

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL
Residência Médica em Otorrinolaringologia

Jersica Ferreira de Araújo

**ESTUDO DA DISLIPIDEMIA EM PACIENTES COM SÍNDROME DA
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO:
RELAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA APNEIA OBSTRUTIVA DO
SONO E DISLIPIDEMIA**

São Paulo

2021

Jersica Ferreira de Araújo

**ESTUDO DA DISLIPIDEMIA EM PACIENTES COM SÍNDROME DA
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO:
RELAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA APNEIA OBSTRUTIVA DO
SONO E DISLIPIDEMIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Modalidade Residência Médica. Área: Otorrinolaringologia.

Orientadora: Dra. Fátima Regina Abreu Alves
Coorientadora: Dra. Gisela Andrea Yamashita Tanno

São Paulo

2021

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura do Autor:

Araújo, Jersica Ferreira de

Estudo da dislipidemia em pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono: Relação entre a gravidade da apneia obstrutiva do sono e dislipidemia / Jersica Ferreira de Araújo. – São Paulo: 2021.

28 f.: il.

Orientadora: Dra. Fátima Regina Abreu Alves

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Modalidade Residência Médica. Área: Otorrinolaringologia.

1. Apneia Obstrutiva do Sono. 2. Transtornos do Metabolismo dos Lipídeos. 3. Hipóxia. 4. Estresse Oxidativo. 5. Fatores de Risco de Doenças Cardíacas. I. Alves, Fátima Regina Abreu, orient. II. Hospital do Servidor Público Municipal. III Título.

Jersica Ferreira de Araújo

**ESTUDO DA DISLIPIDEMIA EM PACIENTES COM SÍNDROME DA APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO:
RELAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E
DISLIPIDEMIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Modalidade Residência Médica.

Área: Otorrinolaringologia.

Orientadora: Dra. Fátima Regina Abreu Alves

Coorientadora: Dra. Gisela Andrea Yamashita Tanno

São Paulo, 06 de outubro de 2021.

Banca Examinadora

Dr. Roberto Luiz Sodré

Dra. Gisela Andrea Yamashita Tanno

Dra. Suzana Lima Torres

Conceito Final

9,52

RESUMO

Atualmente, sabe-se que o sono é um estado ativo de regeneração e essencial para as funções fisiológicas do ser humano. Existem vários distúrbios do sono e um dos mais prevalentes é a Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) definida por episódios recorrentes de hipopneia ou apneia durante o sono, seguidas por esforço respiratório, em consequência da obstrução de vias aéreas superiores. Esses eventos geram alterações abruptas na pressão arterial, hipóxia intermitente, aumento das citocinas inflamatórias, estresse oxidativo, alterações endoteliais e desregulação do metabolismo lipídico, favorecendo a concepção de um ambiente aterogênico e ao aumento do risco cardiovascular, o que justifica a investigação de dislipidemia nesses pacientes. A terceira edição da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono classifica a SAOS em leve, moderada e grave a depender do número de eventos respiratórios por hora de sono durante a polissonografia. Um dos objetivos desse trabalho é investigar se há uma associação diretamente proporcional entre a gravidade da SAOS e o risco de dislipidemia através da análise do prontuário de pacientes apneicos atendidos entre julho de 2014 a junho de 2019 no ambulatório de sono do HSPM, orientando a prática assistencial desenvolvida na instituição. A amostra foi constituída por 74 pacientes com SAOS. Desses, 64 pacientes (86,5%) eram dislipidêmicos, mas apenas 27 (42,2%) realizavam tratamento hipolipemiante no período da primeira consulta. Os pacientes com distúrbio do metabolismo lipídico foram subdivididos em grupos segundo a gravidade da SAOS e aplicou-se testes estatísticos para analisar as proporções de ocorrência de dislipidemia e sua associação com o nível de apneia. A chance de dislipidemia em pacientes com SAOS grave foi 3.22 vezes maior em comparação ao grupo com apneia moderada. Calculou-se um p-valor de 0,18 (maior que 0,05), que não descarta a hipótese de associação entre SAOS e dislipidemia, mas sugere que a sua prevalência não é proporcional ao nível de gravidade da apneia. A desregulação do metabolismo lipídico constitui um dos pilares da base patogênica da aterosclerose. Diante dos dados obtidos neste estudo e da revisão da literatura, sugere-se a prática de alta suspeição na identificação de indivíduos com SAOS, o diagnóstico precoce de dislipidemia e ações que aumentem a adesão do paciente ao tratamento hipolipemiante, prática crucial para correta definição das metas terapêuticas individuais e prevenção das complicações cardiovasculares.

Palavras-chave: Apneia Obstrutiva do Sono; Transtornos do Metabolismo dos Lipídeos; Hipóxia; Estresse Oxidativo; Fatores de Risco de Doenças Cardíacas.

ABSTRACT

Currently, it is known that sleep is an active state of regeneration and essential for the physiological functions of human beings. There are several sleep disorders and one of the most prevalent is the Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) defined by recurrent episodes of hypopnea or apnea during sleep, followed by respiratory effort, because of upper airway obstruction. These events generate abrupt changes in blood pressure, intermittent hypoxia, increase in inflammatory cytokines, oxidative stress, endothelial changes, and dysregulation of lipid metabolism, favoring the conception of an atherogenic environment and increased cardiovascular risk, which justifies the investigation of dyslipidemia in these patients. The third edition of the International Classification of Sleep Disorders classifies OSAS into mild, moderate, and severe depending on the number of respiratory events per hour of sleep during polysomnography. One of the objectives of this work is to investigate whether there is a directly proportional association between the severity of OSAS and the risk of dyslipidemia through the analysis of the medical records of apneic patients treated between July 2014 and June 2019 at the HSPM sleep clinic, guiding the practice assistance developed in the institution. The sample consisted of 74 patients with OSAS. Of these, 64 patients (86.5%) were dyslipidemic, but only 27 (42.2%) underwent lipid-lowering treatment in the period of the first consultation. Patients with lipid metabolism disorder were subdivided into groups according to the severity of OSAS and statistical tests were applied to analyze the proportions of occurrence of dyslipidemia and its association with the level of apnea. The chance of dyslipidemia in patients with severe OSAS was 3.22 times higher compared to the group with moderate apnea. A p-value of 0.18 (greater than 0.05) was calculated, which does not rule out the hypothesis of an association between OSAS and dyslipidemia but suggests that its prevalence is not proportional to the level of apnea severity. The dysregulation of lipid metabolism is one of the pillars of the pathogenic basis of atherosclerosis. In view of the data obtained in this study and the literature review, the practice of high suspicion in the identification of individuals with OSAS, the early diagnosis of dyslipidemia and actions that increase patient adherence to lipid-lowering treatment is suggested, a crucial practice for the correct definition of individual therapeutic goals and prevention of cardiovascular complications.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea; Lipid Metabolism Disorders; Hypoxia; Oxidative stress; Heart Disease Risk Factors.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	
2.1 Objetivo geral	13
2.2 Objetivo específico	13
3 MÉTODOS	
3.1 Tipo de estudo	14
3.2 Critérios de seleção da amostra	14
3.3 Critérios de inclusão	14
3.4 Critérios de exclusão	14
3.5 Disposição e análise dos dados	14
4 RESULTADOS	16
5 DISCUSSÃO	19
6 CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	24
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	26
ANEXO A	27

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a medicina avançou em descompartmentalizar o ser humano, passando a vê-lo como indivíduo único e integral. Nesse contexto, o sono deixou de ser visto apenas como estado de não-alerta ou passivo para condição fundamental nos processos fisiológicos de reparo, imunidade, conservação de energia, consolidação do aprendizado, entre outros. A privação do sono, por interferir nesses processos, afeta negativamente o desempenho social e as relações interpessoais do indivíduo.⁽¹⁾

A terceira edição da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono (ICSD-3) distribui os seus distúrbios em sete categorias principais.⁽¹⁾ Dentre essas, há os transtornos relacionados à respiração: ronco primário, síndrome da apneia obstrutiva do sono, e síndrome da resistência das vias aéreas superiores.⁽²⁾

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é definida como episódios repetitivos de cessação da respiração durante o sono, acompanhados de esforço respiratório, devido à obstrução total ou parcial das vias aéreas superiores durante a inspiração, momento em que há um desequilíbrio entre as forças que dilatam a faringe – tração caudal torácica pelo aumento do volume pulmonar, extensão do pescoço, atividade dos músculos dilatadores – e as que tendem a estreitar sua luz – pressão negativa intraluminal, forças adesivas da mucosa, tônus vasomotor, flexão do pescoço, abertura e deslocamento inferior da mandíbula, força da gravidade, resistência nasal aumentada, efeito de Bernoulli, aumento da complacência dinâmica.⁽³⁾

Os episódios recorrentes de oclusão das vias aéreas superiores durante o sono culminam em hipóxia e hipercapnia intermitentes, fragmentação do sono, hipertensão intratorácica, ativação do sistema nervoso simpático, da atividade inflamatória e do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal. Essas alterações agravam a obesidade visceral, provocam distúrbios metabólicos, como resistência à insulina e hipertensão arterial sistêmica, e, conseqüentemente, predispõem a danos vasculares.⁽⁴⁾

O diagnóstico de SAOS é realizado pela história clínica, aplicação de questionários, exame físico e polissonografia (padrão ouro). A ICSD-3 define SAOS

como Índice de Apneia Hipoapneia (IAH), parâmetro obtido através de polissonografia, igual ou maior que 5 eventos por hora associado a sintomas típicos do distúrbio (sono não reparador, sonolência diurna, fadiga, insônia, sensação de engasgos noturnos, roncos altos ou apneia testemunhada) ou, igual ou maior que 15 eventos por hora, mesmo sem sintomas.⁽⁵⁾

Em relação a gravidade, a SAOS classifica-se em:

- Leve: IAH de 5,0 a 14,9 eventos por hora de sono;
- Moderada: IAH de 15,0 a 29,9 eventos por hora de sono;
- Grave: IAH com 30,0 eventos por hora de sono ou mais;

A relevância desse tema deve-se, dentre outros motivos, por sua alta prevalência na população e seu impacto negativo sobre os distúrbios cardiovasculares. Em análise realizada em 150 cidades brasileiras, 29% da população pesquisada queixava-se de ronco. Estudo epidemiológico desenvolvido por Bittencourt, demonstrou a prevalência de 32,9% de SAOS na população geral da cidade de São Paulo, sendo 40,6% nos homens e 26,1% nas mulheres.⁽²⁾

A síndrome da apneia obstrutiva do sono, frequentemente não-diagnosticada, é uma condição prevalente na população e estar associada a maior risco cardiovascular. A doença cardiovascular é uma das principais causas de mortalidade no mundo. Na cidade de São Paulo, as doenças cardiovasculares associadas à aterosclerose representam a principal causa de óbito.⁽⁴⁾

Inúmeras pesquisas foram desenvolvidas na busca em elucidar a fisiopatologia da SAOS e o seu impacto sobre o sistema cardiovascular. Esse é um campo em constante desenvolvimento e, até o momento, os mecanismos conhecidos pelos quais a SAOS aumenta o risco cardiovascular são:

- Durante o esforço respiratório realizado a cada episódio de apneia ou hipopneia obstrutiva, a inspiração forçada contra a via aérea ocluída gera pressão negativa no espaço pleural, vasoconstrição pulmonar e hipertensão pulmonar transitória. Em consequência, há estimulação do sistema nervoso simpático, vasoconstrição sistêmica e hipertensão arterial. No final do evento apneico, encontramos o pico máximo de atividade simpática seguida por acentuada

diminuição durante a recuperação, o que ocasiona alterações abruptas na pressão arterial⁽⁴⁾;

– Durante os episódios apneicos, observa-se pressão intratorácica negativa com redução do débito cardíaco e ativação diferencial de barorreceptores, hipóxia, hipercapnia e despertar relacionado ao evento. O estímulo hipoxêmico intermitente dos quimiorreceptores periféricos aumentam o tônus simpático dos pacientes apneicos, com o dobro dos valores normais, mesmo em vigília e em condições ideais de suprimento de oxigênio. Os inúmeros episódios de dessaturação que ocorrem na SAOS são um importante fator desencadeador de arritmias cardíacas e a sua frequência associa-se à intensidade da hipóxia⁽⁴⁾;

– A interleucina 6 e o fator- α de necrose tumoral são citocinas inflamatórias que participam da regulação fisiológica do sono. Em pacientes apneicos, encontram-se anormalmente elevadas, em decorrência da exposição a hipóxia recorrente e a fragmentação do sono⁽⁴⁾;

– Paciente apneicos apresentam diminuição ou ausência dos mecanismos fisiológicos de relaxamento vascular devido uma mudança fenotípica do endotélio, com altos níveis de endotelina e baixos níveis de ácido nítrico e prostaciclina, além da expressão aumentada de moléculas de adesão. Os recorrentes episódios de hipoxemia, seguidos por reoxigenação, ocasionam alterações de reperfusão com formação de radicais livres e estresse oxidativo. Além disso, observa-se aumento da agregação plaquetária e hipercoagulabilidade sanguínea. Essas alterações endoteliais, da coagulação sanguínea e inflamatórias podem contribuir, de algum modo, para o aumento do risco cardiovascular e aterogênese em pacientes com SAOS⁽⁴⁾;

– Durante os recorrentes episódios apneicos, a hipóxia intermitente promove maior transcrição do Fator-1 Induzido por Hipóxia (HIF-1) no corpo carotídeo, cardiomiócitos e fígado. Esse, por sua vez, regula positivamente o fator de transcrição SREBP1 (Proteína-1 de ligação ao elemento regulatório de esteroide) – considerado regulador mestre da biossíntese de lípidos – e a SCD1 (Esteróide coenzima A desaturase 1) – enzima lipogênica com papel essencial na biossíntese de ácidos graxos monoinsaturados –, resultando em lipólise do tecido adiposo e biossíntese hepática com secreção de lipoproteínas de muito baixa densidade

(VLDL). Além disso, a depuração de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (quilomícrons e VLDL) no estado pós-prandial é retardada devido a menor atividade da LPL (Lipase lipoproteica), enzima presente na superfície endotelial de capilares do tecido adiposo e músculos responsável pela hidrólise dessas lipoproteínas. Associada a geração de espécies reativas de oxigênio presente na SAOS, há progressão da dislipidemia com peroxidação lipídica e danos aos órgãos-alvo⁽⁶⁾;

O colesterol é uma substância química fundamental para o bom funcionamento do organismo, pois é o precursor dos hormônios esteroides, dos ácidos biliares e da vitamina D, além de participar da constituição das membranas celulares permitindo a sua fluidez e a ativação de enzimas. Para que os lipídeos sejam transportados na corrente sanguínea, é necessária sua conjugação com uma estrutura proteica pertencente ao grupo das apolipoproteínas. Estas se conjugam com lipídios e formam as lipoproteínas, complexo essencial para a biodisponibilidade dos ácidos graxos, glicerol, colesterol e seus ésteres, e fosfolípidos.⁽⁷⁾

Existem quatro grandes classes de lipoproteínas que são separadas em dois grupos:

- Ricas em triglicerídeos (TG): são maiores e menos densas, representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e pelas Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa (VLDL), de origem hepática;

- Ricas em colesterol: inclui as Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL-c) e as Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL-c);

O processo de esterificação do colesterol, que permite o seu transporte dos tecidos periféricos para o fígado, ocorre principalmente nas HDL-c, fundamental para estabilização e transporte no plasma do colesterol extraído das células. As Lipoproteínas de Alta Densidade contribuem para a proteção do leito vascular contra a aterogênese por meio da remoção de lipídeos oxidados da LDL-c, da inibição da fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio, e estimulando a liberação de óxido nítrico. Há várias evidências da relação inversa entre os níveis de HDL-c e risco cardiovascular.⁽⁷⁾

Diante do exposto, além da demonstração do aumento na taxa de mortalidade cardiovascular em pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono, é

mandatório conhecer essa patologia e suas repercussões, prática preconizada pelas sociedades e organizações médicas, visando sua alta suspeição e investigação. O foco deste trabalho foi a associação entre SAOS e a desregulação do metabolismo das lipoproteínas.

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem complexa e multifatorial, ocorre em resposta à agressão endotelial e acomete principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre. Suas principais complicações são o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular encefálico. A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular por diversos fatores de risco, dentre eles, a dislipidemia. A desregulação do metabolismo lipídico constitui um dos pilares da base patogênica da aterosclerose. Uma das consequências da apneia obstrutiva do sono é a concepção de um ambiente aterogênico, o que justifica a investigação de dislipidemia nesses pacientes, o incentivo em compreender a dimensão dos achados e a agressividade da intervenção.^(1,2,6)

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar a relação entre dislipidemia e Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), segundo os critérios da ICSD-3, através da análise dos dados coletados das fichas do Protocolo de medicina do sono do setor de otorrinolaringologia do Hospital do Servidor Público Municipal (anexo A). E, por meio desse, enriquecer os dados disponíveis na literatura e instigar a discussão do tema na classe médica.

2.2 Objetivo específico

Investigar se há uma associação diretamente proporcional entre a gravidade da SAOS e o risco de dislipidemia ou apenas uma distribuição aleatória, orientando a prática assistencial desenvolvida na instituição.

3 MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional e transversal.

3.2 Critérios de seleção da amostra

Os dados analisados foram obtidos a partir das fichas do Protocolo de medicina do sono (anexo A) existentes nos prontuários de paciente acompanhados no ambulatório de sono do setor de otorrinolaringologia do Hospital do Servidor Público Municipal. Foram considerados os paciente atendidos entre julho de 2014 a junho de 2019.

3.3 Critérios de inclusão

Ter diagnóstico polissonográfico de síndrome da apneia obstrutiva do sono segundo a ICSD-3 (3ª edição da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono): Índice de apneia hipoapneia (IAH) igual ou maior que 5 eventos por hora de sono, associado a sintomas típicos do distúrbio; ou IAH maior ou igual a 15 eventos por hora de sono, independente dos sintomas.

Foram consideradas apenas as fichas com preenchimento completo e os exames laboratoriais coletados antes de intervenção terapêutica.

3.4 Critérios de exclusão

Pacientes sem diagnóstico polissonográfico de SAOS ou sem registro dos exames laboratoriais prévios ao tratamento proposto.

3.5 Disposição e análise dos dados

De posse da amostra a ser estudada, foi realizada revisão dos prontuários e coleta dos dados: gênero, idade, IAH, presença de tratamento hipolipemiante, história de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral, e os valores de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicérides (TG).

A amostra foi dividida em pacientes dislipidêmicos e não dislipidêmicos. Neste trabalho optou-se por considerar pacientes dislipidêmicos aqueles que já faziam uso de algum hipolipemiante ou que apresentasse um ou mais desses achados laboratoriais, em jejum:

- Colesterol total maior ou igual a 190mg/dL;
- HDL-c menor ou igual a 40mg/dL;
- Triglicérides maior ou igual a 150mg/dL;

Optamos por esses valores de referência por tratar-se do alvo terapêutico do perfil lipídico sugerido pela Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2017.⁽⁷⁾

Os pacientes foram subdivididos em grupos de gravidade de SAOS, conforme o IAH encontrado na primeira polissonografia realizada, em:

- Leve: quando o IAH se encontra entre 5,0 e 14,9 eventos por hora de sono;
- Moderada: quando o IAH se encontra entre 15,0 e 29,9 eventos por hora de sono;
- Grave: quando o IAH é igual ou maior que 30,0 eventos por hora de sono;

Os dados coletados foram dispostos em tabela do microsoft excel. Recorreu-se a uma estatística descritiva simples para caracterizar a amostra e a distribuição das variáveis. Para as variáveis contínuas calculou-se a média e respectivo desvio-padrão. As variáveis categóricas ou qualitativas foram expressas como frequência absoluta. Para a análise estatística, foi construída uma tabela de contingência (Tabela 2) das variáveis do estudo e aplicado os seguintes testes:

- Razão de chances (para valores adjacentes);
- Teste de tendência de Cochran-Armitage;

Primeiramente, calculou-se a razão de chances de ter dislipidemia entre os casos de gravidade leve e moderada de SAOS, e entre os casos de gravidade moderada e grave. Após, utilizou-se o teste de associação de Cochran-Armitage, para medir se as proporções de ocorrência de dislipidemia aumentam com o nível de apneia, a fim de verificar a associação positiva entre a prevalência de dislipidemia (variável binária) e o grau de apneia obstrutiva do sono (variável ordinária), finalizando com os resultados das medidas. Os cálculos estatísticos foram realizados através do software RStudio, no qual foi utilizada a biblioteca DescTools (versão 0.99.42, disponível em <https://www.rdocumentation.org/packages/DescTools/versions/0.99.42>).

4 RESULTADOS

A Tabela 1 expõe as características da amostra do estudo. Foram selecionados 74 pacientes, dos quais 64 (86,5%) eram dislipidêmicos e 10 (13,5%) normolipidêmicos. Dentre esses, 31 participantes (41,9%) eram do sexo masculino e 43 (58,1%) do sexo feminino. A idade média da amostra total foi de 57,7 anos com uma dispersão de 8,7 anos. Não foi observado diferença significativa entre a idade dos pacientes dislipidêmicos e normolipidêmicos. O grupo dos dislipidêmicos foi constituído predominantemente por indivíduos do gênero feminino (61%), ocorrência não observada no grupo dos não dislipidêmicos. Em relação ao tratamento medicamentoso para os distúrbios do metabolismo lipídico, como esperado, nenhum indivíduo normolipidêmico fazia uso, mas 57,8% dos indivíduos dislipidêmicos da amostra não realizava tratamento hipolipemiante no período da primeira consulta no ambulatório do sono (Figura 1).

Tabela 1 – Caracterização da amostra em valores absolutos

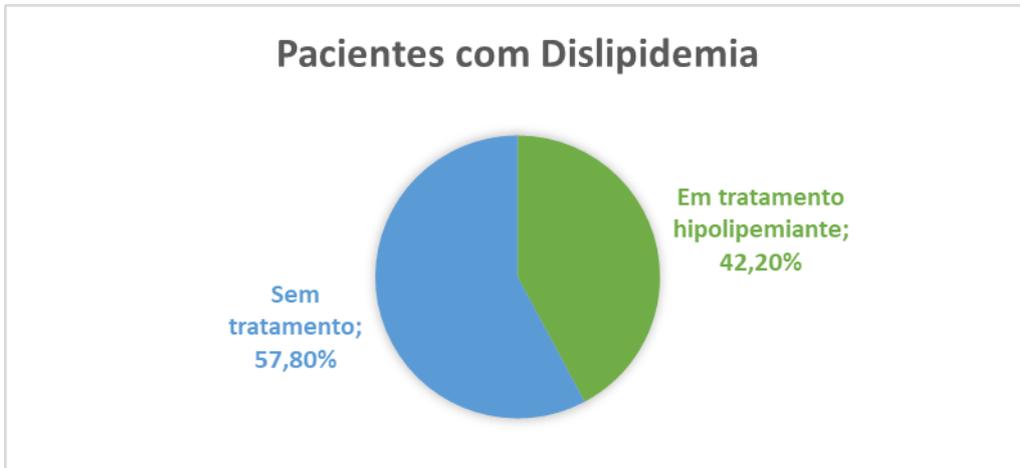
	Total (74)	Normolipidêmico (10)	Dislipidêmico (64)
Idade	57,7 ± 8,7	60,7 ± 9,9	57,2 ± 8,45
Masculino	41,9% (31)	60% (6)	39% (25)
Feminino	58,1% (43)	40% (4)	61% (39)
Faz uso de hipolipemiante	36,5% (27)	0% (0)	42,2% (27)
Sem hipolipemiante	63,5% (47)	100% (10)	57,8% (37)

Fonte: Araújo JF (2021)

Legenda: (n) valores absolutos; % percentual;

Na amostra, considerando apenas a primeira avaliação no ambulatório de sono, apenas dois pacientes relataram complicações relacionadas a aterosclerose, um com história de ataque isquêmico transitório e outro com acidente vascular cerebral isquêmico. O perfil lipídico desses indivíduos estava dentro dos limites de normalidade.

Figura 1 – Percentual de pacientes dislipidêmicos que fazem, ou não, tratamento hipolipemiante.



Fonte: Araújo JF (2021)

A relação entre a gravidade da Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) – leve, moderada e grave – com a prevalência de dislipidemia foi retratada na Tabela 2. Por meio desta, observa-se que a amostra do estudo, independente do status do perfil lipídico, é constituída por 34 (45,9%) indivíduos com diagnóstico de SAOS grave, seguida por 21 (28,4%) com SAOS moderada e 19 (25,7%) com SAOS leve, proporcionalidade observada também no subgrupo de pacientes dislipidêmicos (Figura 2).

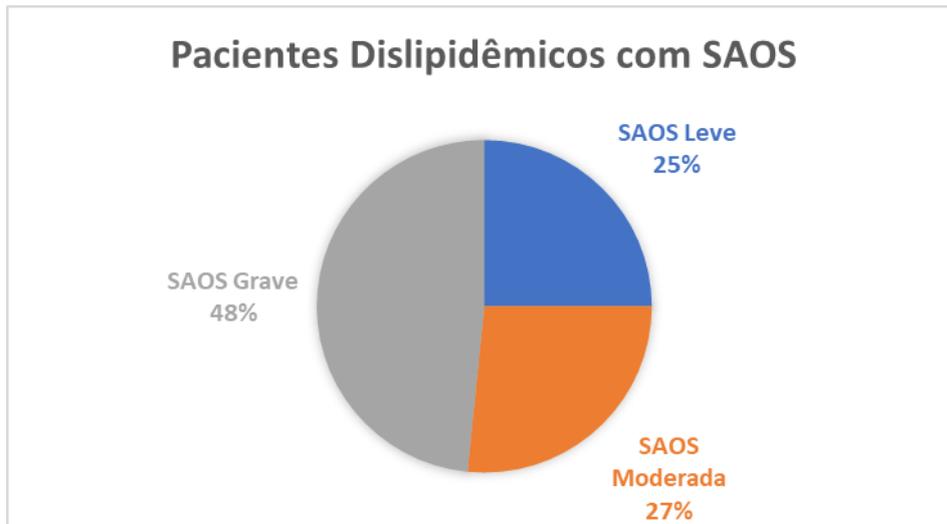
Tabela 2 – Comparação da gravidade da SAOS em indivíduos dislipidêmicos e não dislipidêmicos

Gravidade da SAOS	Total (74)	Normolipidêmico (10)	Dislipidêmicos (64)
Leve	25,7% (19)	30% (3)	25,0% (16)
Moderada	28,4% (21)	40% (4)	26,6% (17)
Grave	45,9% (34)	30% (3)	48,4% (31)

Fonte: Araújo JF (2021)

Legenda: (n) valores absolutos; % percentual;

Figura 2 – Percentual de pacientes dislipidêmicos com relação a gravidade da SAOS.



Fonte: Araújo JF (2021)

Por meio do teste de razão de chances, consegue-se afirmar que a chance de ter dislipidemia dado ter SAOS moderada é 0.6 vezes a chance de dislipidemia dado ter grau de apneia leve. No que diz respeito a chance de ter dislipidemia dado ter grau de apneia grave é 3.22 vezes a chance de dislipidemia dado ter SAOS moderada, o que ratifica a forte associação entre essas patologias e não contraria a ideia de que as chances de ter dislipidemia aumentam dado o aumento do nível de apneia. Porém, para analisar o nível de significância do resultado, foi usado o teste de associação de Cochran-Armitage com o nível de significância de 5% (0,05) que obteve um p-valor de 18% (0,18) que não descarta a hipótese de associação entre SAOS e dislipidemia, mas sugere que a sua prevalência não é proporcional ao nível de gravidade da apneia, pois há grande probabilidade da diferença observada entre os grupos seja ao acaso.

5 DISCUSSÃO

A agressão endotelial, que precede a formação da placa aterosclerótica, por ação sinérgica de fatores de risco, promove inflamação da camada íntima de artérias de médio e grande calibre, compondo um endotélio disfuncional com maior permeabilidade às lipoproteínas plasmáticas. Partículas oxidadas de LDL-c no espaço subendotelial promovem a exposição de diversos neoepítomos imunogênicos e a expressão de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial. O depósito de lipoproteínas na parede arterial é o processo-chave no início da aterogênese, proporcional a sua concentração no plasma. Baixos níveis sanguíneos de HDL-c e altos de triglicérides devem ser interpretados como parte de um perfil metabólico aterogênico, e tratados de forma agressiva tanto por medidas farmacológicas, como não farmacológicas.⁽⁷⁾

O foco principal deste trabalho é estudar a relação entre SAOS e a desregulação do metabolismo das lipoproteínas, ratificando a relevância da dislipidemia nesses pacientes e na aterogênese. A hipóxia intermitente em portadores de SAOS aumenta a síntese hepática de lipídios e a lipólise periférica que, somado ao estresse oxidativo, reduzem a capacidade das HDL-c de prevenir a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), aumentando o risco cardiovascular.⁽⁷⁾

Apesar de vários estudos demonstrarem que a SAOS está associada a uma diminuição do HDL-c e a um aumento dos triglicérides, em conformidade com a amostra deste trabalho, não se conhece o mecanismo preciso pelo qual a SAOS e a hipóxia intermitente induzem a dislipidemia. Essa hipótese se sustenta com base nos seguintes achados⁽⁶⁾:

- Existe uma associação entre SAOS e hipercolesterolemia que é independente da adiposidade e é parcialmente reversível com a terapia de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), mesmo sem alterações no peso corporal;
- A SAOS se associa com um aumento da peroxidação lipídica e dos níveis de LDL-c;

- O aumento da espessura da íntima-média da carótida e estreitamento progressivo das artérias coronárias em pacientes com SAOS;

Neste trabalho, 86,5% da amostra estudada (64 pacientes) apresentava algum distúrbio do perfil lipídico ou fazia uso de hipolipemiante. Em 2017, a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose⁽⁷⁾, considerando o risco cardiovascular, estabeleceu os valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico em maiores de 20 anos de idade (Tabela 3), sendo as variáveis consideradas neste estudo. Os dados disponíveis mostram que em doentes com SAOS se observa uma elevação da concentração de triglicérides, diminuição do HDL e elevação da relação entre o colesterol total e HDL em comparação aos pacientes sem distúrbio do sono, conhecimento reforçado pelos achados exibidos na Tabela 1.^(6,12)

Tabela 3 – Valores de referência e de alvo terapêutico do perfil lipídico

	Com jejum	Categoria referencial
Colesterol total	< 190 mg/dL	Desejável
HDL-c	> 40 mg/dL	Desejável
Triglicérides	< 150 mg/dL	Desejável

Fonte: (Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017)⁷

Estudos de prevalência demonstram que o ronco acomete 45% dos homens e 30% das mulheres acima dos 65 anos de idade⁽²⁾. Este trabalho teve uma amostra composta predominantemente pelo sexo feminino (58,1%), divergindo do observado na literatura. Segundo o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), a participação feminina no setor público municipal, em 2017, foi de 66%, dado que pode ter influenciado no resultado encontrado, visto que este estudo foi realizado em um serviço de atendimento exclusivo a servidores públicos municipais. A idade média da amostra foi de $57,7 \pm 8,7$ anos, faixa etária compatível com a descrita na literatura.^(5,8,9)

A síndrome da apneia obstrutiva do sono está fortemente associada com a morbimortalidade cardiovascular, e é reconhecida como fator de risco independente para morte. Modelos animais sugerem que a hipóxia intermitente, em médio prazo, influencia decisivamente na formação de lipoproteínas disfuncionais, resultando em dislipidemia persistente, desenvolvimento e progressão da aterosclerose.⁽⁶⁾

Os dois pacientes da amostra estudada que relataram complicações relacionadas a aterosclerose apresentavam as taxas do perfil lipídico dentro dos limites de normalidade, o que pode representar uma tendência de adesão ao tratamento ou de terapia hipolipemiante mais agressiva instituída pelo médico apenas após a ocorrência de complicação. Deve-se considerar também o custo financeiro relacionado ao tratamento recomendado pela diretriz brasileira, que foi considerado um dos principais determinantes da baixa adesão (9,4%) em pacientes com doença arterial coronariana acompanhados em serviço de cardiologia.⁽¹⁰⁾

Um dado alarmante encontrado neste estudo foi o percentual de pacientes dislipidêmicos sem qualquer tratamento hipolipemiante. Dos 64 pacientes com dislipidemia, apenas 27 (42,2%) tomavam alguma medicação para o controle dos níveis de lipoproteínas, embora exista ampla evidência, embasada em estudos genéticos e ensaios clínicos randomizados, que níveis mais baixos de LDL-c obtidos com estatinas e outros hipolipemiantes se associam a redução proporcional de desfechos cardiovasculares, incluindo morte. Uma redução de mais de 20 mg/dL de LDL-c com tratamento hipolipemiante mais intensivo é capaz de diminuir em 19% e 31% a incidência de infarto do miocárdio não-fatal e de acidente vascular encefálico isquêmico, respectivamente. Além disso, o tempo de uso de estatinas, e não somente a dose, parece também ter papel central na redução do risco de morte por causas cardiovasculares.⁽¹¹⁾

Uma análise de meta-regressão de 64 estudos, com uma amostra de 7.971 pacientes com SAOS e de 10.145 controles, demonstrou que pacientes com apneia obstrutiva do sono apresentavam altos níveis de dislipidemia, incluindo colesterol total, LDL-c, HDL-c e TG. A associação foi reforçada pela demonstração de uma correlação entre a gravidade do IAH e os níveis de HDL-c e triglicerídeos.⁽⁶⁾ Tan e colaboradores observaram que pacientes com SAOS apresentam disfunção do HDL-c diretamente proporcional à gravidade da doença ao comparar a capacidade das

partículas de HDL em prevenir a oxidação de LDL-c em 128 pacientes, entre apneicos e controle.⁽¹³⁾ No presente estudo, não foi possível demonstrar a associação proporcional entre a prevalência de dislipidemia e o nível de gravidade da SAOS, com um p-valor de 0,18, o que não exclui a forte relação de risco entre apneia e distúrbios do metabolismo das lipoproteínas. Em parte, esse resultado pode ser atribuído a pequena amostra do grupo controle (pacientes apneicos normolipidêmicos), contribuindo para a contrariedade da hipótese inicial.

Portanto, mesmo não sendo possível demonstrar a associação proporcional entre a prevalência de dislipidemia e o nível de gravidade da SAOS, a razão de chances demonstra a forte relação de risco entre apneia e distúrbios do metabolismo das lipoproteínas. Sugere-se a prática de alta suspeição na identificação de indivíduos com SAOS, o diagnóstico precoce de dislipidemia e ações que aumentem a adesão do paciente ao tratamento hipolipemiante, prática crucial para correta definição das metas terapêuticas individuais e prevenção das complicações cardiovasculares.

6 CONCLUSÃO

No presente estudo, não foi possível demonstrar a associação proporcional entre a prevalência de dislipidemia e o nível de gravidade da SAOS, com um p-valor de 0,18, o que não exclui a forte relação de risco entre apneia e distúrbios do metabolismo das lipoproteínas demonstrado pelo teste de razão de chances.

REFERÊNCIAS:

1. Neves GSM, Macedo P, Gomes MM. Transtornos do sono: atualização (1/2). *Revista Brasileira de Neurologia* [Internet]. 2017 [acesso em 16 Set 2021]; 53(3):19-30. Disponível em: <https://revistas.ufrj.br/index.php/rbn/article/view/14487>
2. Haddad FLM, Gregório LC. Manual do residente: medicina do sono. Barueri, SP: Manole, 2017. 259p.
3. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* [Internet]. 2012 Jan 1 [acesso em 16 Set 2021]; 35(1):17-40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3242685/>
4. Cintra FD, Poyares D, Guilleminault C, Carvalho AC, Tufik S, Paola AAV. Alterações cardiovasculares na síndrome da apnéia obstrutiva do sono. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2006 Jun;86(6). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2006000600001>
5. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest* [Internet]. 2014 Nov [acesso em 16 Set 2021]; 146(5):1387–94. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/3b1f/643e6f9304dca3dffc99b251872c49fcf07d.pdf>
6. Barros D, García-Río F. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: from animal models to clinical evidence. *Sleep* [Internet]. 2018 Nov 24;42(3). Disponível em: <https://academic.oup.com/sleep/article/42/3/zsy236/5204276?login=true>
7. Faludi, André Arpad et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2017 [acesso em 16 Set 2021]; v.109, n.2 Supl.1, pp. 1-76. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>
8. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *The European respiratory journal* [Internet]. 2007 [acesso em 16 Set 2021]; 29(1):156–78. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197482>
9. Mulheres dominam serviço público no estado de SP [Internet]. AFPEsp. 2021 Mar 8 [acesso em 16 Set 2021]. Disponível em: <https://m.afpesp.org.br/noticias/servidor-publico/mulheres-dominam-servico-publico-no-estado-de-sp>

10. Veloso RCSG. Perfil de utilização de estatinas e adesão ao tratamento em pacientes com doença arterial coronariana de um ambulatório de cardiologia de um hospital de ensino [dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais; 2019. [acesso em 16 Set 2021]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/30095>

11. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, Póvoa RMS et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. Arq. Bras. Cardiol. 2019;113(4):787-891.

12. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JPH. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increase prevalence of metabolic syndrome. Eur Heart J. 2004; 25: 735-41

13. Tan KC et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. Atherosclerosis. 2006; 184(2):377–382.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA:

- Pignatari SSN, Anselmo-Lima WT, organização. Tratado de otorrinolaringologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.
- Rodrigues AP, Pinto P, Nunes B, Bárbara C. Obstructive Sleep Apnea: Epidemiology and Portuguese patients profile. Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition). 2017 Mar;23(2):57–61.

ANEXO A – Protocolo Medicina do Sono ORL HSPM

Nome: _____ Idade: _____ Sexo: _____

RH: _____ DN: ____|____|____ Data do atendimento: ____|____|____

Altura: _____ Peso: _____ IMC: _____ CC: _____ CA: _____

Comorbidades: () sim () não Quais: _____

Sintomas gástricos: _____

Medicamentos (incluir indutores do sono): () sim () não Quais:
_____**Queixas:**

- Roncos: () sim () não Grau: _____

- Tempo de sono: deita: _____ dorme: _____ acorda: _____ levanta: _____

- Sonolência excessiva diurna: () sim () não Nota total: _____

Escala de Epworth: Qual a possibilidade de cochilar ou adormecer nessas situações?

1. Sentado e lendo	0	1	2	3
2. Vendo televisão	0	1	2	3
3. Sentado em lugar público sem atividades, como sala de espera, cinema, teatro e igreja	0	1	2	3
4. Como passageiro de carro, trem ou metro andando por 1 hora sem parar	0	1	2	3
5. Deitado para descansar a tarde	0	1	2	3
6. Sentado e conversando com alguém	0	1	2	3
7. Sentado após uma refeição sem álcool	0	1	2	3
8. No carro parado por alguns minutos durante o trânsito	0	1	2	3

- Sono não reparador: () sim () não

- Pausas respiratórias: () sim () não

Exame otorrinolaringológico:

Alterações musculoesqueléticas: _____

Classificação de Angle: classe I () classe II () classe III ()

Oroscopia: Amígdalas: _____ Mallampati: _____ Friedman: _____

Outros: _____

Rinoscopia: _____

PSG – data:	____ ____ ____	____ ____ ____
IDR		
IAH / RERA		
SatO2 mínima		
Eficiência / TTS		
N1 / N2 / N3 / REM		
Despertares		
PLM / Bruxismo		
% TTS SatO2 < 90%		

Nasolaringofibroscoopia: _____

Laboratório: Hb/Ht: _____ TSH/T4L: _____ HbA1c: _____ GJ: _____ Insulina: _____

Cortisol: _____ PCR: _____ VHS: _____ CT/LDL/HDL/TG: _____

Proposta: _____

Responsável pelo preenchimento: _____

Siglas:

RH (registro hospitalar)

DN (data de nascimento)

IMC (índice de massa corpórea)

CC (circunferência cervical)

CA (circunferência abdominal)

PSG (polissonografia)

IDR (índice de distúrbio respiratório)

IAH (índice de apneia-hipopneia)

RERA (esforço respiratório relacionado a despertar)

SatO2 (saturação de oxigênio)

TTS (tempo total de sono)

N (fases ou estágios do sono)

REM (sono com movimento rápido dos olhos)

PLM (movimentos periódicos dos membros)

Hb (hemoglobina)

Ht (hematócrito)

TSH (hormônio estimulante da tireoide)

T4L (tiroxina livre)

HbA1c (hemoglobina glicada)

GJ (glicemia de jejum)

PCR (proteína C reativa)

VHS (velocidade de hemossedimentação)

CT (colesterol total)

LDL (lipoproteína de baixa densidade)

HDL (lipoproteína de alta densidade)

TG (triglicerídeos)