

Apneia do sono e hipertensão arterial sistêmica

Sleep apnea and systemic arterial hypertension

Rodrigo Pinto Pedrosa¹, Marília Montenegro Cabral², Levi da Cunha Pedrosa³, Dário Celestino Sobral Filho³, Geraldo Lorenzi-Filho⁴

RESUMO

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é muito prevalente e ainda pouco reconhecida na população em geral. Entre os pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS), a SAOS é encontrada em mais de um terço dos pacientes. Existem evidências crescentes de que a SAOS e a HAS frequentemente coexistem, não somente por terem fatores de risco comuns (obesidade, sedentarismo e idade) mas também porque a SAOS contribui para a gênese da HAS. A SAOS causa alterações hemodinâmicas e metabólicas não somente durante o sono, mas que persistem ao longo das 24 horas. Nesta breve revisão, serão discutidos os princípios fisiopatológicos envolvidos na síndrome da apneia obstrutiva do sono e sua interação com a HAS, como também as peculiaridades do seu tratamento com base nas mais recentes evidências de estudos clínicos.

PALAVRAS-CHAVE

Apneia do sono, hipertensão, doenças cardiovasculares, terapêutica.

ABSTRACT

The syndrome of obstructive sleep apnea (OSA) is very prevalent and little recognized in the general population. Among patients with hypertension (HBP) OSAS is found in more than a third part of patients. There is increasing evidence that OSA and hypertension often co-exist not only because they have common risk factors (obesity, sedentary lifestyle and age), but because OSA contributes to the genesis of hypertension. OSA causes hemodynamic and metabolic changes not only during sleep, but still over 24 hours. We discuss in this brief review the pathophysiologic principles involved in the syndrome of obstructive sleep apnea and its interaction with the HBP, but also the peculiarities of its treatment based on the most recent evidence of clinical studies.

KEYWORDS

Obstructive sleep apnea syndrome, hypertension, cardiovascular diseases and therapeutics.

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono é uma condição clínica muito comum e subdiagnosticada. Caracteriza-se por episódios recorrentes de cessação do fluxo aéreo decorrente do colapso inspiratório das vias aéreas durante o sono, seguida de queda da saturação arterial de oxigênio¹. Quando associada a sintomas diários, principalmente sonolência, denomina-se síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Uma vez levantada a sus-

peita, deve-se optar pela realização da polissonografia noturna, considerada o exame de escolha para o diagnóstico.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) afeta, aproximadamente, 1 bilhão de indivíduos em todo o mundo, sendo um importante problema de saúde pública¹. Projeta-se que 29,2% dos indivíduos maiores de 18 anos serão hipertensos em 2025². A HAS apresenta custos médicos e socioeconômicos elevados, decorrentes principalmente das suas complicações, como o

Recebido: 18/2/2009 Aceito: 23/4/2009

1 Pós-graduando da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

2 Professora de Pneumologia da Universidade de Pernambuco (UPE).

3 Professor de Cardiologia da UPE.

4 Livre-docente em Pneumologia pela Universidade de São Paulo (USP).

Correspondência para: Rodrigo Pinto Pedrosa. Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração (InCor), Universidade de São Paulo. Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, bloco 1, 7º andar – 05403-904 – São Paulo, SP. Telefax: (11) 3069-5486. E-mail: rppedrosa@terra.com.br

acidente vascular cerebral, o infarto do miocárdio, a insuficiência cardíaca congestiva e a insuficiência renal³.

Aproximadamente 3% a 10% dos hipertensos³ apresentam uma causa identificável de HAS. Nesse contexto, surge a SAOS como uma causa bem definida e frequente de HAS secundária. Nesta revisão, objetiva-se mostrar as principais evidências que demonstram essa associação entre a SAOS e a HAS e as orientações vigentes para o tratamento da SAOS em pacientes hipertensos.

EPIDEMIOLOGIA

Estudos epidemiológicos mostram que a SAOS acomete 4% dos homens e 2% das mulheres em uma população geral. Além do sexo masculino, obesidade, raça oriental, anormalidades estruturais de vias aéreas superiores, uso abusivo do álcool e história familiar são fatores de risco para a SAOS. Considerando apenas dados da polissonografia (desconsiderando os sintomas), sua prevalência chega a 24% em homens e 9% em mulheres⁴. Particularmente na HAS, estudos mostram uma prevalência de SAOS em 35% dos hipertensos, chegando a 70% em casos de hipertensão arterial refratária⁵.

SAOS E HAS

A relação entre a SAOS e a HAS se deve, em grande parte, ao fato de a SAOS servir como um modelo de ativação simpática persistente, com diminuição na sensibilidade dos barorreceptores, hiper-responsividade vascular e alteração no metabolismo do sal e água que podem contribuir para a elevação da pressão arterial.

Atualmente, há dados suficientes na literatura para considerar a SAOS como uma causa secundária de HAS⁶. Muitas correlações iniciais vieram de 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, peso, altura e estudo polissonográfico. 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, mostrou-se uma associação causal entre presença de SAOS na avaliação inicial e surgimento de HAS no seguimento, que foi independente de outros fatores de risco⁷. Adicionalmente, os autores observaram uma relação dose-resposta entre o índice de gravidade da apneia e o risco de aparecimento da hipertensão arterial. Dados dessa coorte detectaram um aumento de três vezes no risco de hipertensão durante o seguimento de quatro

anos, independente de outras doenças. Outras coortes que se seguiram mostraram resultados semelhantes aos descritos^{8,9}.

Mais recentemente, foram publicados os dados do Sleep Heart Health Study¹⁰, o maior estudo prospectivo até o momento que avaliou o impacto da SAOS no surgimento de HAS. Nesse estudo, 2.470 participantes normotensos de vários centros foram acompanhados por cinco anos e divididos em subgrupos de acordo com seu índice de apneia-hipopneia. Ao final do estudo, mostrou-se uma fraca e não significativa associação entre SAOS e surgimento de HAS após correção pelo índice de massa corpórea (IMC), ao contrário do que havia sido publicado pelo mesmo grupo na análise transversal do mesmo estudo⁹.

Os pacientes com SAOS apresentam repetitivos aumentos da pressão arterial associados aos episódios de apneia e frequentemente são considerados como *non-dippers* em decorrência de não haver uma queda apropriada da pressão arterial durante a noite. Esse padrão é considerado de risco aumentado para o surgimento de doença cardiovascular.

MECANISMOS ASSOCIADOS À HAS EM PACIENTES COM SAOS

As alterações no sistema cardiovascular que levam à HAS são sutis e muitas vezes iniciam suas manifestações após o decorrer de anos de instalação da SAOS. Reforçando essa afirmação, em publicação do presente grupo¹¹, demonstrou-se a associação entre SAOS e lesões em órgãos-alvo normalmente atribuídas à hipertensão. Os pacientes normotensos com SAOS apresentam alterações estruturais cardíacas e rigidez arterial na mesma proporção que pacientes hipertensos, visto que a associação desses dois fatores teve efeito aditivo no aumento da rigidez arterial, na massa do ventrículo esquerdo e, conseqüentemente, na porcentagem de hipertrofia ventricular.

ATIVIDADE SIMPÁTICA

A atividade simpática aumentada exerce um papel central nos distúrbios do sono. Os mecanismos envolvidos no aumento do tônus simpático na SAOS não estão bem estabelecidos, mas aparentemente estão ligados à ativação do quimiorreflexo, que é o mecanismo dominante na regulação da resposta ventilatória e circulatória às mudanças do conteúdo arterial de oxigênio (O₂) e gás carbônico (CO₂)¹². A ativação quimiorreflexa leva a aumento da atividade simpática, frequência cardíaca, pressão arterial e volume minuto¹³.

Os pacientes com SAOS têm aumento dos níveis plasmáticos e urinários de catecolaminas¹⁴. Somers *et al.*¹⁵ demonstraram, por meio de medidas contínuas no nervo fibular (microneurografia), aumento da atividade simpática ao longo da apneia, com um pico ao final da apneia, e diminuição quando a ventilação é restabelecida. A atividade simpática no nervo fibular não está

aumentada somente durante o sono, mas também durante o dia, sugerindo persistência das alterações no quimio e no baror-reflexo. Essa atividade está aumentada em portadores de SAOS sem obesidade de mesma magnitude que indivíduos obesos sem apneia, apresentando efeito somatório nos pacientes obesos e portadores de SAOS¹⁶. Adicionalmente, o tratamento da SAOS com a CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas) durante a noite se correlacionou com a diminuição significativa da atividade simpática determinada por dosagem plasmática e urinária de norepinefrina, bem como atividade do nervo fibular¹⁷.

METABOLISMO DE SAL E ÁGUA

A ativação do sistema renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático pode ser o mecanismo pelo qual há marcada retenção de sódio e água nos obesos em razão da natriurese pressórica ineficaz e reabsorção tubular de sódio aumentada. Embora não exclusivamente relacionada, não se pode descartar o papel da SAOS no aumento da ativação simpática dos obesos, já que muitos dos estudos nessa população não pesquisaram a concomitância da SAOS. Outro mecanismo intrigante proposto para gênese da hipertensão nos obesos seria a compressão da medula renal pela gordura extrarrenal presente no se hilo. Essas alterações seriam responsáveis pelo aumento da pressão do fluido intersticial e conseqüente diminuição do fluxo sanguíneo na medula renal e posterior ativação do sistema renina-angiotensina¹⁸. Se a SAOS faz parte desse mecanismo contribuindo para o aumento da obesidade visceral, ainda precisa ser estabelecido.

O sistema renina-angiotensina está ativado na obesidade por causa de mecanismos ainda não muito conhecidos. Ativação do sistema nervoso simpático, secreção de mediadores derivados dos adipócitos, aumento da reabsorção de sódio pelos rins, hiperinsulinemia ou hiperleptinemia são mecanismos propostos na gênese dessas alterações. Da mesma forma, é sabido que na SAOS existem níveis aumentados de angiotensina II e aldosterona comparados a indivíduos de mesmo IMC¹⁹. Esses pacientes podem apresentar baixa atividade plasmática de renina e relação aldosterona/renina elevada, levando a falso diagnóstico de hiperaldosteronismo primário²⁰. Esse fato tem importância terapêutica, pois sugere um efeito aditivo dos inibidores da aldosterona no controle pressórico desses pacientes associado ao tratamento da SAOS.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Diversos estudos na literatura demonstraram, por meio de técnicas invasivas e não invasivas, a existência de disfunção endotelial em pacientes com SAOS sem outras comorbidades^{21,22} e que essa disfunção tem correlação com a gravidade da SAOS. Embora não se conheçam os mecanismos exatos, sabe-se que há a participação de espécies reativas de oxigênio e de inflama-

ção²³. Esses fenômenos promovem uma menor biodisponibilidade de óxido nítrico, paralelamente a uma maior produção de substâncias vasoconstritoras. Embora haja controvérsias, níveis aumentados de endotelina, vasoconstritor de ação prolongada, têm sido detectados em portadores de SAOS com diminuição significativa após uso do CPAP²⁴. Em contraste, o óxido nítrico, cuja ação vasodilatadora é bem conhecida, encontra-se reduzido em portadores de SAOS²⁵ e aumenta após tratamento com CPAP²⁶.

EFEITO DO TRATAMENTO DA APNEIA DO SONO NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO

O tratamento de escolha da SAOS consiste no uso da CPAP, que é um aparelho que fornece um fluxo de ar por intermédio de uma máscara facial nasal ou orofacial agindo como uma prótese pneumática para manter aberta a via aérea durante a inspiração e a expiração²⁷. Assim, promove remissão dos eventos respiratórios e, conseqüentemente, melhora a estrutura do sono e a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento da SAOS como coadjuvante no controle da pressão arterial foi abordado em diversos estudos. Bazzano *et al.*²⁸, em recente metanálise, demonstraram a redução da pressão arterial de 818 participantes em 2,46 mmHg na pressão arterial sistólica e 1,83 mmHg na pressão arterial diastólica por meio do uso do CPAP. Entretanto, essa redução modesta da pressão arterial obtida nessa metanálise é sujeita a críticas e pode não ser o único ou mesmo o maior efeito do uso de CPAP no sistema cardiovascular. A redução nas variações da pressão intratorácica e da pressão transmural miocárdica, além da diminuição da estimulação simpática sistêmica, pode ser de grande importância clínica. Além disso, essa análise englobou uma população muito heterogênea, incluindo um número significativo de pacientes com HAS limítrofe ou mesmo normotensos, o que pode ter contribuído para a redução modesta da pressão arterial²⁹.

Apenas dois estudos existentes até o momento com maioria de pacientes HAS na randomização apresentam resultados opostos. Em um estudo de dois meses de duração envolvendo pacientes com sonolência diurna e SAOS, randomizados para CPAP ou "Sham" CPAP, houve redução de 10 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica de 24 horas no grupo CPAP. Já em outro estudo mais curto e com um número menor de participantes, em que os pacientes sem sonolência diurna fizeram um *cross-over* para o uso do CPAP, não houve redução da pressão arterial com o uso do CPAP.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O pleno conhecimento da fisiopatologia da SAOS e suas múltiplas e variadas relações com o controle da pressão arterial contribuirão para o tratamento adequado de um número cada

vez maior de pacientes hipertensos portadores da SAOS, tendo em vista a “epidemia” de obesidade no mundo moderno. Estudos bem conduzidos com número de participantes adequados são necessários para o esclarecimento definitivo do real impacto do tratamento da SAOS no controle da pressão arterial.

REFERÊNCIAS

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
2. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360(9343):1347-60.
3. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão; 2006. Disponível em: <http://www.sbh.org.br>.
4. 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.
5. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(12):2271-7.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
7. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.
8. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320(7233):479-82.
9. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283(14):1829-36.
10. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(12):1159-64.
11. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131(5):1379-86.
12. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken M, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;97(10):943-5.
13. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(12):1671-8.
14. Eisenberg, E, Zimlichman, R, Lavie P. Plasma norepinephrine levels in patients with sleep apnea syndrome. *N Engl J Med*. 1990;322(13):932-3.
15. 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.
16. Grassi G, Facchini A, Trevano FO, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and-independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension*. 2005;46(2):321-5.
17. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904.
18. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann NY Acad Sci*. 1999;892:91-107.
19. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*. 2003;16(4):274-80.
20. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension*. 2004;43(3):518-24.
21. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102(21):2607-10.
22. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):354-60.
23. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(4):409-15.
24. 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.
25. Ozkan Y, Firat H, Simşek B, Torun M, Yardim-Akaydin S. Circulating nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, and oxidative status in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Breath*. 2008;12(2):149-54.
26. Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, Langenfeld M, Celermajer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax*. 2006;61(6):491-5.
27. Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1751-8.
28. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50(2):417-23.
29. Floras JS, Bradley TD. Treating obstructive sleep apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury? *Hypertension*. 2007;50(2):289-91.