Apneia obstrutiva do sono como fator de risco cardiovascular

Obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease

Fatima Dumas Cintra

RESUMO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada pela obstrução completa ou parcial recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em períodos de apneia, dessaturação de oxihemoglobina e despertares noturnos frequentes, com conseqüente sonolência diurna. Apresenta uma predileção pelo sexo masculino, e, segundo recentes estudos populacionais, sua prevalência pode chegar a 32,8%. Atualmente, essa anormalidade do sono é considerada fator de risco para uma série de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial sistêmica, arritmias cardíacas, alterações estruturais cardíacas, insuficiência cardíaca, dentre outras. Além disso, existe a comprovação do aumento na taxa de mortalidade cardiovascular nos indivíduos portadores da doença sem tratamento efetivo. O *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) é o método de escolha para a maioria dos pacientes. A detecção e o tratamento adequado do distúrbio do sono podem melhorar a qualidade e a quantidade de sono, além de aumentar a sobrevida desse grupo de pacientes.

PALAVRAS-CHAVE

Apneia do sono tipo obstrutiva; sono; hipertensão arterial.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea is a risk factor for cardiovascular disease including arterial hypertension, cardiac arrhythmia, heart disease, heart failure, among other. Moreover, OSA was also associated to increase cardiovascular mortality. The use of *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) could improve survival and sleep quality.

KEYWORDS

Sleep apnea, obstructive; sleep; arterial hypertension.

INTRODUÇÃO

O estudo de Framingham foi um dos primeiros a demonstrar a importância de alguns fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas e cerebrovasculares.¹ Em seguida, existiram centenas de publicações na literatura médica para facilitar o entendimento das características epidemiológicas relacionadas à maior probabilidade de doença cardíaca.² Esses estudos confirmam a importância do tabagismo, níveis elevados de colesterol LDL, baixos níveis de colesterol HDL, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, história familiar, obesidade, sedentarismo, obesidade central, síndrome

plurimetabólica e ingestão de álcool como elementos de risco, assim como fatores relacionados a aterosclerose e suas complicações clínicas.

Concomitantemente ao aprimoramento científico nos fatores de risco cardiovasculares, a Medicina do Sono tornou-se um importante foco de atuação de vários centros de pesquisa, especialmente após a constatação do aumento da mortalidade cardiovascular³ em indivíduos portadores de apneia obstrutiva do sono (AOS). Dessa forma, a investigação da qualidade e quantidade do sono em indivíduos cardiopatas tornou-se uma realidade na prática clínica atual e o seu reconhecimento é de suma

importância, uma vez que está associada à pior evolução cardiovascular e o tratamento efetivo com pressão positiva pode propiciar uma evolução mais favorável.

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A AOS é caracterizada pela obstrução completa ou parcial recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em períodos de apneia, dessaturação de oxihemoglobina e despertares noturnos frequentes, com conseqüente sonolência diurna. Apresenta uma predileção pelo sexo masculino, e, segundo recentes estudos populacionais, sua prevalência pode chegar a 32,8%.⁴

Maior colapso das vias aéreas superiores durante o sono está associado a maior esforço respiratório e alteração no fluxo nasal e oral, que pode desencadear hipoxemia e hipercapnia. Esse processo leva a um despertar com restabelecimento da ventilação. A alternância, evento respiratório anormal/despertar, pode ocorrer várias vezes durante a noite.⁵

Durante cada episódio de apneia/hipopneia obstrutiva, a inspiração forçada contra a via aérea ocluída é acompanhada de uma pressão negativa no espaço pleural. À medida que a apneia se prolonga, acentuam-se a hipoxemia e a hipercapnia, levando à vasoconstrição pulmonar, com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar transitória. Ocorre, por outro lado, estimulação do sistema nervoso simpático, com vasoconstrição sistêmica e hipertensão arterial, podendo em alguns casos a pressão arterial sistólica alcançar níveis significativamente elevados após um episódio de apneia, mesmo em indivíduos com pressão arterial normal durante a vigília.⁶

Além disso, o fenômeno de hipoxemia e subsequente reoxigenação, repetido inúmeras vezes durante a noite, ocasiona alterações de perfusão com formação de radicais livres,⁷ sendo o estresse oxidativo considerado um contribuinte importante para as conseqüências cardiovasculares observadas nesse grupo de pacientes. O comportamento da homocisteína e cisteína também estão alterados nesse grupo de pacientes.⁸ A associação da AOS com a obesidade, o predomínio pelo sexo masculino e na fase pós-menopausa, bem como os efeitos sistêmicos desencadeados com o seu aparecimento, sugerem fortemente que a AOS é uma doença sistêmica e não uma anormalidade local, e possivelmente inúmeros outros fatores estão envolvidos na injúria observada nos portadores de AOS,^{9,10} os quais a longo prazo ocasionam alterações crônicas no sistema cardiovascular.

HIPERTENSÃO

AOS é fator de risco independente para hipertensão arterial sistêmica (HAS). A prevalência da HAS em portadores da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAHOS) varia de 40 a 90% e

o inverso, a prevalência da SAHOS entre portadores de HAS, é de 22 a 62%.¹¹

O estudo *Wisconsin Sleep Cohort*¹² forneceu importantes dados em relação à associação apneia do sono e hipertensão arterial. Tratou-se de um estudo prospectivo da associação entre as medidas objetivas de distúrbio respiratório do sono e hipertensão arterial. Foi realizado um acompanhamento por quatro anos em 709 participantes, e por oito anos em 184 participantes. Como conclusão, foi encontrada uma dose-resposta na associação entre distúrbios respiratórios do sono e o desenvolvimento de hipertensão arterial em quatro anos, após ajuste para potenciais fatores de confusão como hipertensão de base, idade, sexo, tabagismo, uso de álcool, índice de massa corpórea, entre outros. Além disso, mesmo os distúrbios do sono considerados como leve podem contribuir para os níveis mais elevados da pressão arterial.

Pacientes com AOS apresentam grande variabilidade da pressão arterial durante a noite, podendo não apresentar o descenso noturno observado em indivíduos normais, de forma que o uso do monitor ambulatorial da pressão arterial é de suma importância para o diagnóstico de hipertensão nessa condição.¹³

O impacto do tratamento com *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) em pacientes com HAS ainda é controverso e continua sendo estudado na literatura. Em uma metanálise¹⁴ com os dez principais estudos randomizados e controlados que avaliaram os efeitos do CPAP na pressão arterial de portadores de apneia do sono, a terapia com CPAP reduziu minimamente (1,38 mmHg) a pressão arterial sistólica (PAS), o que não apresentou significância estatística. De maneira similar, a pressão arterial diastólica (PAD) não apresentou redução após o uso do CPAP, quando comparada com o grupo placebo. Entretanto, na análise de um subgrupo de pacientes com apneia grave (índice de apneia hipopneia (IAH) > 30 eventos/hora), os efeitos do CPAP na pressão arterial foi de maior magnitude. O CPAP reduziu a PAS em 3,03 mmHg e a PAD em 2,03 mmHg com uma tendência à significância. É conveniente salientar que uma importante limitação desses estudos é o grupo controle que, na maioria das vezes, é tratado com o CPAP em uma pressão subterapêutica, o que poderia exercer alguns efeitos benéficos e dessa forma subestimar o benefício do tratamento; curto período de acompanhamento e número reduzido de participantes nos ensaios clínicos.

ARRITMIAS CARDÍACAS

A fibrilação atrial (FA) merece destaque por apresentar maior número de estudos clínicos correlacionando-a com os distúrbios respiratórios do sono¹⁵⁻¹⁹ e alta prevalência;²⁰ 81,6% dos pacientes portadores de fibrilação atrial crônica persistente ou permanentemente apresentavam AOS em uma amostra de hospital terciário.

Em um estudo prospectivo¹⁶ com pacientes referidos para a cardioversão elétrica de FA/flutter atrial, observou-se 82% de

recorrência nos pacientes com AOS sem tratamento ou com tratamento inadequado e 42% de recorrência nos pacientes tratados ($p = 0,013$). Além disso, no grupo de pacientes não tratados, a recorrência foi ainda maior entre os que apresentavam maior queda na saturação de oxigênio durante o evento de apneia ($p = 0,034$). Esses dados sugerem que o tratamento adequado com CPAP pode diminuir a recorrência de FA nos pacientes portadores de AOS.

DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Na AOS, o aumento da atividade nervosa simpática periférica durante o sono persiste durante a vigília e poderia contribuir para os eventos coronários agudos nas primeiras horas da manhã. Além do envolvimento do sistema nervoso autônomo, a inflamação e lesão endotelial poderiam participar dos mecanismos envolvidos na síndrome coronária aguda.²¹

Em um estudo avaliando o impacto do tratamento da AOS na evolução (86,5 ± 39 meses) de pacientes com doença da artéria coronária, observou-se que os pacientes adequadamente tratados apresentaram redução significativa no risco de ocorrência de eventos cardiovasculares definidos, como morte cardiovascular, síndrome coronária aguda, hospitalização por insuficiência cardíaca, ou necessidade de revascularização miocárdica ($p < 0,01$).²² É conveniente salientar que os estudos abordando o sono na doença arterial coronária ocorreram na fase crônica da doença. Estudos avaliando o papel do sono nos eventos coronarianos agudos são escassos na literatura, entretanto resultados sugerem que apenas 12% dos pacientes hospitalizados por infarto agudo do miocárdio apresentam a suspeita ou diagnóstico de AOS.²³

ALTERAÇÃO CARDÍACA ESTRUTURAL

Vários estudos mostraram importante associação entre a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e distúrbios do sono. No estudo *Sleep Heart Health*,²⁴ detectou-se que em pacientes apneicos com IAH > 11 eventos/hora a probabilidade para desenvolver ICC foi de 2,38, independentemente de outros fatores de risco estabelecidos. Por outro lado, acredita-se que a ICC também pode colaborar para o desenvolvimento de alterações no sono pela diminuição do tônus muscular das vias aéreas superiores durante a fase de repouso da respiração periódica típica da ICC e em razão do acúmulo de fluidos em partes moles da região cervical, facilitando a tendência ao colapso das vias aéreas superiores.

Estudos com ecocardiografia tridimensional demonstraram disfunção e remodelamento atrial esquerdo²⁵ associado à AOS com reversão após tratamento efetivo com pressão positiva.²⁶

Como conclusão, a associação entre distúrbio respiratório do sono e alterações cardiovasculares é alta. Deve-se ficar atento para o padrão e queixas relacionadas ao sono nos pacientes cardiologistas, uma vez que a abordagem multidisciplinar com

instituição de medidas e tratamentos que melhorem a qualidade e quantidade de sono pode impactar positivamente na evolução desse grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J*. 1990;120(3):672-6.
2. Kannel WB. Lessons from curbing the coronary artery disease epidemic for confronting the impending epidemic of heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88:1129-33.
3. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
4. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Dis Mon*. 1994;40(4):197-252.
5. Strohl KP, Novak RD, Singer W, et al. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep*. 1994;17(7):614-8.
6. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985;312(3):159-63.
7. Cintra F, Tufik S, D'Almeida V, et al. Cysteine: a potential biomarker for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2011;139(2):246-52.
8. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of metabolic syndrome. 2005;9(3):211-24.
9. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Autonomic dysregulation as a basis of cardiovascular, endocrine, and inflammatory disturbances associated with obstructive sleep apnea and other conditions of chronic hypoxia, hypercapnia, and acidosis. 2004;62(6):852-6.
10. 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.
11. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.
12. Baguet JP, Hammer L, Levy 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.
13. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2007;185(2):67-72.
14. Moe T, Gullsbj S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis*. 1996;7:475-8.
15. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589-94.
16. Schulz R, Eisele HJ, Seeger W. Nocturnal atrial fibrillation in a patient with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60(2):174.
17. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364-7.
18. Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Venho KK, Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study. *Chest*. 2004;125(3):879-85.
19. Braga B, Poyares D, Cintra F, et al. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med*. 2009;10(2):212-6.
20. Libby P, Ridker PM, Maresi A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
21. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J*. 2004;25(9):728-34.
22. Konecny T, Kuniyoshi FH, Orban M, et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(9):742-3.
23. 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.
24. Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, et al. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(12):1355-61.
25. Oliveira W, Campos O, Cintra F, et al. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnoea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *Heart*. 2009;95(22):1872-8