOS coeficientes de associação (*odds ratio*) para arritmias, corrigidos para IMC, idade, sexo e

doença cardiovascular, de: 3.4 para taquicardia ventricular não sustentada; 1.74 para ectopia ventricular complexa e 4.02 para fibrilação atrial<sup>63</sup>.

O tratamento da SAOS com traqueostomia ou CPAP tem mostrado reversão das arritmias cardíacas<sup>60,61,64</sup>. Ryan *et al.* evidenciaram, em estudo randomizado controlado em pacientes com SAOS, insuficiência cardíaca congestiva e ectopias ventriculares, redução de 59% das arritmias após um mês de uso de CPAP.

#### DOENÇA CARDÍACA ISQUÊMICA

Desde os anos 1990 estudos clínicos têm demonstrado que a SAOS é fator de risco isolado para doença cardíaca isquêmica (DCI)<sup>64</sup>. Hung *et al.*<sup>65</sup>, avaliando pacientes jovens, do sexo masculino e com IAM, observaram que o IAH era maior no grupo com IAM e que o risco relativo de IAM era maior no grupo com maiores índices de IAH. No SHHS foram avaliados 6.424 pacientes com polissonografia noturna domiciliar. Verificou-se maior associação entre os indivíduos portadores de SAOS moderada e grave e a presença de doença coronariana (*odds ratio* 1.2-1.27). Outros estudos também mostraram maior incidência de SAOS em pacientes portadores de DCI e depressão do segmento ST em associação com SAOS, com ou sem correlação clínica, e sua reversão com tratamento da síndrome com CPAP<sup>64</sup>.

Entretanto, poucos estudos foram realizados comparando a efetividade do tratamento da SAOS e prognóstico da DCI. Em estudo prospectivo, Milleron *et al.* demonstraram redução do risco de morte, síndrome coronariana aguda e hospitalização por causa da DCI ou revascularização com o uso de CPAP, em pequeno grupo de pacientes com DCI<sup>67</sup>.

#### INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) continua sendo um importante fator de morbidade e mortalidade. A descoberta da relação entre SAOS e ICC trouxe novas possibilidades diagnósticas e terapêuticas para os portadores. Nesses pacientes a presença de sonolência excessiva diurna não é uma queixa frequente e mesmo os índices da Escala de Hipersonolência de Epworth são normais<sup>66</sup>.

A avaliação de pacientes portadores de ICC mostra que a SAOS está presente entre 50% e 72%. Estudos mais recentes mostram que há diferença da prevalência entre os tipos de apneia nesses pacientes: apneias centrais em torno de 40% e obstrutivas entre 15% e 36%<sup>66</sup>.

Em séries de casos de pacientes com ICC, a prevalência de SAOS foi discretamente maior em homens (38%) do que em mulheres (31%); nos homens o fator de risco associado foi a obesidade e, nas mulheres, a maior faixa etária<sup>67</sup>.

Vários estudos têm mostrado que o tratamento da SAOS com CPAP nos pacientes com ICC melhora a função cardíaca.

O uso de CPAP melhora a pós-carga do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção e reduz o tônus simpático, a respiração de Cheyne-Stokes e o fator natriurético atrial<sup>68</sup>.

A prevalência de SAOS em hipertensão pulmonar varia entre 20% e 41% dos pacientes<sup>64</sup>. A pesquisa de SAOS está incluída nos protocolos de avaliação de pacientes portadores de hipertensão vascular pulmonar.

#### ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC)

As doenças cerebrovasculares são a segunda maior causa de óbito no mundo, tendo sido responsáveis por 9,7% dos óbitos em 2004<sup>69</sup>. No Brasil, as doenças cerebrovasculares são a primeira causa de óbito, ultrapassando as DCIs<sup>70</sup>.

Uma associação entre ronco e AVC tem sido demonstrada há vários anos. Em estudo de caso-controle, Partinen e Palomäki<sup>71</sup> encontraram um risco relativo de AVC em roncoadores comparado a não roncoadores de 10.3. O ronco mostrou-se um fator de risco isolado para AVC em mulheres em estudo prospectivo de Hu *et al.*<sup>64</sup>. A frequência relativa de SAOS (IAH  $\geq$  10/h) em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) agudo é de 44% a 72%<sup>72</sup>.

Os resultados dos SHHS para AVC evidenciaram uma razão de chance para AVC em SAOS moderada e grave de 1.38 e 1.55, respectivamente<sup>73</sup>.

Em um estudo de coorte publicado em 2005 foram avaliados 1.022 pacientes por meio de polissonografia noturna, dos quais 68% tiveram diagnóstico de SAOS e todos foram acompanhados por três anos. O risco relativo de óbito ou AVCI, controlado para outras variáveis nos pacientes com SAOS, foi de 1.97; nos pacientes com SAOS moderada foi de 1.74 e naqueles com SAOS grave, de 3.30<sup>74</sup>.

Bassetti *et al.*<sup>72</sup> avaliaram com polissonografia 152 pacientes na fase aguda do AVCI. O diagnóstico de SAOS (IAH  $\geq$  10/h) foi observado em 58% dos pacientes e de SAOS grave (IAH  $\geq$  30/h) em 17%. O maior risco de mortalidade a longo prazo por AVC esteve associado ao maior índice de IAH, idade avançada, presença de diabetes, hipertensão e doença coronariana isquêmica.

Em 2008 foram publicados os resultados do seguimento de dez anos de 132 pacientes que haviam apresentado AVCI ou AVCH e que se submeteram a PSG na fase aguda do AVC – até um mês. Desses, 23 (17,4%) tinham SAOS (IAH  $\geq$  15/h) e 28 (21,2%) tinham apneias centrais. Nesse período, 116 indivíduos evoluíram para óbito, e o risco foi maior (OR 1.76) no grupo com SAOS em relação aos controles<sup>75</sup>.

Pontes-Neto *et al.*<sup>76</sup> avaliaram a presença de SAOS em pacientes na fase aguda do AVC hemorrágico hipertensivo. Em 32 pacientes avaliados polissonograficamente, 78,1% apresentavam IAH  $>$  5/hora e 28,1% apresentavam IAH  $>$  30/

hora. Também foi frequente a história prévia sugestiva de SAOS nesses pacientes. A presença de SAOS não se correlacionou com pior prognóstico após seis meses de seguimento.

Buchner *et al.*<sup>77</sup> trataram com CPAP pacientes com SAOS leve a moderada em estudo de coorte não controlado e observaram menor número de eventos cardiovasculares fatais e não fatais no grupo de pacientes tratados – 30/209 (14,4%) – do que no grupo de pacientes que não utilizou CPAP – 20/78 (25,3%).

Estudo de cinco anos de acompanhamento de 166 pacientes portadores de AVCI e SAOS moderada a grave, em uso de CPAP, mostrou um risco aumentado de mortalidade entre os indivíduos que não toleraram o CPAP em relação aos pacientes com SAOS leve (OR 2.69) e aos indivíduos tratados (OR 1.58). Não houve diferença na mortalidade entre o grupo tratado, o grupo sem SAOS e o grupo com SAOS leve<sup>78</sup>.

#### SAOS E SÍNDROME METABÓLICA

Síndrome metabólica é um termo utilizado para descrever a combinação de obesidade central, aumento de triglicérides e diminuição de lipoproteína de alta densidade (HDL), hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito<sup>57</sup>. Um grande número de fatores associados à SAOS sugere que ela faz parte da síndrome metabólica: obesidade – especialmente com aumento do perímetro abdominal, aumento de prevalência no sexo masculino e em mulheres pós-menopausa, associação com hipertensão arterial sistêmica e intolerância à glicose.

Em 1997 os primeiros estudos sobre a associação entre os distúrbios respiratórios do sono e distúrbios do metabolismo demonstraram que o aumento de citocinas, interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) em pacientes com SAOS está associado ao aumento da sonolência e fadiga. A leptina, um hormônio produzido pelo tecido adiposo, que regula a saciedade e o gasto energético, se revelou com um papel de promotora da suscetibilidade ao ganho de peso nos pacientes com SAOS. Seus níveis se correlacionam ao IMC e aos níveis de insulina e sua secreção é modulada pelo estresse e pelas citocinas. A SAOS impõe resistência à ação da leptina, e a gravidade da SAOS foi relacionada ao aumento dos níveis de leptina, mesmo na ausência de obesidade, devendo-se isso ao aumento de citocinas e da gordura visceral<sup>79</sup>.

A prevalência de SAOS em homens com diabetes melito tipo II é elevada em relação à população geral. Por outro lado, vários estudos têm mostrado o efeito benéfico do tratamento da SAOS com CPAP no controle da glicemia em pacientes diabéticos. Assim, torna-se de suma importância a avaliação rotineira da existência de um desses distúrbios na presença do outro<sup>80</sup>.

Concluindo, a SAOS é um distúrbio frequente e debilitante, mas potencialmente tratável. Atualmente existem evidências clínicas, nem sempre altamente significativas, porém suficiente-

mente consistentes sobre o envolvimento da SAOS com vários efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular: arritmias cardíacas diversas, DCI, ICC, AVCI e hemorrágico e síndrome metabólica. Também vem se demonstrando cada vez mais a efetividade do tratamento da SAOS e suas consequências com aparelho de CPAP. Isso implica maior responsabilidade médica no reconhecimento da síndrome, suas consequências e possibilidades terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti 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.
- Baguet JP, Hammer L, Lévy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens*. 2005;23(3):521-7.
- Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(6):1300-3.
- Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuro-mechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol*. 2007;102(2):547-56.
- Schwartz AR, Smith PL, Wise RA, Gold AR, Permutt S. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol*. 1988;64(2):535-42.
- Isono S, Tanaka A, Sho Y, Konno A, Nishino T. Advancement of the mandible improves velopharyngeal airway patency. *J Appl Physiol*. 1995;79(6):2132-8.
- Schwartz AR, Thut DC, Brower RG, et al. Modulation of maximal inspiratory airflow by neuromuscular activity: effect of CO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol*. 1993;74(4):1597-605.
- Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 1):1673-89.
- Isono S, Rimmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol*. 1997;82(4):1319-26.
- Schwartz AR, Bennett ML, Smith PL, et al. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(10):1216-23.
- Seelagy MM, Schwartz AR, Russ DB, King ED, Wise RA, Smith PL. Reflex modulation of airflow dynamics through the upper airway. *J Appl Physiol*. 1994;76(6):2692-700.
- Malhotra A, Pillar G, Fogel RB, et al. Genioglossal but not palatal muscle activity relates closely to pharyngeal pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):1058-62.
- Van der Touw T, Crawford AB, Wheatley JR. Effects of a synthetic lung surfactant on pharyngeal patency in awake human subjects. *J Appl Physiol*. 1997;82(1):78-85.
- Winakur SJ, Smith PL, Schwartz AR. Pathophysiology and risk factors for obstructive sleep apnea. *Semin Respir Crit Care Med*. 1998;19:99-112.
- Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):677-82.
- Rajala R, Partinen M, Sane T, Pelkonen R, Huikuri K, Seppäläinen AM. Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients. *J Intern Med*. 1991;230(2):125-9.
- Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med*. 1994;154(15):1705-11.
- Van de Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol*. 1988;65(5):2124-31.
- Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Shepard Jr J, Hoffstein V. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest*. 2003;123(5):1544-50.
- Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(3 Pt 1):494-8.
- Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2005;127(2):543-9.
- Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S303-9.
- Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest*. 2007;132(4):1322-36.
- Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE, Levinson PD. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest*. 1995;107(2):362-6.
- Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing: role of upper airway dimensions. *Chest*. 2001;120(5):1442-7.
- Malhotra A, Huang Y, Fogel R, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med*. 2006;119(1):72.e9-14.
- Guilleminault C, Motta J, Mihm F, Melvin K. Obstructive sleep apnea and cardiac index. *Chest*. 1986;89(3):331-4.
- Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1983;55(6):1718-24.
- Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*. 1992;72(2):583-9.
- Brinker JA, Weiss JL, Lappé DL, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation*. 1980;61(3):626-33.
- Virolainen J, Ventilä M, Turto H, Kupari M. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol*. 1995;79(2):455-60.
- Xie A, Skatrud JB, Crabtree DC, Puleo DS, Goodman BM, Morgan BJ. Neuro-circulatory consequences of intermittent asphyxia in humans. *J Appl Physiol*. 2000;89(4):1333-9.
- Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;99(9):1183-9.
- Morgan BJ, Denahan T, Ebert TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol*. 1993;74(6):2969-75.
- Somers VK, Dyken ME, Skinner JL. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst*. 1993;44(2-3):253-9.
- Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993;328(5):303-7.
- Somers VK, Anderson EA, Mark AL. Sympathetic neural mechanisms in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993;2(1):96-105.
- Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol*. 2001;91:1555-62.
- Hedner JA, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(5 Pt 1):1240-5.
- Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999;17(1):61-6.
- Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S, et al. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology*. 1998;51(1):188-95.
- Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleeup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep*. 1995;18(3):188-94.
- Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2039-42.
- Nobili L, Schiavi G, Bozano E, De Carli F, Ferrillo F, Nobili F. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2000;22(1):21-7.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
- Marin JM, Gascon JM, Carrizo S, Gispert J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *Int J Epidemiol*. 1997;26(2):381-6.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):144-8.

49. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):685-9.
50. Reddy EV, Kadiravan T, Mishra HK, et al. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea among middle-aged urban Indians: a community-based study. *Sleep Med.* 2009;10(8):913-8.
51. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation.* 1995;91(5):1472-9.
52. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy – a review. *Epilepsy Res.* 2009;85(1):31-45.
53. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-81.
54. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1181-5.
55. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):186-92.
56. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):1946-9.
57. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev.* 2005;9(2):131-40.
58. Guilleminault C, Cummiskey J, Dement WC. Sleep apnea syndrome: recent advances. *Adv Intern Med.* 1980;26:347-72.
59. Young T, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31(8):1071-8.
60. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983;52(5):490-4.
61. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J.* 2004;25(12):1070-6.
62. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110(4):364-7.
63. Mehra R, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):910-6.
64. Dincer HE, O'Neill W. Deleterious effects of sleep-disordered breathing on the heart and vascular system. *Respiration.* 2006;73(1):124-30.
65. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet.* 1990;336(8710):261-4.
66. Anselm AH, Gauthier N, Beanlands RS, Haddad H. Sleep apnea in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23(2):121-6.
67. Bradley T, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107(12):1671-8.
68. Parish J, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(8):1036-46.
69. Theakston F. World Health Statistics 2008. Geneva, Switzerland: WHO Press. World Health Organization. 2008;29:31-6.
70. Lotufo P, Goulart AC, Bensenor IM. Race, gender and stroke subtypes mortality in São Paulo, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(3B):752-7.
71. Partinen M, Palomäki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet.* 1985;2(8468):1325-6.
72. Bassetti C, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke.* 2006;37(4):967-72.
73. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):19-25.
74. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353:2034-41.
75. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Int Med.* 2008;168(3):297-301.
76. Pontes-Neto O, et al. Obstructive sleep apnea in acute phase of spontaneous intracerebral hemorrhage. In press. 2009.
77. Buchner NJ, Sanner BM, Borge J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(12):1274-80.
78. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez E, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):36-41.
79. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005;9(3):211-24.
80. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest.* 2008;133(2):496-506.