

TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS DO SONO E CARDIOPATIA

SLEEP BREATHING DISORDERS AND CARDIAC DISEASE

Denis Martinez, Sandro Cadaval Gonçalves, Flávio Danni Fuchs

RESUMO

Acumularam-se evidências da associação entre transtornos respiratórios do sono (TRS), mais especificamente a síndrome das apnéias-hipopnéias obstrutivas do sono (SAHOS), e cardiopatias. Entretanto, a multiplicidade de pontos ainda por esclarecer torna este tópico atraente como área de pesquisa. Neste artigo, revisam-se os principais TRS e seu papel na hipertensão arterial sistêmica e pulmonar, nas arritmias, na cardiopatia isquêmica e na insuficiência cardíaca congestiva. Descrevem-se, também, as linhas de pesquisa sobre TRS em andamento no Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

O consenso das instituições internacionais que analisam a evidência existente é de que os TRS devem ser insistentemente investigados em pacientes com cardiopatia, principalmente nos casos com roncar no sono, relato de apnéias e sonolência excessiva diurna. O diagnóstico de TRS, em larga escala, entre pacientes com cardiopatias, provavelmente evoluirá para métodos portáteis, facilmente utilizáveis. No presente, não existiriam recursos instalados para realizar polissonografia em todos os casos de enfermidades cardíacas com suspeita de TRS. A eficácia do tratamento da SAHOS como abordagem preventiva e terapêutica nas cardiopatias permanece como importante dúvida.

Unitermos: Síndrome das apnéias obstrutivas do sono, hipertensão arterial sistêmica, hipertensão arterial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia.

ABSTRACT

There is mounting evidence of the association between sleep breathing disorders (SBD), more specifically the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, and cardiac diseases. However, the multiplicity of points to be clarified makes this topic attractive as a research area. In this article, we review the main SBD and their role in the systemic and pulmonary arterial hypertension, arrhythmias, ischemic coronary disease, and congestive heart failure. We also describe the research topics on SBD currently under investigation in the cardiology service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

The consensus of international institutions that analyze the existing evidence is that SBD should be constantly investigated in patients with cardiac diseases, mainly in those who snore, report apneas and experience excessive daytime sleepiness. Large scale diagnosis of SBD in patients with cardiac conditions will probably progress towards easily usable portable methods. At the present time, there are no installed facilities to provide polysomnography to all cases of cardiac diseases with suspected SBD. The efficacy of treating SBD as a preventive and therapeutic approach to cardiac diseases is still a considerable doubt.

Key words: Obstructive sleep apnea syndrome, systemic hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, arrhythmia.

INTRODUÇÃO

Tecidos com grande demanda de energia, como cérebro e músculos, produzem ATP a uma taxa menor do que consomem e necessitam de períodos de menor gasto energético (1) para repor estoques de glicogênio (2) e ATP (3), que ocorrem durante o sono. O sono também é a principal oportunidade de restauração para o coração, quando o aumento do tono parassimpático reduz a frequência cardíaca e a pós-carga (4). Os distúrbios do sono, entretanto, interferem no repouso cardíaco e trazem conseqüências que vêm sendo elucidadas.

Em 2001, o *Sleep Heart Health Study*, patrocinado pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute*, acompanhando mais de 6 mil pessoas desde 1995, relatou com base nos dados transversais que desfechos cardiovasculares estão associados a apnéias do sono (5).

Em 2003, o sétimo relatório do *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC-7) (6) listou as apnéias do sono em primeiro lugar entre as nove causas identificáveis de hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Em 2004, comitê do *National Heart, Lung, and Blood Institute* propôs linhas de pesquisa para o futuro e concluiu que corrigir os déficits de conhecimento sobre as conseqüências das apnéias do sono nas cardiopatias terá profunda repercussão no cuidado dos indivíduos com ambas as condições (7).

O volume de conhecimento sobre sono e coração aumenta constantemente, mas as principais dúvidas ainda não foram respondidas. Portanto, a área de pesquisa é promissora (8).

No presente artigo, descreve-se a relação dos transtornos respiratórios do sono (TRS) com as cardiopatias, além de delinear os projetos em andamento de nossa linha de pesquisa “Conseqüências cardiovasculares dos TRS”.

TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

Os TRS podem ser de causa central – dependente do comando do sistema nervoso central – ou obstrutiva, envolvendo alterações sono-dependentes no nível da faringe, que podem variar desde o simples aumento da resistência das vias aéreas superiores e o roncar no sono até a presença de marcada hipoxemia causada por hipopnéias, apnéias e hipoventilação alveolar. Esses eventos de perturbação respiratória são interrompidos com o despertar do paciente, que permite o retorno da ventilação e a normalização do oxigênio no sangue arterial. Por isso, os transtornos obstrutivos, além de cau-

sar aumento do trabalho respiratório, levam à fragmentação do sono. Sono fragmentado resulta em sensação de sonolência diurna excessiva, fadiga, diminuição da libido, cefaléia e distúrbios de humor ou de ansiedade, dificuldade de concentração, irritabilidade e apatia (9,10). As conseqüências mais temidas são as cardiovasculares: HAS e pulmonar, arritmias, acidentes vasculares encefálicos e cardiopatia isquêmica. Entre os mecanismos para desenvolvimento de cardiopatia, destacam-se o aumento do tono simpático (11) e o estresse oxidativo decorrente dos episódios repetitivos de hipoxemia-reoxigenação (12).

A síndrome das apnéias-hipopnéias obstrutivas do sono (SAHOS) combina o achado de mais de cinco apnéias ou hipopnéias por hora de sono com sintomas de sono perturbado, em geral, sonolência diurna. Sua prevalência, em diferentes países e populações, varia de 1 a 10% dos adultos, com o dobro da frequência em homens (6,13).

A obstrução parcial da via aérea, sem que ocorra apnéia, configura a chamada síndrome de resistência das vias aéreas superiores (SRVAS), que tem sido considerada estágio inicial na evolução da SAHOS. A prevalência em homens e mulheres é semelhante, e a média de idade dos pacientes é em torno de 30 anos (14). Apesar de sua menor repercussão sobre o processo respiratório, a SRVAS também parece estar associada com alterações no controle da pressão arterial (PA) sistêmica (15).

Em trabalhadores com idade entre 30 e 60 anos, foi observada prevalência de TRS – definido como mais de cinco apnéias e hipopnéias (AH) por hora de sono – de 9% em mulheres e de 24% em homens. Esse estudo, citado mais de 1.600 vezes na literatura, mostrou que 2% das mulheres e 4% dos homens apresentavam, além de 5 AH/hora, sonolência excessiva diurna, preenchendo o critério para diagnóstico de SAHOS (16).

A SAHOS pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas seu pico de incidência situa-se entre os 50 e 60 anos de idade (17). O sexo masculino é duas vezes mais acometido do que o feminino, provavelmente por razões anatômicas e funcionais, principalmente relacionadas à distribuição da gordura corporal (18). A SAHOS em mulheres ocorre mais no período pós-menopausa, sugerindo influência hormonal na fisiopatologia do colapso da faringe durante o sono (19).

AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM SUSPEITA DE TRS

Atualmente, a investigação dos TRS em pacientes com cardiopatia permanece desvinculada da

rotina clínica. Em todo o mundo, apenas pequena parcela dos pacientes com SAHOS têm sido devidamente diagnosticada (20), apesar das crescentes evidências da associação entre TRS e afecções cardiovasculares, que culminaram, por exemplo, na inclusão das apnéias do sono como primeira causa de hipertensão no JNC-7. O Serviço de Cardiologia do HCPA é um dos raros que dispõem de monitores de polissonografia portátil para quantificar os TRS. Mudar esse cenário inclui iniciativas como o presente artigo.

Diagnóstico clínico

O diagnóstico da SAHOS pode ser feito com base nos achados clínicos. As queixas mais comuns dos pacientes são sonolência diurna, sono não-reparador e insônia de manutenção do sono. Os familiares que convivem com o paciente queixam-se do roncar noturno e percebem as pausas respiratórias.

A entrevista clínica estruturada com a finalidade de identificar pacientes que devam ser investigados por meio de polissonografia é ferramenta útil e pode ser utilizada por qualquer profissional (21).

Alguns questionários têm sido testados, inclusive em nosso meio (22). A Escala de Sonolência de Epworth foi validada e, em estudos com polissonografia, mostrou relação entre o escore aferido pelo questionário e o distúrbio do sono diagnosticado (23,24). A escala alcança valor máximo de 24, sendo considerados anormais valores acima de 10.

O Questionário de Berlim é outro instrumento utilizado para a identificação de pacientes com probabilidade elevada de apresentarem apnéia do sono. São avaliados o grau de ronco, sonolência diurna ou fadiga, presença de obesidade e de hipertensão. Sua sensibilidade na identificação de casos, em nível primário, é de 86% para detectar SAHOS definida por índice de apnéias e hipopnéias (IAH) maior do que 5 AH/hora (25).

Polissonografia

A polissonografia é o padrão áureo para o diagnóstico. O exame exige que o paciente passe a noite em laboratório do sono (19,26). Nesse exame, se registra eletroencefalograma, eletrooculograma e eletromiograma, permitindo estagiar o sono. Adicionalmente, armazenam-se os dados de eletrocardiograma (ECG), fluxo aéreo e movimentos torácicos e abdominais, que, juntamente com a saturação de oxigênio, revelam o desempenho respiratório e quantificam o número de AH durante o sono.

Define-se apnéia como a interrupção completa do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos, e hipopnéia como a redução de 50% do fluxo aéreo acompanhada de dessaturação da hemoglobina ou de evidência de despertar no eletroencefalograma (26). AH diferem quanto ao grau de obstrução da faringe, mas têm fisiopatologia e impacto clínico semelhantes (27).

No diagnóstico de TRS, a variável mais valorizada é o IAH, que é determinado dividindo o número total de episódios de AH pelo número de horas de sono. Considera-se o IAH normal até 5 AH/hora. Se o IAH estiver entre 5 e 15 AH/hora, o caso será considerado leve; IAH entre 16 e 30 AH/hora, moderado; e acima de 30 AH/hora, acentuado (27).

Outros métodos

Em centros onde a polissonografia não é facilmente disponível, a utilização de monitores portáteis para a identificação de pacientes com SAHOS pode ser útil e tornar mais precoce o diagnóstico (19). O simples registro da oximetria por toda a noite já apresenta acuidade suficiente para permitir a identificação de apnéias (28). Monitores portáteis podem ser utilizados em hospital, laboratório do sono e domicílio. Os diferentes tipos de monitores portáteis variam basicamente pelo número de variáveis registradas: movimentos ventilatórios, fluxo aéreo, roncar, frequência cardíaca, oximetria de pulso e posição do paciente. O emprego de monitores que avaliam pelo menos quatro variáveis simultaneamente se torna freqüente para triagem, mas ainda não substitui a polissonografia (29).

Atualmente, o nosso grupo está investigando a acurácia diagnóstica de monitores portáteis de polissonografia. O objetivo de nosso estudo, já em andamento, com aproximadamente 100 casos estudados, é tornar o diagnóstico de apnéias do sono mais acessível. Até o final do estudo, 200 pacientes referidos para diagnóstico de SAHOS serão submetidos, simultaneamente, a polissonografia e a monitorização portátil no laboratório do sono. Nas 24 a 48 horas subsequentes, repetirão a monitorização portátil em seus domicílios. Dessa forma, será possível avaliar o desempenho do método em relação ao padrão áureo, a polissonografia, dentro e fora do laboratório do sono. Os parâmetros de prática para a monitorização portátil foram definidos conjuntamente pela *American Thoracic Society*, o *American College of Chest Physicians* e a *American Academy of Sleep Medicine* (ATS/ACCP/AASM). O comitê considerou os equipamentos disponíveis para monitorização domiciliar incapazes de incluir ou afastar o diagnóstico de SAHOS (30). Nosso projeto corrige

diversos defeitos metodológicos apontados pelo comitê ATS/ACCP/AASM nas publicações anteriores sobre monitorização portátil e deverá representar valioso subsídio aos esforços internacionais de facilitar o diagnóstico de SAHOS.

CONSEQÜÊNCIAS CARDIOVASCULARES DOS TRS

HAS

Demonstram-se prevalências de até 50% de SAHOS em hipertensos (31), contrastando com a prevalência na população geral, de 2% nas mulheres e 4% nos homens. Esses números, em hipertensos resistentes, chegam até 88% (32-34).

A associação entre HAS e SAHOS foi inicialmente considerada ambígua por existirem numerosos traços comuns entre os pacientes com hipertensão e os com SAHOS. Idade, obesidade e consumo de álcool eram fatores citados como causas potenciais das duas condições, confundindo, portanto, eventual relação de causa e efeito (35).

As primeiras evidências datam da década de 80. Lavie et al., estudando 50 hipertensos de ambos os sexos, com idades entre 30 e 60 anos, encontraram SAHOS em 26% (36). Fletcher et al., comparando 46 hipertensos com 34 controles, encontraram IAH maior que 10 AH/hora em 30% dos hipertensos, contra 7% dos controles (37).

Na década de 90, surgiram os primeiros estudos populacionais, nos quais se controlaram fatores como sexo, idade e índice de massa corporal (IMC). Estudo realizado em 147 servidores públicos do estado de Wisconsin diagnosticou SAHOS em 53 indivíduos. No grupo com SAHOS, 36% eram hipertensos, comparados com 13% no grupo dos roncadores sem SAHOS e 7% no grupo dos não-roncadores sem SAHOS. A maior prevalência de HAS em pacientes com SAHOS era independente de idade, obesidade e sexo (38).

O maior estudo transversal sobre este assunto realizado até o momento utilizou dados da avaliação basal do *Sleep Heart Health Study*, com 6.132 pessoas acima de 40 anos. Na amostra, observou-se prevalência de HAS diretamente proporcional ao IAH, controlada para potenciais fatores de confusão, como idade, sexo, fumo, álcool e obesidade (39).

Outro estudo transversal, com 2.677 pacientes, demonstrou significativa associação entre SAHOS e HAS. Por regressão logística múltipla, ajustada para fatores de confusão conhecidos, identificou-se que o risco de HAS aumenta 11% para cada aumento de 10 pontos no IAH (40).

O gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) apresenta polimorfismo de inserção/deleção (I/D) que afeta sua função e o controle da PA sistêmica. Indivíduos com genótipo DD têm o dobro de atividade da ECA circulante e parede posterior do ventrículo esquerdo significativamente mais espessa (41). Em 1.100 indivíduos da coorte de Wisconsin, o polimorfismo I/D não se associa com a prevalência de roncar ou apnéias, mas interage com os TRS para determinar o risco de hipertensão. Os autores propõem que, para o alelo D aumentar substancialmente o risco de HAS, deve coexistir algum grau de TRS. O polimorfismo explica a associação de HAS com TRS apenas parcialmente, pois os pacientes com IAH maior que 30 AH/hora têm HAS com qualquer genótipo da ECA (42).

Nosso grupo está finalizando estudo em que a PA sistêmica foi avaliada por monitorização ambulatorial da PA (MAPA). Os dados preliminares demonstram correlação da queda de oxigênio durante as apnéias com a carga pressórica noturna, mas não diurna. A carga pressórica diurna se correlaciona apenas com o IMC.

No Ambulatório de Hipertensão do HCPA, estamos finalizando também estudo que compara a prevalência de TRS medida através de monitores portáteis de variáveis ventilatórias em hipertensos controlados e resistentes. Os dados preliminares estão mostrando percentagem elevada de TRS em ambos os grupos, sugerindo pouca importância da distinção entre hipertensão resistente ou não para prever a existência de TRS.

A análise conjunta desses estudos demonstra associação direta e independente entre SAHOS e HAS, o que levou os membros do JNC-7 a destacar as apnéias do sono entre as causas identificáveis de HAS.

Hipertensão arterial pulmonar

A cada apnéia, à medida que a saturação de oxigênio cai, a pressão na artéria pulmonar sobe. Restabelecida a ventilação, ao final da apnéia, a pressão retorna ao normal, e, aparentemente, em longo prazo, a SAHOS repercute pouco sobre a circulação pulmonar, certamente menos do que sobre a sistêmica. Pensava-se o contrário na década de 70, quando iniciou o estudo da SAHOS, e só se conheciam os casos extremamente graves, chamados de "pickwickianos" (43).

Na maioria dos casos em que se encontra pressão elevada na artéria pulmonar, no repouso ou em exercício, o aumento se deve a pressão elevada no átrio esquerdo, e não a aumento da resistência vascular pulmonar (44).

Nosso grupo investiga pacientes com SAHOS grave, com IAH maior que 50 AH/hora, através de ecocardiograma, em busca de alterações do ventrículo

direito que reflitam hipertensão arterial pulmonar. Entre mais de 80 pacientes estudados até o momento, apenas um teve o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar (45). Entretanto, 61% dos casos tinham alterações relativas ao ventrículo esquerdo, como disfunção diastólica (25%), hipertrofia (21%), dilatação (6%) e redução da fração de ejeção (7%). Os achados mostram percentagens que não diferem estatisticamente entre hipertensos e não-hipertensos, sugerindo que a SAHOS sobrecarrega o ventrículo esquerdo durante a noite, e que essa sobrecarga altera as medidas ecocardiográficas, mesmo sem que o paciente tenha desenvolvido HAS sustentada.

Arritmias

Bradycardia e pausas sinusais são comuns durante o sono, principalmente em jovens (46). Os TRS, porém, podem alterar a perspectiva de benignidade. Análise dos atestados de óbitos de 112 pacientes com SAHOS mostrou 46% das mortes súbitas cardíacas no horário entre meia-noite e 6 horas da manhã, contra 21% das mortes das pessoas sem SAHOS. O risco de morte súbita cardíaca para o paciente com SAHOS aumenta proporcionalmente com o aumento do IAH (47).

Em pacientes de alto risco, com desfibrilador implantável e com fração de ejeção reduzida, avaliados através de polissonografia e holter simultâneos, o grupo com apnéias apresentou quatro vezes mais arritmias ventriculares durante o tempo que duram as apnéias do que fora dos períodos de apnéia (48).

Ainda não se documentaram claramente os casos em que arritmias graves desencadeadas por apnéias durante o sono tenham levado à morte. O vínculo entre morte súbita e apnéias ainda é inferido indiretamente. As arritmias associadas com a SAHOS são relativamente benignas (49), e talvez seu principal valor seja alertar o médico que analisa o ECG de 24 horas para a existência de SAHOS (50).

O estudo da variabilidade da frequência cardíaca destaca-se como ferramenta para quantificar o efeito das apnéias sobre o controle cronotrópico. Nosso grupo iniciou trabalho em que serão utilizados mapas tridimensionais de retorno para demonstrar possível alteração do tono simpático na SAHOS. Os primeiros casos estudados com holter de 24 horas sugerem que quanto mais grave a SAHOS, menor a variabilidade diurna da frequência cardíaca.

Cardiopatía isquêmica

Na análise transversal da coorte do *Sleep Heart Health Study*, observa-se ligeiro aumento do risco (27%)

para coronariopatía nos indivíduos do quartil mais alto de IAH, com IAH maior que 11 AH/hora (7). Acreditam os autores que, no desenrolar do estudo, a análise longitudinal torne essa associação mais robusta.

A maioria dos casos de angina noturna apresenta apnéias do sono (51). Na mesma linha, observou-se isquemia silenciosa, na forma de infradesnívelamento do segmento ST, durante apnéias obstrutivas em indivíduos com coronariopatía (52), mas também em alguns sem doença isquêmica (53).

Em modelos animais, apnéias provocam isquemia miocárdica, mesmo sem que ocorra hipoxemia, mas apenas se as coronárias forem previamente estreitadas (54). Considera-se, portanto, que as apnéias causam isquemia por aumentar a demanda de oxigênio do miocárdio além do limite que as coronárias suprem, e não pela hipoxemia.

Vários fatores de risco para cardiopatía isquêmica são agravados pela SAHOS. Além do maior fator de risco, a HAS, os TRS agravam estresse oxidativo (12), síndrome metabólica (55) e disfunção endotelial (56). Até o presente, desfechos primários, como morte ou internação em unidade coronariana, são desconhecidos.

Nosso grupo planeja coletar dados sobre a função endotelial em dois grupos de hipertensos com e sem apnéias, da população que frequenta o Ambulatório de Hipertensão do HCPA. Os pacientes serão emparelhados por sexo, idade e IMC. A função endotelial será estimada pela medida ecográfica do diâmetro da artéria braquial, antes e depois de 5 minutos de isquemia do antebraço (vasodilatação endotélio-dependente) e antes e após uso de nitrato (vasodilatação endotélio-independente).

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

Por sua relevância e pela carência de opções terapêuticas eficazes, a ICC é objeto de intensa pesquisa. Se comprovada a associação da ICC com apnéias do sono, seriam contemplados novos paradigmas no diagnóstico, prevenção e tratamento da ICC. O achado de mais de 10 AH/hora está associado a um risco 2,4 vezes maior de ter ICC, independente de outros fatores de risco conhecidos (7).

O modelo canino de apnéias obstrutivas do sono, desenvolvido pelo grupo de Eliot Phillipson (57), na Universidade de Toronto, foi empregado para testar o efeito das apnéias sobre o desempenho da função do ventrículo esquerdo. Após 3 meses de exposição a apnéias, os cães mostraram queda na fração de ejeção de 58 para 51% (58).

Revisões recentes citam problemas que as apnéias do sono adicionam ao quadro de ICC, como, por exemplo: aumento do tono simpático, necrose e apoptose de

miócitos, dessensibilização dos receptores betaadrenérgicos, arritmogênese e aumento de mortalidade (59).

A respiração de Cheyne-Stokes, associada a maior mortalidade por ICC, está mais diretamente relacionada aos mecanismos das apnéias centrais. Bradley & Floras revisaram as implicações das apnéias centrais na ICC, tema que foge ao escopo dessa revisão, mas é de extremo interesse para o entendimento das interfaces fisiológicas e fisiopatológicas entre funções cardíacas, respiratórias e sono (60).

O TRATAMENTO DA SAHOS E AS CARDIOPATIAS

O tratamento da SAHOS auxilia no controle de vários fatores de risco cardíaco, inclusive da HAS, constituindo indício adicional de relação causa/efeito entre SAHOS e cardiopatia. O problema, porém, tem sido tratar a SAHOS.

A síndrome resulta de numerosos processos anatômicos e fisiopatológicos, o que torna difícil estabelecer fórmula terapêutica única que contemple todos os casos (18). O tratamento da SAHOS encontra-se em seus primórdios, estágio em que não se concebe a cura da doença, apenas seu controle; em que se depende muito das características individuais do paciente e da sua adaptação e adesão ao tratamento.

O manejo da SAHOS com uso de aparelho de CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas ou *continuous positive airway pressure*) é a forma de tratamento mais eficaz e está bem estabelecido na literatura (61). Na maioria dos casos em que o paciente aceita o tratamento e adere ao uso do aparelho, os sintomas revertem.

Estudo observacional avaliou 168 pacientes com SAHOS, seguidos por 5 anos, comparando desfechos clínicos entre os que toleraram (107 pacientes) e os que não toleraram (61 pacientes) o tratamento com aparelho de CPAP. Embora a gravidade da SAHOS fosse maior nos que aderiram ao tratamento, esses apresentaram menor mortalidade total (7 contra 15%) e menor mortalidade cardiovascular (2 contra 15%) em relação aos não-tratados (62).

Nosso grupo acompanhou 110 pacientes do sexo masculino, residentes em Porto Alegre, com SAHOS por, em média, 9 anos (63). Os resultados indicam que os pacientes tratados clinicamente, inclusive com aparelho de CPAP, têm mortalidade significativamente inferior à dos pacientes que não receberam qualquer tratamento no período (figura 1).

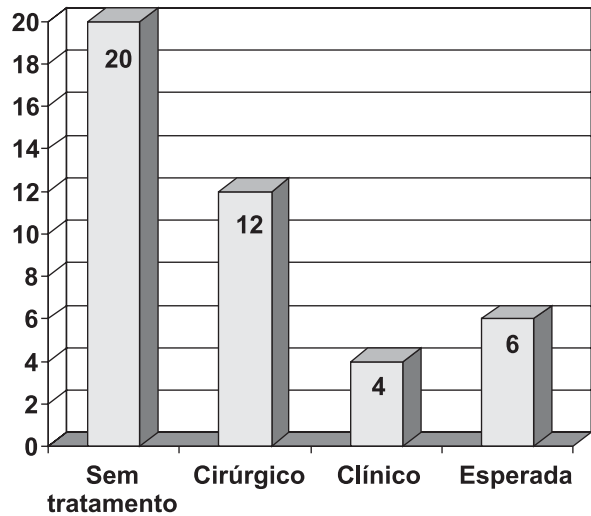


Figura 1. Percentagem de óbitos nos pacientes sem tratamento, tratados com cirurgia da orofaringe e clinicamente, inclusive com CPAP, comparada com a percentagem de óbitos esperada no período de 9 anos, em Porto Alegre, para população masculina de idade comparável.

Em 118 pacientes com SAHOS, randomizados para receber aparelho de CPAP ajustado com nível terapêutico de pressão nas vias aéreas ou com nível subterapêutico, como placebo, durante 1 mês, houve queda significativa da PA média nas 24 horas de 2,5 mmHg no grupo que recebeu níveis terapêuticos e elevação de 0,8 mmHg no grupo-controle. O efeito sobre a PA foi semelhante nos pacientes com e sem HAS e mais intenso naqueles com SAHOS mais acentuada (64).

Em estudo semelhante, 60 pacientes com SAHOS, a maioria hipertensos, foram randomizados para receber aparelho de CPAP ajustado em nível de pressão terapêutico ou subterapêutico, como placebo, por período de 9 semanas. Houve significativa redução da PA média em 10,5 mmHg (-18,5 a -2,4; p = 0,01) no grupo tratado em relação ao controle, os quais não apresentaram queda pressórica.

Apesar de, aparentemente, a hipertensão arterial pulmonar não representar problema na SAHOS, existe evidência de redução da pressão na artéria pulmonar de 17 para 14 mmHg, com uso de aparelho de CPAP por 4 meses (65). Note-se, entretanto, que esses são níveis normais de pressão pulmonar, e que os benefícios derivados dessa melhora são desconhecidos.

O grupo de Toronto, liderado por Douglas Bradley, mostrou aumento na fração de ejeção de 12 pacientes com ICC (fração de ejeção menor que 45%) que usaram aparelho de CPAP durante um mês. A fração de ejeção aumentou de 25 para 34% nesses 12 ca-

sos. Não se observaram mudanças nos 12 pacientes usados como controles que continuaram recebendo tratamento clínico (66). Estudo que planejava estudar 408 pacientes, randomizados, metade para receber tratamento clínico e metade para receber tratamento clínico e uso de CPAP, o CANPAP (*Continuous Positive Airway Pressure for Heart Failure Patients with central Sleep Apnea*), foi interrompido após 258 casos, pois mudanças na terapia médica da ICC reduziram a taxa dos desfechos de modo a tornar o estudo sem poder para mostrar diferenças entre os tratamentos. Os resultados do CANPAP detalham a melhora da fração de ejeção, tolerância ao exercício, tono simpático e sintomas de TRS (67).

Em casos de cardiopatia isquêmica, tratamento com aparelho de CPAP reduz o número de episódios de infradesnívelamento de ST e os sintomas de angina noturna, além de melhorar alguns desfechos intermediários, como a função endotelial (68).

Ainda não se resolveram as dúvidas quanto à indicação de tratamento da SAHOS na abordagem das doenças cardíacas, principalmente quanto a desfechos como mortalidade. Até o momento desta publicação, o tratamento da SAHOS está indicado para controlar a sonolência e os demais sintomas próprios dos TRS, com definida melhora na qualidade de vida dos pacientes. Por ora, auxílio no quadro da cardiopatia ocorrerá como benefício colateral.

CONCLUSÃO

A associação entre SAHOS e cardiopatias está bem estabelecida, com base em estudos epidemiológicos e fisiopatológicos em modelos animais e em humanos. Os TRS devem ser insistentemente investigados em pacientes com afecções cardíacas que apresentam roncar no sono, relato de apnéias e sonolência excessiva diurna.

Identificar em larga escala, entre pacientes com enfermidades cardíacas, indivíduos portadores de TRS através de métodos portáteis, mais facilmente utilizáveis, permanece sendo um desafio. No presente, não existiriam recursos instalados para realizar polissonografia em todos os casos de enfermidades cardíacas.

As dúvidas com respeito à eficácia do tratamento da SAHOS como abordagem preventiva e terapêutica em hipertensão arterial e cardiopatias persistem. Algumas destas questões são objeto de investigação em linha de pesquisa sobre TRS, cardiopatia e hipertensão em desenvolvimento no Serviço de Cardiologia do HCPA.

REFERÊNCIAS

1. Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med* 2003;254:6-12.
2. Kong J, Shepel PN, Holden CP, Mackiewicz M, Pack AI, Geiger JD. Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to sleep. *J Neurosci* 2002;22(13):5581-7.
3. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol* 2004;73:379-96.
4. Verrier RL, Harper RM, Hobson JA. Cardiovascular physiology: central and autonomic regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. Pp. 192-202.
5. 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;163:19-25.
6. Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.
7. Quan SF, Bersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung Blood Institute. *Circulation* 2004;109:951-7.
8. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2147-65.
9. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005;142:187-97.
10. Martinez D. In: Palombini BC, Porto NS, Araujo E, Godoy DV. *Doenças das vias aéreas: uma visão clínica integradora (viaerologia)*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. Pp. 435-8.
11. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003;26:15-9.
12. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.
13. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360(9328):237-45.
14. Bao G, Guilleminault C. Upper airway resistance syndrome – one decade later. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:461-7.

15. Guilleminault C, Stoohs R, Shiomi T, Kushida C, Schnittger I. Upper airway resistance syndrome, nocturnal blood pressure monitoring, and borderline hypertension. *Chest* 1996;109(4):901-8.
16. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med* 1993;328:1230-5.
17. 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;157:144-8.
18. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999;54:323-8.
19. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002;347:498-504.
20. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens* 1997;10:1319-25.
21. Ross SD, Sheinrait IA, Harrison KJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000;23:519-32.
22. Gus M, Nunes DS, Fernandes J, Cunha CP, Sant'Anna GD. Escala de sonolência de Epworth em pacientes com diferentes valores na monitorização ambulatorial de pressão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:21-4.
23. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
24. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992;15:376-81.
25. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-91.
26. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360(9328):237-45.
27. American Academy of Sleep Medicine Task Force. 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;22:667-89.
28. Series F, Kimoff RJ, Morrison D, et al. Prospective evaluation of nocturnal oximetry for detection of sleep-related breathing disturbances in patients with chronic heart failure. *Chest* 2005;127:1507-14.
29. Stoohs R, Guilleminault C. MESAM 4: an ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992;101:1221-7.
30. ATS/ACCP/AASM Taskforce Steering Committee. Executive summary on the systematic review and practice parameters for portable monitoring in the investigation of suspected sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1160-3.
31. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:209-15.
32. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001;24:721-5.
33. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
34. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Resp J* 2003;21:241-7.
35. Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2002;6(3):157-73.
36. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984;108:373-6.
37. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190-5.
38. Hla KM, Young TB, Bidwell T, et al. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-8.
39. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
40. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000;320:479-82.
41. Busjahn A, Knoblauch H, Knoblauch M, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms, plasma levels, cardiac dimensions: a twin study. *Hypertension* 1997;29:165-70.
42. Lin L, Finn L, Zhang J, Young T, Mignot E. Angiotensin-converting enzyme, sleep-disordered breathing, and hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1349-53.
43. Podszus T, Bauer W, Mayer J, Penzel T, Peter JH,

- von Wichert P. Sleep apnea and pulmonary hypertension. *Klin Wochenschr* 1986;64:131-4.
44. Hetzel M, Kochs M, Marx N, et al. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea: frequency and causes of pulmonary hypertension. *Lung* 2003;181(3):157-66.
 45. Martinez D, Lenz MC. Daytime left ventricular dysfunction measured echographically in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1997;112:50S.
 46. Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 1977;39:390-5.
 47. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-14.
 48. Fichter J, Bauer D, Arampatzis S, Fries R, Heisel A, Sybrecht GW. Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Chest* 2002;122:558-61.
 49. Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Heart* 2004;90:347-52.
 50. Adlakha A, Shepard JW Jr. Cardiac arrhythmias during normal sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 1998;2:45-60.
 51. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995;345:1085-7.
 52. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1744-9.
 53. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341-5.
 54. Scharf SM, Graver LM, Balaban K. Cardiovascular effects of periodic occlusions of the upper airways in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:321-9.
 55. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9:211-24.
 56. 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;169:354-60.
 57. Kimoff RJ, Makino H, Horner RL, et al. Canine model of obstructive sleep apnea: model description and preliminary application. *J Appl Physiol* 1994;76:1810-7.
 58. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1888-96.
 59. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-8.
 60. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822-6.
 61. White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001106.
 62. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076-84.
 63. Martinez D, Knorst M, Reali JA. Outcome of treated and untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992;102:129S.
 64. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-10.
 65. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Mcevoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:152-8.
 66. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41.
 67. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-33.
 68. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:348-53.