

# Apneia obstrutiva do sono e arritmias cardíacas: papel da síndrome no surgimento e na evolução das arritmias

Antonio Amorim de Araújo Filho  
Carlos José Dornas Gonçalves Barbosa  
Cintia Galhardo Tressino  
Danillo Taiguara Ramos Gomes da Silva  
Tarcisio Campostrini Borghi Junior

## **Editores convidados**

Dalmo Antônio Ribeiro Moreira  
Rogério Andalaft



**Instituto DANTE PAZZANESE  
de Cardiologia**

**São Paulo  
2010**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Cardiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia como parte da avaliação de conclusão do primeiro ano do curso.

Araújo Filho, AA

Apneia obstrutiva do sono e arritmias cardíacas: papel da síndrome no surgimento e na evolução das arritmias/Antonio Amorim de Araújo Filho, Carlos José Dornas Gonçalves Barbosa, Cintia Galhardo Tressino, Danillo Taiguara Ramos Gomes da Silva, Tarcísio Campostrini Borghi Júnior. – São Paulo, IDPC, 2010.

Monografia

Orientadores: Dalmo Antônio Ribeiro Moreira e Rogério Andalaft

Descritores: 1. Arritmias Cardíacas 2. Apneia do Sono Tipo Obstrutiva 3. Doenças Cardiovasculares

IDPC

*“Que coisa misteriosa o sono!...  
Só aproxima a gente da morte para  
nos estabelecer melhor dentro da vida...”*

*Mário de Andrade*



*A Deus, por toda a iluminação em nossas vidas.  
Aos orientadores Drs. Dalmo Antônio Ribeiro Moreira e  
Rogério Andalaft, nossos sinceros agradecimentos pela  
determinação e pelo apoio para a conclusão desta obra.  
À Dra. Carolina de Campos Gonzaga, da Seção de  
Hipertensão Arterial do Instituto Dante Pazzanese de  
Cardiologia, pela contribuição científica prestada.  
À Dra. Fernanda Louise Martinho Haddad (Unifesp) e ao  
Dr. José Martins D. Cassiolato (Cardios), pelas ilustrações  
gentilmente cedidas.  
Aos nossos pais e familiares, pelo incentivo e pelo apoio,  
que permitiram tornar os sonhos uma realidade.*



## RESUMO

A busca de fatores de risco para doenças cardiovasculares sempre foi alvo de suma importância na cardiologia. Eles são os responsáveis pela geração e sustentação das arritmias cardíacas, aguçando, dessa forma, a curiosidade de eletrofisiologistas em todo o mundo, com o único intuito de poder combater-se, de forma mais efetiva, eventos arrítmicos. Devido aos poucos avanços farmacológicos no tratamento das arritmias, a pesquisa dos eventos moduladores e desencadeantes de fenômenos arrítmicos pode permitir maior eficácia terapêutica, que, em última análise, melhorará a qualidade de vida desses pacientes. Nesse cenário, a inserção de fenômenos que interferem na dinâmica cardiopulmonar ganha destaque. Em uma ampla revisão da literatura, a apneia obstrutiva do sono é abordada como modulador e fator de risco cardiovascular, enfocando-se, principalmente, sua interface com os eventos arrítmicos, os quais poderiam até incrementar o risco de morte súbita. Abordar-se-ão, também, aspectos anatômicos e fisiológicos da apneia obstrutiva do sono, seus efeitos deletérios no sistema cardiovascular e sua interferência no sistema nervoso autônomo e nos eventos arrítmicos. Aspectos terapêuticos relevantes para o clínico serão elucidados, objetivando-se o controle dos eventos apneicos e a redução do risco cardiovascular e dos eventos arrítmicos, tentando-se restaurar a saúde, na acepção da palavra; para tal, fazem-se necessários o reconhecimento precoce e o tratamento adequado. A importância dos dados clínicos e a eficácia do exame polissonográfico serão ressaltadas, assim como o diferencial que uma descrição de exames simples, como o Holter, pode auxiliar na triagem dos episódios de apneia obstrutiva do sono e na detecção de eventos cardiovasculares. Para que se compreenda a inter-relação entre apneia e arritmias, será preciso, com base em uma ampla revisão da literatura, trazer-se o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono para a prática clínica do cardiologista.



# SUMÁRIO

<b>RESUMO</b>	475
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>	479
<b>CAPÍTULO 1</b>	
<b>INTRODUÇÃO</b>	481
<b>CAPÍTULO 2</b>	
<b>HISTÓRICO</b>	483
<b>CAPÍTULO 3</b>	
<b>CONCEITO</b>	485
<b>CAPÍTULO 4</b>	
<b>ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA CARDIOVASCULAR</b>	489
<b>CAPÍTULO 5</b>	
<b>INFLUÊNCIA DO SONO EM OUTRAS DOENÇAS E NA QUALIDADE DE VIDA</b>	495
<b>CAPÍTULO 6</b>	
<b>EPIDEMIOLOGIA</b>	497
<b>CAPÍTULO 7</b>	
<b>FISIOPATOLOGIA E CONSEQUÊNCIAS DA INTERAÇÃO SONO, RESPIRAÇÃO E SISTEMA CARDIOVASCULAR</b>	500
7.1 Via Aérea Superior	500
7.2 Respiração	501
7.3 Fatores que Neutralizam a Tendência de Colapso da Via Aérea Superior durante a Respiração	501
7.3.1 Tensão dos músculos da faringe	501
7.3.2 Controle do tônus muscular da faringe	501
7.3.3 Tração traqueal	502

7.4	Possíveis Mecanismos de Contribuição para Obstrução da Via Aérea Superior e Surgimento da Apneia Obstrutiva do Sono	502
7.4.1	Influência genética	502
7.4.2	Posição e gravidade	503
7.4.3	Gênero, hormônios e idade	503
7.4.4	Obesidade	504
7.5	Sono	504
7.5.1	Sono não REM	504
7.5.2	Sono REM	505
7.5.3	Despertar	505
7.6	Repercussões hemodinâmicas na apneia obstrutiva do sono	505
7.7	Sistema Nervoso Autônomo na apneia obstrutiva do sono	506
7.8	Aspectos específicos e peculiares da apneia obstrutiva do sono	507

## CAPÍTULO 8

	<b>APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E ARRITMIAS CARDÍACAS</b>	508
8.1	Epidemiologia das Arritmias	508
8.2	Fibrilação atrial	512
8.3	Fisiopatogenia das Arritmias na Apneia Obstrutiva do Sono	514
8.4	Morte Súbita e Apneia Obstrutiva do Sono	519

## CAPÍTULO 9

	<b>DIAGNÓSTICO</b>	522
9.1	História clínica	522
9.1.1	Sintomas noturnos	522
9.1.1.1	Ronco	522
9.1.1.2	Apneia testemunhada	523
9.1.1.3	Engasgos noturnos	523
9.1.1.4	Insônia	523
9.1.1.5	Refluxo gastroesofágico	523
9.1.1.6	Noctúria	523
9.1.2	Sintomas diurnos	524
9.2	Exame físico	525
9.2.1	Obesidade e circunferência do pescoço	525
9.2.2	Via aérea superior	525
9.2.3	Hipertensão	526
9.3	Questionário de Berlim	526
9.4	Polissonografia	527
9.5	Monitorização cardiorrespiratória	528
9.6	Polissonografia do tipo <i>Split-Night</i>	530
9.7	Holter	530

## CAPÍTULO 10

	<b>TRATAMENTO</b>	534
10.1	CPAP Nasal	534

10.2	Marca-Passo Atrial	538
10.3	Dispositivos Intrabucais	539
10.4	Cirurgia	539
10.5	Medidas comportamentais	540
10.6	Tratamento Medicamentoso	542
10.7	Terapias Adjuntas	542
CAPÍTULO 11		
	<b>EXPERIÊNCIA ATUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS NO INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA</b>	543
CAPÍTULO 12		
	<b>CONCLUSÃO</b>	544
CAPÍTULO 13		
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	546



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**CPAP:** pressão contínua positiva nas vias aéreas (*continuous positive airway pressure*)

**ECG:** eletrocardiograma

**EEG:** eletroencefalograma

**EMG:** eletromiograma

**EOG:** eletro-oculograma

**ESS:** *epworth Sleepiness Scale*

**HDL-colesterol:** colesterol de lipoproteína de alta densidade

**IAH:** índice de apneia e hipopneia

**IC:** Intervalo de confiança

**IMC:** índice de massa corporal

**MAPA:** monitorização ambulatorial da pressão arterial

**MSLT:** *Multiple Sleep Latency Test*

**OR:** *odds ratio*

**QB:** Questionário de Berlim

**REM:** *rapid eyes movement*



# INTRODUÇÃO

O sono, mais que um momento de repouso, é um processo fisiológico complexo e dinâmico que consome mais de um terço de nossas vidas. Quando insuficiente ou de má qualidade provoca prejuízos neurocognitivos, disfunções orgânicas e doenças crônicas, podendo também aumentar a mortalidade.

A qualidade do sono é influenciada por questões pessoais, sociais, doenças sistêmicas ou distúrbios primários do próprio sono. Os distúrbios respiratórios do sono acometem 2% a 4% dos adultos de meia-idade e mais de 25% dos idosos e compreendem roncos habituais, síndrome de Cheyne-Stokes e síndrome de hipoventilação do sono. No âmbito cardiovascular, a apneia obstrutiva do sono e a apneia central do sono merecem maior destaque.<sup>1,2</sup>

A apneia obstrutiva do sono apresenta-se como uma condição prevalente, intimamente relacionada à epidemia global de obesidade. Os sinais e sintomas, por vezes frustrados, fazem com que muitos casos da doença permaneçam sem diagnóstico e, conseqüentemente, sem tratamento efetivo.<sup>3</sup> Da mesma forma, a diversidade dos critérios diagnósticos dificulta sua análise, visto que esta também varia de acordo com a classificação dos eventos e a população estudada.<sup>4</sup>

Embora a apneia obstrutiva do sono apresente-se predominantemente com sintomas respiratórios, as conseqüências cardiovasculares são de suma importância.<sup>5</sup> Assim, a apneia obstrutiva do sono coexiste com a doença cardiovascular, podendo estar envolvidas, em seu início, progressão e resistência a estratégias terapêuticas convencionais. Na ausência de evidências definitivas a partir de estudos em grande escala, os prováveis benefícios do diagnóstico e tratamento precoce da apneia obstrutiva do sono ainda permanecem individualizados.<sup>6</sup>

Não há mais dúvidas de que a abordagem do sono e seus distúrbios deve ser multiprofissional e incluir o cardiologista e demais subespecialidades, e que os vários enfoques oferecem diferentes compreensões da realidade, que, nos tempos atuais, ainda não conseguem ser unidas na avaliação do todo. Podemos analisar diversos parâmetros e variáveis em pacientes portadores de distúrbio do sono. Os métodos gráficos permitem-nos, por exemplo, analisar a variabilidade da frequência cardíaca, habitualmente diminuída nos distúrbios respiratórios

do sono, ou a presença de arritmias cardíacas, aparentemente mais prevalentes em pacientes com apneia obstrutiva do sono. Entretanto, a prevalência, a incidência e a relevância clínica reais desses achados permanecem incertas à luz do conhecimento atual.<sup>7</sup>

Não se deve apenas buscar o conhecimento, mas agregá-lo e condensá-lo, trazendo aspectos técnicos úteis da interação cardiorrespiratória na prática clínica em pacientes com distúrbios do sono, com especial atenção à interação entre apneia obstrutiva do sono e arritmias cardíacas.

## HISTÓRICO

Descrições iniciais sobre distúrbios respiratórios relacionados ao sono foram feitas a partir de observações clínicas do padrão de Cheyne-Stokes, no século XIX.<sup>8</sup>

Em 1836, Charles Dickens, escritor inglês, fez a primeira descrição de um indivíduo com apneia obstrutiva do sono.<sup>9</sup> Anos mais tarde, o assunto ganhou a comunidade médica com o primeiro relato médico de apneia, feito por Broadbent,<sup>10</sup> em 1877:

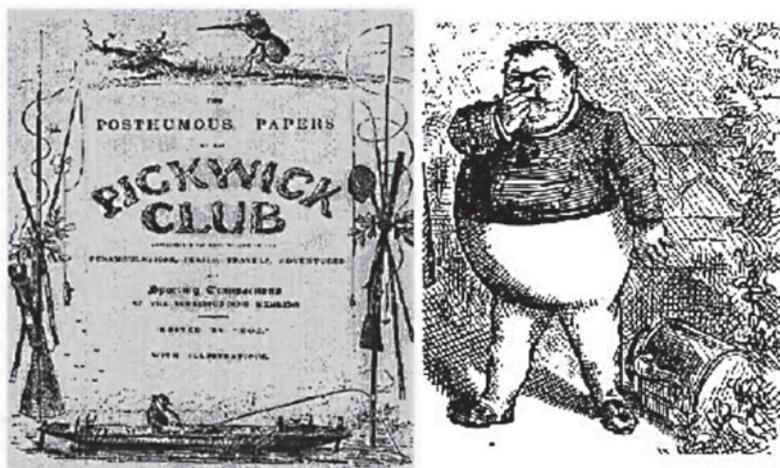
“Quando uma pessoa de idade avançada, deitada de costas, cair em sono profundo e roncar ruidosamente, é comum que, de tempos em tempos, aconteça falha de inspiração; então, ocorrerão dois, três ou quatro períodos respiratórios de movimentos torácicos ineficientes, para finalmente o ar entrar com um ronco barulhento ou rugido, após o qual ocorrerão várias inspirações profundas compensatórias”.

A partir do final do século XIX, casos de obesidade foram associados à presença de sonolência excessiva, semelhante à descrição do garoto obeso na obra de Dickens (Figura 1), culminando com o termo “*pickwickiano*”, que, de acordo com Burwell *et al.*,<sup>10</sup> em 1956, relaciona-se a pacientes obesos e sonolentos com a presença de hipoventilação alveolar, cianose, policitemia e *cor pulmonale*.

Durante décadas, o assunto foi tratado como problema respiratório isolado e com poucas explicações fisiopatológicas.

Somente na década de 1960, contribuições importantes a respeito da fisiopatologia foram feitas, reconhecendo que com o sono ocorre cessação da respiração, associada a importantes flutuações na frequência cardíaca.<sup>8</sup> A primeira descrição, que reconhece a obstrução intermitente da via aérea superior como principal mecanismo patológico da apneia obstrutiva do sono, foi feita por Gastatut *et al.*,<sup>11</sup> em 1965, que, juntamente com Jung e Kuhlo,<sup>12</sup> descreveram os achados na polissonografia sobre apneia do sono.

Seguiram-se anos em que a origem neurológica da apneia obstrutiva do sono era a principal teoria etiológica. A sonolência diurna descrita era creditada



**Figura 1.** “The Posthumous Papers of the Pickwick Club”<sup>9</sup>

aos despertares repetitivos. Esse conceito foi derrubado após a cura de pacientes com traqueostomia.<sup>11,12</sup>

Lugaresi *et al.*<sup>13</sup> descreveram a apneia obstrutiva do sono em pacientes magros. A associação, até então pouco provável, ampliou o horizonte de investigação. Intrigava aos pesquisadores não só a fisiopatologia, mas a associação frequente com doenças cardiovasculares.

O termo síndrome da apneia obstrutiva do sono foi cunhado por Guilleminault *et al.*,<sup>14</sup> em 1973.

Embora já descrita anteriormente, a uvulopalatofaringoplastia foi utilizada, em 1981, para tratamento específico da apneia obstrutiva do sono. Nesse mesmo ano, o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (*Continuous Positive Airway Pressure* – CPAP) foi proposto pelo pneumologista australiano Colin Sullivan, revolucionando o tratamento geral dos distúrbios respiratórios do sono.

Com a ampliação dos conhecimentos sobre o assunto, a investigação de suas consequências cardiovasculares era inevitável. No campo da eletrofisiologia, os primeiros relatos de Tilkian *et al.*,<sup>15</sup> em 1977, demonstraram acentuada arritmia sinusal como característica da apneia obstrutiva do sono, frequentemente acompanhada de taquiarritmias e/ou bradiarritmias ameaçadoras à vida.

Cerca de dez anos depois, Guilleminault *et al.*<sup>16</sup> confirmaram a íntima relação desse distúrbio com arritmias. No entanto, são as evoluções dos métodos de registro gráficos, a digitalização do sinal de eletrocardiograma (ECG) e os sistemas de análise da variabilidade nos domínios do tempo e da frequência que possibilitam, hoje, a busca da interação estreita que parece existir entre apneia obstrutiva do sono e arritmias cardíacas, principalmente de etiologia supraventricular, como a fibrilação atrial. Essas frentes serão detalhadas a seguir.<sup>16</sup>

## CONCEITO

Durante a vida, a interação cardiorrespiratória é de suma importância e os distúrbios do sono interferem nessa dinâmica. Os distúrbios respiratórios caracterizam-se por anormalidades da frequência e/ou profundidade das respirações enquanto se dorme, interrompendo a fisiologia normal do sono.<sup>17</sup>

Incluem-se nos distúrbios respiratórios do sono, a síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono, a síndrome da hipoventilação relacionada à obesidade, a apneia central do sono, a síndrome de resistência da via aérea superior e a respiração de Cheyne-Stokes.<sup>7</sup> Dentre os principais distúrbios, com impacto na função e na doença cardiovascular, destacam-se a apneia obstrutiva do sono e a apneia central do sono.<sup>2</sup>

A apneia obstrutiva do sono caracteriza-se pela oclusão parcial ou total, de forma intermitente, da via aérea superior, o que cessa o fluxo aéreo, originando hipóxia e esforços ventilatórios enérgicos, seguidos por um despertar transitório a um estágio mais leve do sono e pela desobstrução da via aérea, com restauração do fluxo aéreo.<sup>2</sup> Esse mecanismo acaba por interromper a respiração normal, bem como a arquitetura do sono, sendo caracteristicamente associado a disfunção cognitiva, comprometimento do desempenho do trabalho e pior qualidade de vida. Do ponto de vista cardiovascular, pode contribuir para o surgimento de hipertensão arterial sistêmica, arritmias cardíacas, anormalidades no metabolismo da glicose e depressão.<sup>18,19</sup>

Apresenta como manifestações cardinais, roncos altos, pausas respiratórias testemunhadas, qualidade do sono incerta e sonolência diurna excessiva. Outros sintomas incluem *gasping* ou asfixia, sono não reparador, cefaleia matinal, dor de garganta matinal e mal-estar.<sup>18,19</sup>

Em contraste com a forma obstrutiva, a apneia central do sono caracteriza-se pela ausência de qualquer esforço ventilatório e ocorre secundariamente a uma inibição central do comando respiratório.<sup>19</sup> A apneia do sono mista caracteriza-se por ter início com apneia central e terminar com eventos obstrutivos.<sup>20</sup>

Neste momento, cabe definir a apneia obstrutiva de forma inequívoca. Portanto, considera-se um paciente com apneia obstrutiva do sono quando,

durante o sono, houver ausência do fluxo aéreo decorrente do completo colapso da via aérea superior por pelo menos 10 segundos, na presença de esforços ventilatórios ativos que se refletem nos movimentos toracoabdominais. Existem formas mais brandas, tais como a hipopneia obstrutiva, caracterizada por colapso parcial das vias aéreas, definida como redução em mais de 50% dos movimentos toracoabdominais por pelo menos 10 segundos, com redução de 30%, ou mais, do fluxo aéreo oronasal, associada a queda > 4% da saturação de oxigênio, ou redução  $\geq 50\%$  do fluxo, associado a 3% de queda na saturação, ou critérios eletroencefalográficos de microdespertares durante o sono.<sup>2,19,21</sup> Embora a hipopneia represente a maioria dos eventos observados em pacientes com apneia obstrutiva do sono, existem controvérsias a respeito de sua melhor definição. Epidemiologicamente observou-se que, do ponto de vista cardiovascular, apenas as hipopneias acompanhadas de pelo menos 4% de dessaturação teriam importância clínica.<sup>21</sup>

O índice de apneia e hipopneia (IAH), medido a partir da polissonografia, representa a medida mais comum para descrever a gravidade da apneia obstrutiva do sono, sendo possível avaliar o número médio de eventos apneicos e hipopneicos por hora de sono. Os parâmetros fisiológicos avaliados pela polissonografia incluem: estágio do sono, evidenciado pelo eletroencefalograma (EEG); esforço respiratório, evidenciado por movimentos torácicos ou da parede abdominal; fluxo de ar tanto nasal como oral; saturação arterial de oxigênio; frequência e ritmo cardíacos; posição do corpo; movimento dos membros.

Segundo a Academia Americana de Medicina do Sono, IAH < 5 eventos por hora é fato normal, entre 5 e 15 eventos por hora é doença considerada leve, de 15 a 30 eventos por hora, moderada, e > 30 eventos por hora denota doença grave.<sup>19</sup> O que ainda não se pode afirmar é se pacientes com baixos índices apresentam ou não maior risco cardiovascular.<sup>2,5</sup>

A gravidade da apneia obstrutiva do sono pode variar durante a noite, sendo mais acentuada durante o sono REM (*Rapid Eyes Movement*) e de acordo com certas posições corporais assumidas durante o sono (por exemplo, pode piorar na posição supina).<sup>5</sup> Durante a polissonografia, outras variáveis do paciente podem ser caracterizadas, tais como mudanças da saturação e do padrão de sono e sua fragmentação, tornando dessa forma evidente a labilidade e as alterações antifisiológicas existentes.<sup>18</sup>

Mas, como é possível prever, clinicamente, quais pacientes estão mais sujeitos aos distúrbios do sono e às suas implicações cardiovasculares? Ao se tratar casos de apneia obstrutiva do sono, merecem destaque fatores, como idade avançada, sexo masculino e obesidade.

Assim, a presença de anormalidades anatômicas, como disfunção do músculo dilatador da faringe, menor limiar de excitabilidade, instabilidade do controle

ventilatório e/ou redução do volume pulmonar constituem o elo entre os mecanismos fisiopatológicos e os fatores de risco da doença.<sup>20</sup>

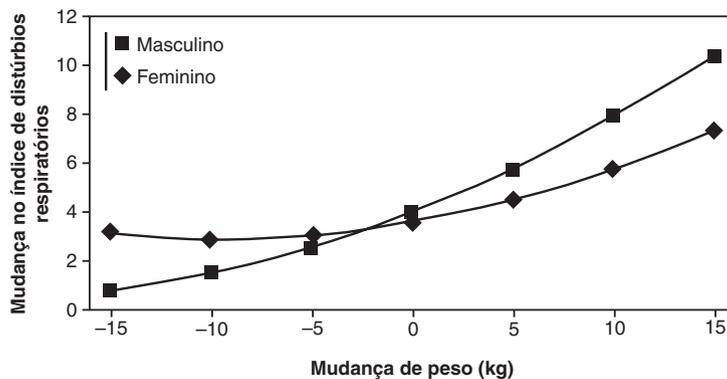
A relação entre idade e apneia obstrutiva do sono é complexa. Entre os adultos, a prevalência da doença aumenta de forma diretamente proporcional à idade.

Em 1991, Ancoli-Israel *et al.*<sup>22</sup> relataram que 70% dos homens e 56% das mulheres entre 65 e 99 anos apresentavam-na com IAH de pelo menos 10 eventos por hora. Nos anos subsequentes, o Sleep Heart Health Study (SHHS) mostrou que a prevalência da doença aumenta substancialmente com a idade, atingindo um platô após os 60 anos, permanecendo então relativamente estável.<sup>18</sup>

A maioria dos idosos com esse quadro não apresenta queixas espontâneas do distúrbio. Entretanto, a síndrome clássica, quando arguida pelo profissional de saúde, é frequentemente observada nessa faixa etária, com ampla gama de sintomas clínicos subvalorizados pelo paciente.<sup>21</sup>

O excesso de peso constitui o principal fator de risco para a doença. Dados de estudos como SHHS, Wisconsin Sleep Cohort Study (WSCS) e Cleveland Family Study (CFS) demonstraram que o aumento de peso ao longo dos anos pode acelerar a progressão da apneia obstrutiva do sono ou conduzir ao desenvolvimento de doença moderada ou grave.<sup>18</sup> Para cada unidade incrementada ao índice da massa corporal (IMC), o risco relativo ajustado para seu desenvolvimento é de 1,14 [intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 1,10 a 1,19]<sup>21</sup> (Figura 2).

Ao analisar-se pacientes sem apneia obstrutiva do sono ou AIH < 15, o ganho de peso de 10% aumenta a chance de desenvolver IAH  $\geq 15$  em seis vezes.<sup>21</sup> Na contramão desses dados está o emagrecimento. A perda de peso, seja por dieta, exercícios ou cirurgia, guia o paciente para o caminho da melhora e, por vezes, da cura. A perda significativa de peso promove acentuada diminuição no relato de apneias frequentes, roncos e sonolência diurna excessiva.<sup>18</sup>



**Figura 2.** Mudança no índice de distúrbios respiratórios por mudança de peso, segundo o Sleep Heart Health Study – SHHS. (Adaptado de Kapur.<sup>23</sup>)

Segundo o SHHS, a apneia obstrutiva do sono moderada tem relação direta com o IMC e com a circunferência do pescoço e da cintura.<sup>18</sup> Entretanto, em pacientes de idade avançada, ela não apresenta relação estreita com a obesidade.<sup>20</sup>

O distúrbio ocorre, principalmente, entre os homens. A proteção hormonal feminina desaparece após a menopausa, aproximando, mas não igualando, a incidência entre os grupos. O uso de hormônios, nessa fase, diminui de forma significativa a prevalência. A provável origem da diferença é a maior deposição de gordura ao redor da faringe, em homens. A perda dessa proteção hormonal torna a prevalência de apneia obstrutiva do sono moderada quatro vezes maior em mulheres na pós-menopausa, comparativamente a mulheres na pré-menopausa.<sup>17,20</sup> No entanto, a reposição hormonal deve ser adjuvante, mantendo-se a CPAP como terapia de escolha.<sup>21</sup>

Do ponto de vista anatômico, a presença de retrognatia e micrognatia pode explicar algumas das variações no seu risco, em diferentes grupos raciais e agrupamentos familiares. Outras associações de risco envolvem a apolipoproteína E4 em jovens e o tabagismo.<sup>18,20</sup>

Os tabagistas apresentam risco aumentado de doença moderada a grave [*odds ratio* (OR) 4,44], quando comparados aos não tabagistas. Outras condições que gerem aumento de peso, de forma aguda ou crônica, podem ocasionar o surgimento do quadro. Isso explicaria a maior incidência da condição entre pacientes com síndrome dos ovários policísticos, com hipotireoidismo ou que estejam grávidas.<sup>18,20</sup>

Portanto, apesar das múltiplas teorias etiológicas, os dados epidemiológicos e clínicos sobre apneia obstrutiva do sono ainda permanecem obscuros. O que nos cabe, dentro da cardiologia, é orientar pacientes sobre a obesidade e combatê-la de forma incansável, tanto quanto na luta contra o tabaco, reconhecendo os grupos de maior risco, as interações cardiovasculares e os benefícios potenciais do controle do quadro.

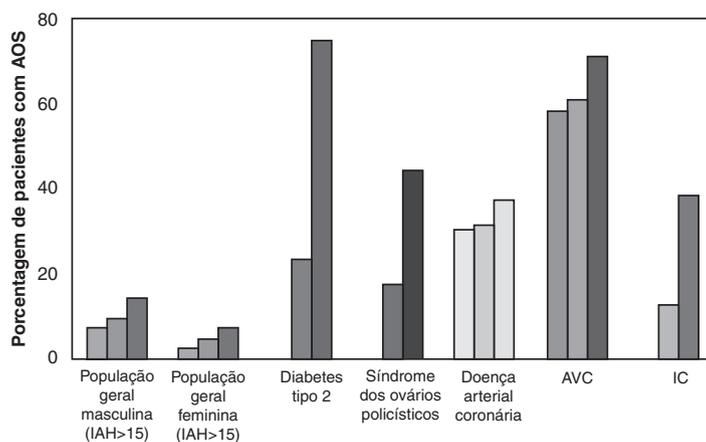
## ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA CARDIOVASCULAR

Existem múltiplas associações entre distúrbios do sono e doenças cardiovasculares, entre elas, associações com hipertensão arterial sistêmica, doença coronária, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e hipertensão pulmonar. A relação entre arritmias cardíacas – problemas comuns na prática clínica do cardiologista – e doenças do sono ainda é incerta<sup>18</sup> (Figura 3).

A seguir, serão analisadas, de forma sucinta, as diversas possibilidades de associação, tentando-se desvendar os horizontes da relação entre apneia obstrutiva do sono e arritmias cardíacas, que, antes de tudo, parece ser mediada por múltiplas vias.

A hipertensão arterial – um dos mais graves problemas de saúde pública da atualidade – manifesta-se, de forma secundária, em 5% a 10% dos casos. Nesse campo, a apneia obstrutiva do sono deve ser sempre considerada.<sup>24,25</sup>

Após longo período de controvérsias, o WSCS e o SHHS forneceram fortes evidências de que a apneia obstrutiva do sono é um fator independente de risco para hipertensão arterial, além de estabelecerem relação entre a gravidade da síndrome e sua prevalência.<sup>19</sup>



**Figura 3.** Prevalência de apneia obstrutiva do sono (IAH > 10 ou 15) em diversas comorbidades. Comparação de populações de diferentes estudos. (Adaptado de Lee et al.<sup>21</sup>) AOS = apneia obstrutiva do sono; AVC = acidente vascular cerebral; IAH = índice de apneia e hipopneia; IC = insuficiência cardíaca.

Apesar de a polissonografia e de a história clínica estarem no topo da abordagem diagnóstica, métodos não habituais podem fornecer dicas importantes para o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono. Essas informações podem ocorrer na hipertensão arterial sistêmica, por meio da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), e nas arritmias cardíacas, pela análise do tacograma do Holter, fato que será abordado adiante. Quanto à hipertensão arterial sistêmica, a ausência de descenso da pressão arterial durante o sono pode ser o primeiro sinal de apneia obstrutiva do sono. Entretanto, alguns estudos sugerem que o aumento isolado da pressão diastólica pode ser a primeira mudança na pressão arterial associada à apneia obstrutiva do sono. Por outro lado, hipertensão sistólica isolada é incomum nesse grupo de pacientes, exceto quando associada a insuficiência cardíaca.<sup>26</sup>

Grande número de trabalhos sugere que o controle da hipertensão é mais difícil em pacientes com apneia obstrutiva do sono. Entre pacientes com hipertensão arterial sistêmica resistente, 87% possuem apneia obstrutiva do sono. O uso de betabloqueadores mostra-se mais eficaz no controle da pressão arterial, corroborando a teoria de que a má qualidade do sono gera desequilíbrio autonômico com predomínio simpático. A resposta aos anti-hipertensivos é frustra, pois esses agentes não combatem o fator desencadeante do aumento da resistência periférica.<sup>24</sup>

Um estudo de publicação recente (2010) demonstrou alta prevalência de apneia obstrutiva do sono em pacientes com hipertensão resistente, destacando a correlação entre a gravidade da síndrome e o nível plasmático elevado de aldosterona.<sup>27</sup>

Habitualmente, os quadros de obesidade estão associados a hipertensão, a resistência à insulina e dislipidemia; o conjunto dessas alterações forma a síndrome metabólica. A apneia obstrutiva do sono pode levar ao desenvolvimento de resistência insulínica e a componentes individuais da síndrome metabólica, independentemente da presença de obesidade. Para chamar a atenção para essa estreita relação, alguns autores criaram o termo síndrome Z, que compreende apneia obstrutiva do sono, hipertensão arterial sistêmica, obesidade central, atividade simpática aumentada, resistência a insulina/diabetes melito tipo 2, dislipidemia, e estados pró-inflamatório e pró-coagulante. Essa nova síndrome, com características pró-aterogênicas e potencialmente pró-arrítmicas, possui impacto negativo na morbidade e, provavelmente, na mortalidade da população geral.<sup>5</sup>

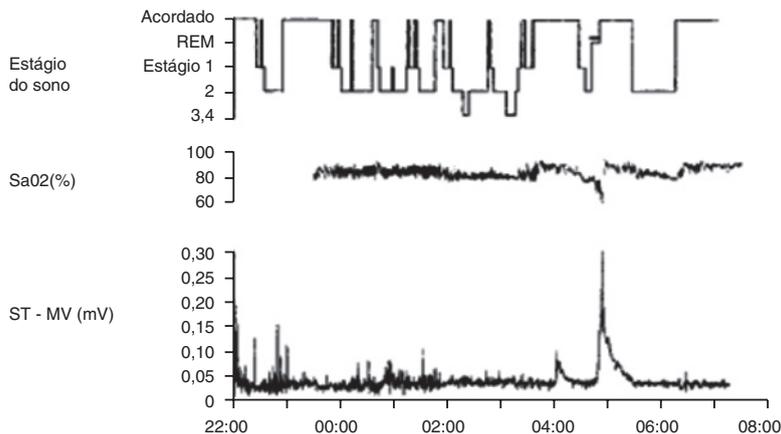
Percebidos como causa ou consequência, os quadros associados à apneia obstrutiva do sono, assim como suas influências clínicas e metabólicas, não podem ser desprezados.<sup>28</sup> Em recente estudo brasileiro,<sup>29</sup> a apneia obstrutiva do sono foi associada, especificamente, a dois critérios da síndrome metabólica (triglicérides e glicose) e a três fatores de risco cardiovascular (colesterol de

lipoproteína de alta densidade – HDL-colesterol, ácido úrico e proteína C-reativa). Aproximadamente 60% dos pacientes com síndrome metabólica também apresentavam diagnóstico de apneia obstrutiva do sono (IAH  $\geq 15$ ), sugerindo que se deve investigá-la, mesmo na ausência de sonolência diurna.<sup>29</sup>

O conjunto de fatores de risco apresentados leva, invariavelmente, à possibilidade de surgimento de doença arterial coronária. Estudos prospectivos e caso-controle sugerem a apneia obstrutiva do sono como fator de risco independente para doença cardíaca isquêmica. Segundo o SHHS, essa associação existe, porém é modesta: o odds ratio (OR) para doença arterial coronária no quartil mais alto (IAH  $> 11$ ) foi 1,27 vez (IC 95% 0,99 a 1,62) que o quartil menor (IAH  $< 1,4$ ).<sup>24</sup>

Entretanto, em pacientes com doença arterial coronária a presença de apneia obstrutiva do sono pode gerar, ao Holter, isquemia silenciosa, fruto das amplas variações do tônus simpático e da dessaturação (Figura 4). Essas variações do segmento ST, mais frequentes em pacientes com apneia obstrutiva do sono grave, podem ou não gerar queixas de angina noturna.<sup>24</sup>

As questões associadas aos quadros arrítmicos (que serão apresentadas na evolução) indicam a possibilidade de morte súbita entre os pacientes portadores de apneia obstrutiva do sono. Dessa forma, a presença de doença arterial coronária e de IAH  $> 10$  eventos por hora está associada a maior probabilidade de morte cardíaca (seguimento de cinco anos), comparativamente ao grupo de mesma característica, porém com menor número de eventos. O tratamento



**Figura 4.** Depressões do segmento ST, expressas como mudanças da magnitude do vetor (ST-MV), em um paciente com doença coronária durante apneias obstrutivas recorrentes. Aumentos do ST-MV indicam depressão do segmento ST. A queda mais pronunciada da saturação de oxi-hemoglobina (SaO2) é acompanhada da maior depressão do segmento ST, momento em que o paciente acorda com angina. (Adaptado de Leung e Bradley.<sup>24</sup>) REM = *rapid eye movement*.

com CPAP apresenta papel importante no controle desses pacientes. Seu uso possibilitou melhor curso clínico, redução da frequência de depressão do segmento ST e alívio da angina noturna, comparativamente ao grupo que recusou a terapia.<sup>17,30</sup>

O estresse adrenérgico e o aumento da pós-carga na apneia obstrutiva do sono influenciam diversas doenças dentro da cardiologia. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, a associação apresenta prevalência superior a 11%. No SHHS, a presença de apneia obstrutiva do sono (IAH  $\geq 11$ ) foi associada a OR de 2,38 para insuficiência cardíaca congestiva, independentemente de outros fatores de risco conhecidos.<sup>24,30</sup>

Cerca de um terço dos pacientes com apneia obstrutiva do sono e insuficiência cardíaca congestiva apresenta função sistólica normal, sendo a disfunção atribuída à falência diastólica. A apneia obstrutiva do sono é fator independente para o surgimento de hipertrofia ventricular esquerda, que pode contribuir para a diminuição da complacência ventricular.<sup>24</sup>

Outro aspecto da relação entre a apneia obstrutiva do sono e a insuficiência cardíaca congestiva é a predisposição às alterações da dinâmica respiratória, comum entre pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. A presença de respirações periódicas com diminuição do *drive* respiratório e de alterações dos músculos dilatadores da faringe podem promover o colapso da via aérea. O edema de partes moles, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada, na posição supina, pode aumentar a resistência ao fluxo de ar e predispor a episódios de apneia.<sup>24</sup>

O uso de CPAP promove, a curto prazo, aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Entretanto, o impacto na disfunção diastólica e no prognóstico parece ser mais lento e incerto. O limiar de reversibilidade e a influência na mortalidade são dúvidas e questões que permanecem em aberto. Parece que a reversibilidade não está presente em fases mais avançadas da doença.<sup>6,24</sup>

O impacto multifatorial dos distúrbios do sono nas diversas doenças cardiovasculares decorre, provavelmente, de um efeito cascata e da inter-relação entre os pilares: obesidade, aumento da aterogênese e aumento do estresse simpático. A elevação da pós-carga, a hipertensão diastólica e a insuficiência cardíaca congestiva de predomínio diastólico completam o quadro. Essa ampla gama de associações e fatores desencadeantes/moduladores leva a arritmias cardíacas e a fenômenos isquêmicos cerebrais; porém, essas temidas complicações são potencialmente evitáveis, desde que os fatores básicos desencadeantes possam ser combatidos. Acredita-se que o risco de acidente vascular cerebral e morte aumente com a gravidade do distúrbio (IAH  $> 10$ ). De acordo com o SHHS, o OR para o quartil mais alto de IAH (IAH  $> 11$ ) foi 1,58 vez (IC 95% 1,02 a 2,46) que o quartil menor (IAH  $< 1,4$ ).<sup>24</sup>

Parte dos eventos isquêmicos cerebrais pode ter origem embólica, fruto do aumento da incidência de fibrilação atrial entre pacientes com apneia obstrutiva do sono.<sup>5</sup>

Em alguns estudos, a apneia do sono é relatada em 43% a 91% dos pacientes que tiveram acidente vascular cerebral, havendo o predomínio da apneia obstrutiva do sono, enquanto a apneia central do sono foi observada em menos de 10%. Para Bassetti e Aldrich,<sup>31</sup> a apneia obstrutiva do sono, provavelmente, precede o acidente vascular cerebral. Essa conclusão sustenta-se na observação de que a frequência e a gravidade da apneia do sono não diferem entre os pacientes com acidente vascular cerebral ou aqueles com ataque isquêmico transitório. Dados sugerem que acidente vascular cerebral agudo predispõe ao desenvolvimento de apneia central do sono, embora a apneia obstrutiva do sono já esteja presente no momento do evento.<sup>24</sup>

A relação entre apneia obstrutiva do sono, hipertensão e acidente vascular cerebral pode tornar-se crítica na fase aguda pós-acidente vascular cerebral, quando o controle da pressão arterial é de grande importância. Em estudo recente, o nível médio da pressão arterial nas 24 horas pós-acidente vascular cerebral agudo se correlacionou positivamente com a gravidade da apneia do sono.<sup>26</sup>

Episódios recorrentes de hipóxia e piora da função diastólica são fatores conhecidamente predisponentes ao aumento da resistência vascular pulmonar. Avaliando-se tal aspecto, a hipertensão pulmonar, no paciente com apneia obstrutiva do sono, pode surgir independentemente de doença pulmonar ou cardíaca. Os portadores de apneia obstrutiva do sono e hipertensão pulmonar apresentam maior massa corporal e menor taxa de saturação de oxigênio durante o dia; dessa forma, a contribuição da síndrome obesidade-hipoventilação não pode ser excluída.<sup>30</sup>

A prevalência de hipertensão pulmonar em pacientes com apneia obstrutiva do sono varia de 17% a 53%, e o mecanismo hipóxico levando a vasoconstrição parece ser fundamental para tal desenvolvimento.<sup>32</sup>

O aumento progressivo da pós-carga do ventrículo direito gera hipertrofia, que parece ser secundária aos efeitos do aumento da resistência pulmonar e ocorrer independentemente da presença de disfunção do ventrículo esquerdo.<sup>26</sup>

É nesse campo, repleto de alterações morfológicas e funcionais do sistema cardiovascular, que ocorrem as arritmias cardíacas. Para avaliar-se o surgimento e a manutenção de episódios arrítmicos, é preciso tomar-se por base o tripé: gatilho, substrato e fatores moduladores. Dessa forma, os distúrbios do ritmo nas doenças obstrutivas respiratórias são fruto da interferência nos três níveis ou, simplesmente, a manifestação de um coração doente que teve, como modulador, o distúrbio do sono.

As bradiarritmias e as taquiarritmias têm sido associadas e relacionadas à gravidade da síndrome, bem como ao grau de hipoxemia associado aos eventos apneicos.<sup>19</sup> Presentes em aproximadamente 30% a 50% dos pacientes com apneia obstrutiva do sono, as arritmias cardíacas, apesar de pouco investigadas, merecem destaque. Dentre as formas mais comuns, destacam-se taquicardia ventricular não sustentada, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular de segundo grau e extrassístoles ventriculares.<sup>7</sup>

Campo ainda obscuro é o da associação dos distúrbios do sono com a fibrilação atrial (há, mais adiante, um espaço para essa discussão).

Geralmente, os episódios bradiarrítmicos tanto quanto os taquiarrítmicos causam repercussão e grande ansiedade para o paciente e para a equipe médica. As bradicardias, na apneia obstrutiva do sono, relacionam-se a oscilações da pressão intratorácica, atividade parassimpática, hipóxia e fase do sono. Entretanto, as taquicardias ocorrem no período pós-apneia, sendo frutos da hipóxia e da descarga simpática secundária aos despertares constantes.<sup>33</sup>

Recente análise do SHHS demonstrou que pacientes com apneia obstrutiva do sono grave (IAH > 30) têm quatro vezes mais chances de desenvolver fibrilação atrial, quando comparados a controles sem apneia obstrutiva do sono. No seguimento de um ano após cardioversão elétrica, os doentes não tratados apresentaram maior taxa de recorrência da arritmia.<sup>34</sup>

Do ponto de vista clínico, tal fato representa maior necessidade de fármacos para o controle do ritmo, assim como piora da qualidade de vida, com frequentes internações para cardioversão, e mais sintomas nas recorrências, como já demonstrado em dados do estudo Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM).<sup>35</sup>

Do mesmo modo, portadores de apneia obstrutiva do sono apresentaram maior chance de desenvolver taquicardia ventricular não sustentada, quando comparados a indivíduos sem esse quadro. Essas arritmias podem ocorrer durante qualquer período das 24 horas, pelo elevado estresse adrenérgico, inclusive no período diurno. Entretanto, as arritmias ventriculares ocorrem, principalmente, entre os pacientes com outras comorbidades, como doença isquêmica coronária e insuficiência cardíaca.<sup>36</sup>

O estudo SHHS sugere grande vulnerabilidade dos indivíduos com apneia obstrutiva do sono às arritmias cardíacas noturnas, o que pode explicar a maior densidade de morte súbita relatada nesse grupo de pacientes.<sup>36</sup>

## INFLUÊNCIA DO SONO EM OUTRAS DOENÇAS E NA QUALIDADE DE VIDA

Em decorrência da sonolência diurna excessiva, a apneia obstrutiva do sono pode influenciar o desempenho profissional e as funções motora e neurocognitiva. A duração e a intensidade da hipoxemia têm sido mostradas como fator independente de comprometimento das atividades cognitivas. Muitos estudos estabeleceram associação entre apneia obstrutiva do sono e depressão. Além disso, tem sido implicada como fator de risco para acidentes automobilísticos.<sup>21</sup>

Não se pode deixar de citar a associação entre apneia obstrutiva do sono e metabolismo da glicose, resistência à insulina, síndrome metabólica e diabetes melito tipo 2. Essa associação ocorre, independentemente do grau de obesidade. Por ser muito prevalente em pacientes com diabetes melito tipo 2, a apneia obstrutiva do sono pode ser um novo fator de risco para esse quadro ou, alternativamente, a hiperglicemia crônica pode vir a promovê-la.<sup>21</sup>

Um estudo brasileiro recente estimou sua prevalência, na cidade de São Paulo (SP). No total, 1.042 voluntários foram submetidos a polissonografia. A apneia obstrutiva do sono foi observada em 32,8% dos participantes (IC 95% 29,6 a 36,3), e, com um modelo de regressão logística multivariável, foi possível estabelecer as seguintes afirmações: maior associação entre homens (OR 4,1, IC 95% 2,9 a 5,8;  $P < 0,001$ ) e indivíduos obesos (OR 10,5, IC 95% 7,1 a 15,7;  $P < 0,001$ ), e correlação direta com a evolução da idade, alcançando OR de 34,5 (IC 95% 18,5 a 64,2;  $P < 0,001$ ) no grupo entre 60 anos e 80 anos de idade, quando comparado ao grupo de 20 anos a 29 anos de idade.<sup>37</sup>

Esses dados, puramente estatísticos, permitem estimar a influência dos quadros obstrutivos do sono em nosso meio, assim como imaginar seu impacto.

A associação entre apneia obstrutiva do sono e hipersonolência diurna, como fator propiciador de acidentes de trânsito, foi analisada em um estudo brasileiro, envolvendo motoristas profissionais do Distrito Federal. Na população estudada, 42% dos motoristas já haviam se envolvido em acidentes de trânsito, dos quais somente 7,6% admitiram o sono como causa, e 47,7% afirmaram sentir sono ao dirigir. Outro dado importante é o fato de ter sido observado o dobro de ocorrências no grupo com IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , em relação ao grupo com IMC  $< 30 \text{ kg/m}^2$ .<sup>38</sup>

Vários estudos demonstram que pacientes com apneia obstrutiva do sono, sobretudo mulheres, utilizam duas vezes mais os recursos de saúde que os pacientes do grupo controle. Dentre os custos incluem-se dias de internação hospitalar, consultas com especialistas, medicamentos e tratamento efetivo com CPAP. Apesar das limitações metodológicas, os estudos realizados chamam a atenção para o profundo impacto econômico da apneia obstrutiva do sono, especialmente se não tratada, bem como para os efeitos benéficos da terapia apropriada.<sup>21</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

A apneia obstrutiva do sono é um distúrbio respiratório comum, descrito em 2% a 4% da população mundial.<sup>7</sup> Sua prevalência pode variar de acordo com as características da população estudada e com o cenário clínico e ser influenciada por critérios de definição de apneia e hipopneia, técnicas de monitoração do sono e respiração, idade, sexo e IMC. Estima-se que cerca de 20% da população apresente apneias obstrutivas (IAH > 5), enquanto um quadro clínico completo é visto em 1% a 5% dos homens e em 0,5% a 2% das mulheres pós-menopausa.<sup>17</sup>

O estudo WSCS analisou 602 pacientes entre 30 anos e 60 anos de idade. Por meio de polissonografia intra-hospitalar, observou prevalência de apneia obstrutiva do sono (IAH  $\geq$  5) de 9% para as mulheres e de 24% para os homens. A doença caracterizada por IAH  $\geq$  5 com repercussão clínica, ou seja, associada a sonolência diurna, esteve presente em 2% das mulheres e em 4% dos homens.<sup>21</sup>

Entretanto, os dados epidemiológicos parecem ser subestimados. A análise do SHHS e do WSCS estima que mais de 80% dos indivíduos envolvidos nesses estudos, com apneia obstrutiva do sono moderada a grave, permaneceram sem o diagnóstico, apesar de terem acesso adequado à saúde.<sup>21</sup>

Na última década, as mudanças comportamentais e do estilo de vida nos países em desenvolvimento, como o Brasil, tiveram impacto negativo nas doenças cardiovasculares e degenerativas. A globalização ampliou a prevalência da obesidade, das doenças cardiovasculares e do diabetes, e também influenciou o número de casos de apneia do sono (Tabela 1).<sup>18</sup>

O pico de prevalência ocorre em indivíduos adultos de meia-idade, atingindo platô após os 65 anos. A estabilização da incidência entre os idosos pode ser explicada pela baixa influência do peso no surgimento do quadro, nessa população. Da mesma forma, não existe habitualmente um incremento ponderal significativo entre os idosos. Não há evidência que suporte a ideia de remissão da doença com o envelhecimento. No entanto, como já discutido, o não tratamento da apneia obstrutiva do sono aumenta significativamente a morbidade e a mortalidade cardiovasculares.<sup>17,20,21</sup>

**Tabela 1.** Estudos de prevalência da apneia obstrutiva do sono.

Prevalência (%)					
País	Autor	n	Etnia	Homens	Mulheres
Estados Unidos	Young	602	Branco	4	2
Estados Unidos	Bixler	1.741	Branco	3,9	1,2
Austrália	Bearpark	485	Branco	3,1	ND
Índia	Udwadia	250	Indiano	7,5	4,5
China	Ip	258	Chinês	4,1	ND
China	Ip	SD	Chinês	ND	2,1
Coreia	Kim	457	Coreano	4,5	2,3

(Adaptado de Kapur.<sup>23</sup>)

n = número de pacientes; ND = dado não disponível.

A obesidade e os distúrbios do sono caminham lado a lado. Conforme já discutido, o incremento da massa corporal gera alterações anatômicas e fisiológicas que influenciam a dinâmica do sono. Atualmente, 40% dos pacientes homens obesos e 70% dos que estão se tornando obesos apresentam risco real de desenvolver distúrbios do sono.<sup>17</sup> Indivíduos com IMC > 40 apresentam prevalência de apneia do sono entre 40% e 90%. No caminho contrário, a redução de peso é um importante aliado do tratamento, conferindo a cada diminuição de 10% do peso redução de 26% do IAH.<sup>20</sup>

Durante a avaliação do estudo polissonográfico em domicílio, o CFS identificou 286 indivíduos sem apneia obstrutiva do sono (IAH < 5) e analisou o surgimento e a progressão da doença nos cinco anos seguintes. A incidência de apneia obstrutiva do sono nesses indivíduos, após o seguimento, foi de 7,5% para IAH > 15 e de 16% para IAH > 10. Entre os preditores de aumento do IAH incluem-se idade acima de 60 anos, sexo masculino, IMC aumentado, aumento da relação cintura-quadril e taxa de colesterol.

No WSCS, 80% dos indivíduos apresentavam IAH < 5, dos quais 10,6% desenvolveram IAH ≥ 5 em quatro anos. Finalmente, no SHHS a evolução em cinco anos de IAH < 5 para IAH ≥ 15 foi de 11,1% nos homens e de 4,9% nas mulheres (Tabela 2).<sup>21</sup>

**Tabela 2.** Incidência de apneia obstrutiva do sono na população, baseada em estudos longitudinais.

Estudo	n	Seguimento (anos)	Definição	Incidência
Wisconsin Sleep Cohort	554	4	IAH < 5	10,6%
			a IAH ≥ 5	
Cleveland Family	286	5	IAH < 5	15% (homens)
			a IAH ≥ 15	8,2% (mulheres)
Sleep Heart Health	2.968	5	IAH < 5	11,1% (homens)
			a IAH ≥ 15	4,9% (mulheres)

(Adaptado de Lee et al.<sup>21</sup>)

IAH = índice de apneia e hipopneia; n = número de pacientes.

Vários estudos demonstram o maior risco de morte na síndrome da apneia do sono entre os pacientes com menos de 50 anos de idade, bem como nos que apresentam maior gravidade do quadro (> 20 apneias por hora de sono).<sup>39</sup> Os pacientes com apneia do sono moderada ou grave podem atingir índice de mortalidade entre 11% e 13% ao ano, quando não adequadamente tratados.<sup>40</sup>

Mulheres podem não apresentar os sintomas clássicos, sendo mais prováveis queixas atípicas, como insônia e depressão. Desse modo, a falta de reconhecimento da síndrome pode ter impacto na mortalidade. Evidências sugerem que mulheres são subdiagnosticadas e, conseqüentemente, subtratadas para apneia obstrutiva do sono, quando comparadas aos homens, fato que pode agravar a evolução e incrementar a morbidade e a mortalidade desse grupo, em especial durante a menopausa.<sup>21</sup>

Dados inconsistentes têm sido apresentados sobre as arritmias cardíacas associadas à apneia obstrutiva do sono. Não só sua incidência permanece obscura, como também a distribuição dos diversos grupos arrítmicos e sua etiopatogenia. Baseado nesses argumentos, no momento atual, é muito difícil compreender qual o papel exato das arritmias na mortalidade relacionada à doença.<sup>40</sup>

A falta de conceitos e definições uniformes ainda mantém os profissionais de saúde na penumbra do conhecimento sobre dados epidemiológicos. As informações sobre o impacto cardiovascular não são claras, mas, certamente, os custos para a saúde pública são monstruosos. Contudo, ainda há muito a se esclarecer, justificando maiores investimentos nessa área. Desse modo, são necessários grandes estudos prospectivos que investiguem a influência da apneia do sono na morbidade e na mortalidade geral e cardiovascular.

# FISIOPATOLOGIA E CONSEQUÊNCIAS DA INTERAÇÃO SONO, RESPIRAÇÃO E SISTEMA CARDIOVASCULAR

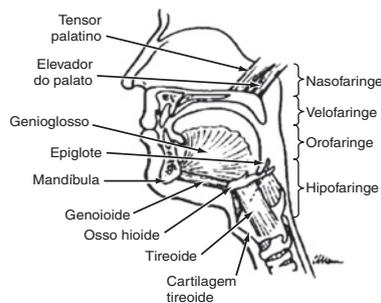
Neste tópico, serão abordados os aspectos anatômicos e funcionais da respiração durante o sono, assim como a forma pela qual os distúrbios obstrutivos respiratórios interagem com o sistema cardiovascular.

## 7.1 Via Aérea Superior

A via aérea superior pode ser dividida em nasofaringe (entre as narinas e o palato duro), velofaringe (entre o palato duro e o palato mole), orofaringe (entre o palato mole e a epiglote) e hipofaringe (entre a base da língua e a laringe) (Figura 5).<sup>41</sup>

Mais de 20 músculos interagem e atuam na constrição e dilatação da via aérea superior, e podem ser divididos em músculos reguladores da posição do palato mole, músculos da língua (onde se encontra o músculo genioglosso), aparato hioide e parede posterolateral da faringe.<sup>41</sup>

Os tecidos moles da via aérea superior são: tonsilas, palato mole, úvula, língua e parede lateral da faringe. Os músculos e os tecidos moles se sustentam na mandíbula e no osso hioide, constituindo as principais estruturas que determinam o tamanho da via aérea.<sup>41</sup>



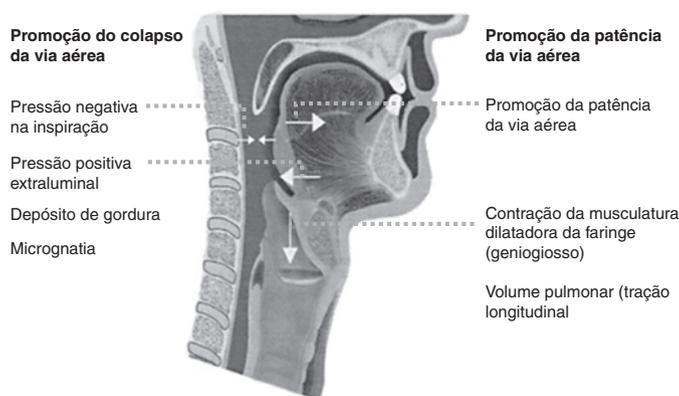
**Figura 5.** Anatomia da via aérea superior. (Adaptado de Ayappa e Rapoport.<sup>41</sup>)

## 7.2 Respiração

A patência faríngea é fundamental para a respiração e para a deglutição. Em humanos, a presença de grande mobilidade da laringe e dos tecidos moles permitiu o desenvolvimento da fala. Entretanto, essa mesma mobilidade criou uma via aérea vulnerável à obstrução.

Assim, as forças que tendem ao colapso da faringe dividem-se em internas (pressão negativa durante a inspiração) e externas (acúmulo de gordura e alterações craniofaciais).<sup>42</sup>

Em contrapartida, existem forças que neutralizam essa tendência (Figura 6).



**Figura 6.** Pressão inspiratória negativa e pressão extraluminal positiva tendem a promover o colapso da faringe. Músculos dilatadores da via aérea superior e aumento do volume pulmonar tendem a manter a patência faríngea. (Adaptado de Malhotra e White.<sup>42</sup>)

## 7.3 Fatores que Neutralizam a Tendência de Colapso da Via Aérea Superior durante a Respiração

### 7.3.1 Tensão dos músculos da faringe

Dentre os músculos que participam da abertura da via aérea, o músculo genioglosso tem papel fundamental. Um estudo com indivíduos traqueostomizados demonstrou a ação desse músculo em alargar a via aérea durante a inspiração, principalmente em sua porção caudal.<sup>43</sup> A pressão intrafaríngea é o estímulo inicial na ativação do genioglosso, porém a sensibilidade desse mecanismo se encontra diminuída durante o sono.<sup>44</sup>

### 7.3.2 Controle do tônus muscular da faringe

Um trabalho, realizado em 1981, já demonstrava que os centros reguladores da respiração e da patência faríngea estão intimamente relacionados.

O músculo genioglosso, conforme já descrito, se comporta como um músculo respiratório. Apesar de apresentar função diminuída durante o sono, a presença de hipóxia, que pode ocorrer em indivíduos com distúrbios do sono, aumenta sua atividade.<sup>45,46</sup>

O nervo hipoglosso originado no bulbo é responsável pela eferência nervosa que controla o músculo genioglosso. A modulação que ocorre no córtex cerebral, fruto da estimulação de quimiorreceptores sensíveis à variação de  $pO_2$  e  $pCO_2$ , ativa o sistema de defesa. Tal sistema também é modulado por estímulos serotoninérgicos, os quais se encontram diminuídos no sono REM.<sup>45</sup>

### 7.3.3 Tração traqueal

O aumento do volume pulmonar na inspiração gera forças axiais que culminam com o aumento da área transversal da traqueia. Foi demonstrado, em modelos com cães, que a tração da traqueia durante a expansão da caixa torácica é um mecanismo importante na manutenção do fluxo aéreo.<sup>47,48</sup> Esse achado foi comprovado em humanos por meio de imagens de tomografia computadorizada, capturadas durante o ciclo respiratório. Observou-se o menor diâmetro da via aérea superior no final da expiração, juntamente com o menor tamanho pulmonar.<sup>49</sup> Heinzer *et al.*<sup>50</sup> demonstraram que o maior volume pulmonar, obtido com o emprego do CPAP, causa substancial redução dos distúrbios respiratórios durante o sono, com real possibilidade do envolvimento desse mecanismo.

## 7.4 Possíveis Mecanismos de Contribuição para Obstrução da Via Aérea Superior e Surgimento da Apneia Obstrutiva do Sono

### 7.4.1 Influência genética

A apneia obstrutiva do sono é uma doença multifatorial que apenas agora tem tido sua ligação genética e ambiental pesquisada. Evidências atuais demonstram tratar-se de uma doença familiar e não apenas esporádica. Porém, têm sido encontrados vários obstáculos na determinação precisa do papel dos genes em sua fisiopatologia. A falta da definição de um fenótipo, assim como a influência do ambiente sobre ele, tem sido o maior desses obstáculos. Vários genes foram descritos, bem como implicados na origem da apneia obstrutiva do sono e afecções correlacionadas (obesidade, síndrome metabólica, alterações craniofaciais etc.), porém a inter-relação e o pleiotropismo fazem dessa área um grande desafio para pesquisas com resultados mais sólidos.<sup>51,52</sup>

### 7.4.2 Posição e gravidade

Como a via aérea superior não apresenta uma estrutura rígida de suporte, é de se esperar que sofra influência da posição do corpo e da gravidade. Em posição supina, a língua e o palato mole se deslocam posteriormente, reduzindo o diâmetro da orofaringe.<sup>53</sup> A manifestação clínica da influência postural ocorre no ronco, evento mais comum no decúbito dorsal.

O decúbito adotado durante o sono leva também à redistribuição de fluido que se acumula no pescoço. Isso reduz a luz da via aérea e contribui para a maior probabilidade de seu colapso. Em estados de hipervolemia (insuficiência cardíaca e insuficiência renal) esse mecanismo de colapso ganha importância.<sup>54</sup> Bucca *et al.*<sup>55</sup> demonstraram que o uso de diuréticos reduz o IAH em pacientes com insuficiência cardíaca.

### 7.4.3 Gênero, hormônios e idade

Os trabalhos que relacionam a possibilidade de colapso da via aérea com o gênero do indivíduo são conflitantes.<sup>41</sup> O diâmetro da via aérea nas mulheres é menor, porém a incidência de apneia obstrutiva do sono é muito maior em homens. Esses dados sugerem que aspectos anatômicos, apesar de importantes, não são primordiais na etiologia da obstrução nos diferentes gêneros.<sup>56</sup>

Parece haver influência hormonal na patência da via aérea superior, visto que mulheres na pós-menopausa apresentam menor atividade do músculo genioglosso. Embora a atividade muscular apresente melhora após o uso de terapia de reposição hormonal, como citado anteriormente, essa terapia não consiste em terapêutica isolada para apneia obstrutiva do sono.<sup>57</sup> A testosterona parece também estar relacionada com a apneia obstrutiva do sono, visto que homens com menor valor de testosterona sérica apresentam pior padrão de sono. Entretanto, por apresentarem diferente distribuição de gordura corporal, a utilização de testosterona exógena em mulheres na pré-menopausa aumenta a incidência de apneia obstrutiva do sono, equiparando-as aos homens. Talvez essa influência hormonal seja responsável pela maior instabilidade respiratória no sexo masculino.<sup>58</sup>

Em mulheres, a menor duração do sono também parece estar relacionada a aumento de marcadores inflamatórios (interleucina 6 e proteína C-reativa ultrasensível), o que pode refletir maior risco cardiovascular.<sup>59</sup> Um estudo realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) demonstrou que, entre pacientes com apneia obstrutiva do sono, o sexo feminino é fator de risco independente para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, ou seja, apesar de menos frequente entre as mulheres, a apneia obstrutiva do sono se relaciona a diversos fatores de risco cardiovascular.<sup>60</sup>

#### 7.4.4 Obesidade

O aumento do tecido adiposo, secundário à obesidade, pode resultar em compressão e disfunção na via aérea superior. Em contrapartida, a perda de peso resulta em melhora dos índices de apneia em diversos estudos.<sup>61</sup>

A obesidade é uma causa conhecida de disfunção endotelial. Entretanto, tudo indica que a apneia obstrutiva do sono é um fator de disfunção endotelial mais importante que a própria massa corporal. Existe a tendência à apoptose endotelial com menor capacidade de reparo do endotélio, predispondo esses indivíduos a maior risco cardiovascular.<sup>62,63</sup>

A intolerância à glicose e o diabetes melito tipo 2 são situações clínicas intimamente relacionadas à obesidade. Papanas *et al.*<sup>64</sup> demonstraram que a apneia obstrutiva do sono está associada a hemoglobina glicosilada mais elevada em pacientes não diabéticos, independentemente do IMC. Essa constatação demonstra a relação dessa afecção com o metabolismo da glicose e, possivelmente, com o aparecimento do diabetes.<sup>64</sup> Dessa forma, pacientes obesos e com síndrome metabólica apresentam incidência elevada de apneia obstrutiva do sono, a qual aumenta de forma significativa a incidência de aterosclerose e risco cardiovascular.<sup>65,66</sup>

A seguir, são descritas algumas características do sono normal, ressaltando as potenciais anomalias da arquitetura do sono que podem ocorrer em pacientes com apneia obstrutiva do sono.

### 7.5 Sono

O sono se divide em dois estados neurofisiológicos – REM e não REM –, ambos com efeitos fisiológicos muito distintos.

#### 7.5.1 Sono não REM

Representa 25% do período de sono. Apresenta estabilidade da função autonômica, com predomínio do parassimpático, sendo o período em que o coração se encontra com trabalho reduzido e eletricamente estável. Classicamente se manifesta pela redução da frequência cardíaca, da pressão arterial, da resistência vascular e do débito cardíaco (diminui até 10%), bem como pelo aumento do período refratário miocárdico.<sup>66,67</sup>

Habitualmente, nesse período ocorre o decréscimo das ectopias ventriculares, podendo a mensuração ser utilizada como preditora no sucesso da terapêutica com betabloqueadores.<sup>68</sup>

### 7.5.2 Sono REM

Representa 75% do período de sono. Durante esse período, geralmente ocorrem os sonhos. Apresenta função autonômica irregular com atividade simpática exacerbada.<sup>68,69</sup> Nessa fase do sono ocorre aumento da frequência cardíaca, diminuição de sua variabilidade e aumento dos níveis da pressão arterial, fruto da ativação simpática.<sup>70</sup> Ocorre, ainda, diminuição da sensibilidade dos quimiorreceptores, que acarreta hipotonia muscular, hipoventilação e aumento da  $p\text{CO}_2$ .<sup>67</sup>

O padrão simpático de aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, no sono REM, assemelha-se ao do período de vigília. Acredita-se que essa hiperatividade do simpático possa contribuir como gatilho de eventos isquêmicos silenciosos, em indivíduos predispostos.<sup>71</sup>

### 7.5.3 Despertar

Representa a interrupção do sono, que pode ocorrer de forma espontânea ou não. Pode acontecer diversas vezes durante a noite em pacientes com distúrbio da dinâmica do sono. Modelos animais sugerem que despertares abruptos levam à exacerbação do sistema nervoso simpático e à redução da atividade parassimpática.<sup>72</sup> O despertar também se caracteriza por aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e da frequência respiratória.<sup>73,74</sup>

Assim, representa um momento de hiperatividade cardiorrespiratória, preparando o organismo para o dia que está por vir. Entretanto, despertares subcorticais estariam diretamente correlacionados a alterações na modulação autonômica. Os despertares subcorticais pioram a qualidade do sono, estão associados a sonolência diurna excessiva, e, em última análise, aumentam a propensão à hipertensão arterial sistêmica, piorando o risco cardiovascular.<sup>75</sup>

## 7.6 Repercussões hemodinâmicas na apneia obstrutiva do sono

Agora que as características do sono foram explicadas, é possível entender seus inúmeros benefícios e potenciais turbulências.

As alterações da dinâmica do sono, que ocorrem na apneia obstrutiva do sono, geram inúmeras alterações hemodinâmicas e no equilíbrio autonômico, que, em muitos casos, explicam as consequências do quadro. Assim que ocorre obstrução da via aérea, a queda da saturação de oxigênio desencadeia esforços respiratórios repetitivos e, conseqüentemente, redução extrema da pressão intratorácica (até  $< -80$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ ), com aumento do retorno venoso. O maior aporte sanguíneo ao átrio e ao ventrículo direitos permite o deslocamento do septo interventricular, o que pode prejudicar o enchimento do ventrículo esquerdo.<sup>76-78</sup> Outra consequência provável desse mecanismo é o aumento da

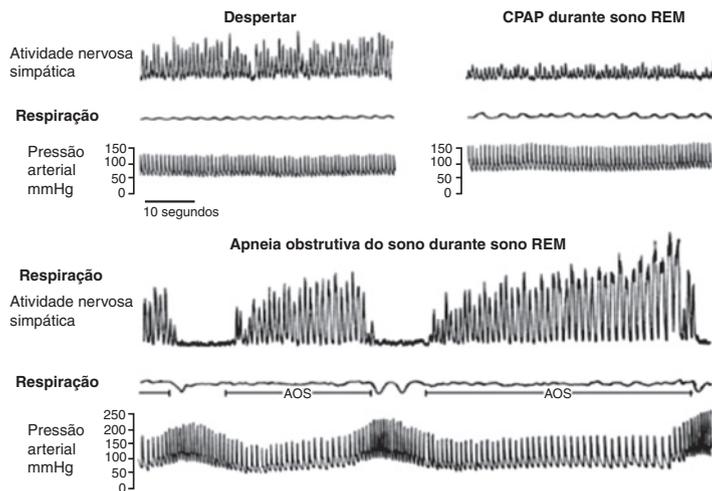
atividade simpática, elevando a frequência cardíaca e aumentando a secreção de peptídeo natriurético atrial, que pode ser responsável pela noctúria frequente nos casos de apneia obstrutiva do sono. É importante ressaltar que, após o evento de apneia, em muitos casos o restabelecimento do fluxo aéreo ocorre independentemente do despertar, podendo denotar outros mecanismos de proteção à vida ainda desconhecidos.<sup>73</sup>

### 7.7 Sistema Nervoso Autônomo na apneia obstrutiva do sono

Em modelos animais, a regulação neural do sono REM está intimamente ligada à inervação vagal da fibra cardíaca e ao controle da frequência cardíaca durante o sono. Esses achados poderiam ajudar a explicar os episódios de bradicardia e pausas, em pacientes com apneia obstrutiva do sono.<sup>79</sup>

No entanto, na apneia obstrutiva do sono predomina o tônus simpático, que aumenta o risco cardiovascular e é um potencial modulador das arritmias.<sup>80</sup>

Durante os eventos apneicos, a atividade simpática aumenta progressivamente, tendo seu pico no final da apneia.<sup>81</sup> Esse estresse simpático pode ser demonstrado com a dosagem de catecolaminas séricas e urinárias, de forma experimental, e pela análise da variabilidade da frequência cardíaca. O nível das catecolaminas urinárias, em indivíduos com apneia obstrutiva do sono, reduz de forma significativa após o tratamento.<sup>82</sup> O aumento do tônus simpático muscular mantém-se, mesmo no período de vigília, porém é atenuado com o emprego de CPAP (Figura 7).<sup>69</sup> O mecanismo que justifica tal simpaticotonia



**Figura 7.** Atividade nervosa simpática, respiração, pressão arterial invasiva em um mesmo indivíduo com apneia obstrutiva do sono: no período de vigília, no sono REM e durante emprego do CPAP. (Adaptado de Parish e Somers.<sup>19</sup>) AOS = apneia obstrutiva do sono; CPAP = pressão contínua positiva nas vias aéreas (*continuous positive airway pressure*); REM = *rapid eye movement*.

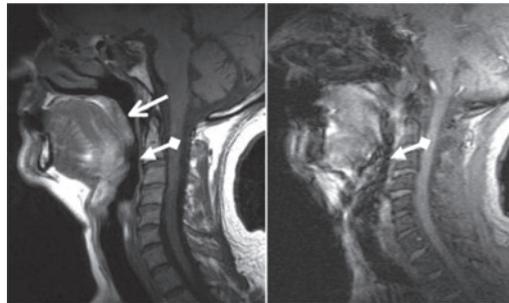
persistente ainda não foi bem elucidado, porém as evidências atuais sugerem que a hipóxia noturna intermitente leve a um estímulo simpático duradouro.<sup>81</sup> Da mesma forma, o exercício físico, como importante fator modulador do tônus autonômico, mesmo sem perda de peso significativa, diminui o tônus simpático e pode melhorar a qualidade do sono na apneia obstrutiva do sono.<sup>81,83</sup>

### 7.8 Aspectos específicos e peculiares da apneia obstrutiva do sono

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, utilizadas na avaliação da anatomia de portadores de apneia obstrutiva do sono, demonstraram menor diâmetro da via aérea nesses indivíduos (Figura 8). Esse achado corrobora dados da faringoscopia em indivíduos sob anestesia geral.<sup>84</sup> Funcionalmente, tais pacientes apresentam redução do controle neuromuscular no sono e do volume pulmonar (importante para a patência da via aérea superior), resultando em maior possibilidade de colapso da faringe, que não consegue ser compensada pela ativação hipóxica do músculo genioglosso, conforme já mencionado.<sup>85,86</sup>

A presença de anormalidades histológicas, incluindo lesões neurogênicas em células musculares de vias aéreas de indivíduos com apneia obstrutiva do sono, indica possível fator causal ou agravante da obstrução faríngea, porém essa relação ainda não está bem determinada.<sup>88-90</sup>

Há décadas sabe-se que os reflexos neuroposturais estão reduzidos durante o sono, assim como está reduzida a resposta dos músculos dilatadores da faringe ao estímulo pela pressão negativa no interior da via aérea, mesmo em indivíduos saudáveis. Acredita-se que esse fato possa se relacionar à menor sensibilidade dos neurônios motores do hipoglosso a estímulos serotoninérgicos, catecolinérgicos e adrenérgicos, durante o sono. Portanto, em indivíduos que dependem de hiper-reatividade dessa musculatura (apneia obstrutiva do sono), a perda desses mecanismos resulta em via aérea vulnerável ao colapso.



**Figura 8.** Ressonância nuclear magnética de região faríngea em paciente com retrognatia e retroposição da língua. Palato mole redundante medindo 43 mm (seta superior, imagem à esquerda), comprometendo o espaço aéreo da nasofaringe e orofaringe, com obliteração durante o sono induzido (seta, imagem à direita). (Adaptado de Silva e Giacon.<sup>87</sup>)

# APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E ARRITMIAS CARDÍACAS

A apneia obstrutiva do sono é um distúrbio que afeta cerca de 5% dos adultos nos Estados Unidos. Apesar de classicamente associada à hipertensão arterial, são as arritmias cardíacas que geram grande temor nos pacientes.<sup>91</sup>

## 8.1 Epidemiologia das Arritmias

A associação entre apneia obstrutiva do sono e arritmias tem despertado a atenção na última década,<sup>7</sup> porém, ainda não existem dados fidedignos sobre a prevalência de bradiarritmias e taquiarritmias. O desconhecimento da prevalência da apneia obstrutiva do sono dificulta a avaliação do risco cardiovascular na população geral.<sup>81</sup>

Desde os primeiros estudos clínicos, a apneia obstrutiva do sono tem sido reconhecida como potencial causadora de arritmias cardíacas.<sup>92</sup> As arritmias de pequena importância clínica, como modificações do ciclo sinusal, ocorrem em até 93% dos pacientes. Dentre as arritmias com maior repercussão clínica, encontram-se a bradicardia sinusal (40%), a assistolia (33%), o bloqueio atrioventricular de segundo grau (13%) e as arritmias ventriculares/batimentos ventriculares prematuros (40%).<sup>7</sup>

Portanto, buscar a associação entre apneia obstrutiva do sono e arritmias cardíacas, na prática clínica, parece ser fundamental para a determinação do risco cardiovascular. As intervenções no quadro de apneia obstrutiva do sono, tais como uso de atropina e traqueostomia, podem melhorar significativamente as arritmias cardíacas desses pacientes, em uma pequena série de casos.<sup>7</sup>

Zwillich *et al.*,<sup>93</sup> em um estudo envolvendo 3.070 episódios de apneia, selecionaram 256 randomicamente. Os resultados demonstraram que apenas 15 episódios não estavam associados à bradicardia. Outro dado relevante é que a intensidade da bradicardia mantinha relação direta com a intensidade da apneia e com o grau de dessaturação da hemoglobina. Os pacientes apresentaram queda de 9,5 bpm nas apneias de 10-19 segundos, de 11,4 bpm nas apneias de 20-39 segundos, e de 16,6 bpm nas apneias de 40-59 segundos (todas com

$P < 0,01$ ).<sup>93</sup> Atualmente, esses dados podem ser analisados pelo tacograma dos exames de eletrocardiografia dinâmica com sinais digitalizados, que, em um futuro próximo, poderá tornar-se um método sensível de triagem na suspeita inicial de apneia obstrutiva do sono, principalmente se combinado à história clínica.

A MAPA de 24 horas em 23 pacientes com apneia do sono avaliou a prevalência de arritmias cardíacas e de distúrbio da condução. Foram encontradas arritmia sinusal ( $> 30$  batimentos por minuto) em 18 pacientes, e bradicardia sinusal extrema ( $< 30$  batimentos por minuto) e pausa sinusal ( $> 1,8$  segundo) em apenas dois pacientes. Bloqueio atrioventricular de primeiro grau e de segundo grau tipo I foram identificados em apenas um paciente.<sup>94</sup>

Estudo publicado em 1983 avaliou a incidência de arritmias em 400 pacientes com apneia obstrutiva do sono. Aproximadamente 48% dos indivíduos apresentaram algum tipo de arritmia, dos quais 18% cursaram com bradiarritmias, 19% com contrações ventriculares prematuras, 11% com pausa sinusal, 8% com bloqueio atrioventricular e 2% com taquicardia ventricular sustentada.<sup>7</sup> Cerca de 50 pacientes apresentaram arritmias com grande repercussão clínica e foram reestudados após realização de traqueostomia. Excetuando-se batimentos ventriculares ectópicos (provavelmente fruto de atividade deflagrada), as outras arritmias foram suprimidas com traqueostomia e melhora da ventilação.<sup>5</sup>

Um estudo canadense, do início da década de 1990, permitiu a análise mais detalhada tanto da prevalência dos distúrbios do ritmo cardíaco como da relação desses distúrbios com a apneia obstrutiva do sono.<sup>7</sup> Foram investigados cerca de 170 pacientes e diagnosticados 76 casos de apneia. Comparando-se os grupos sem e com apneia, foi observada taquicardia ventricular em 1,3% e 4,1% (complexo ventricular ectópico, incluindo taquicardia ventricular), respectivamente. Ectopias ventriculares isoladas foram encontradas em 2,6% dos pacientes sem apneia obstrutiva do sono e em 6,2% dos pacientes com apneia. Para as demais arritmias, foram observadas as seguintes prevalências para os grupos sem apneia *versus* grupo com apneia, respectivamente: 1,3% *versus* 4,1% para bloqueio atrioventricular de segundo grau e 5,2% *versus* 1% para pausa sinusal. Apesar de esses resultados absolutos parecerem claros, nenhuma diferença estatística foi encontrada.<sup>7</sup>

Em 1998, Javaheri *et al.*<sup>95</sup> estudaram 81 pacientes masculinos com insuficiência cardíaca estável, sem outras comorbidades. Um dos objetivos do estudo foi investigar a prevalência de arritmias atriais e ventriculares em portadores de insuficiência cardíaca com e sem apneia do sono. A prevalência de fibrilação atrial foi maior no grupo de pacientes com apneia do sono (22% *versus* 5%;  $P = 0,026$ ). Entre outros achados, a incidência de despolarização ventricular prematura, isolada e pareada, também foi maior no grupo com apneia obstrutiva do sono, apresentando valores de  $178 \pm 272$  *versus*  $34 \pm 58$  ( $P = 0,0002$ ) e de  $15 \pm 43$  *versus*  $0,4 \pm 1,4$

( $P = 0,0001$ ), respectivamente. A incidência de taquicardia ventricular não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 3).<sup>95</sup>

Nesse mesmo ano (1998), Becker *et al.*<sup>96</sup> demonstraram maior incidência de bradiarritmias em pacientes com apneia. De um total de 239 pacientes (portadores de apneia obstrutiva do sono grave), 7,5% apresentaram bradiarritmias significativas, como bloqueio atrioventricular de segundo/terceiro grau ou pausa sinusal > 2 segundos.<sup>96</sup>

Em 2004, foi estudada a prevalência de distúrbios do ritmo antes e depois do tratamento com CPAP. Nesse estudo, utilizou-se o monitor de eventos para registro das arritmias. Aproximadamente 47% dos pacientes apresentaram distúrbio do ritmo cardíaco, principalmente durante o período noturno. Fatos interessantes ocorreram, como a diminuição da incidência de arritmias

**Tabela 3.** Estudos de prevalência de arritmias em apneia obstrutiva do sono.

Estudos	n	Prevalência
Tilkian <i>et al.</i>	15	Arritmia sinusal em 14 pacientes Bradycardia sinusal extrema em 6 pacientes Assistolia em 5 pacientes Bloqueio atrioventricular de segundo grau em 2 pacientes Arritmias ventriculares/ batimentos ventriculares prematuros em 10 pacientes Taquicardia ventricular em 2 pacientes
Guilleminault <i>et al.</i>	400	Bradiarritmias em 18% dos pacientes Taquicardia ventricular sustentada em 2% dos pacientes Pausa sinusal em 11% dos pacientes Bloqueio atrioventricular de segundo grau em 8% dos pacientes Extrassístoles ventriculares em 19% dos pacientes
Flemons <i>et al.</i>	263	Complexo ventricular ectópico em 1,3% dos pacientes Extrassístoles ventriculares frequentes (> 30 por hora) em 2,6% dos pacientes Bloqueio atrioventricular de segundo grau em 1,3% dos pacientes Pausa sinusal em 5,2% dos pacientes
Becker <i>et al.</i>	239	Pausa sinusal e bloqueio atrioventricular em 30% dos pacientes
Mooe <i>et al.</i>	121	Fibrilação atrial em 32% dos pacientes, com IAH $\geq 5$ e em 18% dos pacientes com IAH < 5 Fibrilação atrial em 39% dos pacientes com IDO $\geq 5$ e em 18% dos pacientes com IDO < 5
Javaheri <i>et al.</i>	81	Fibrilação atrial em 32% dos pacientes
Simantirakis <i>et al.</i>	23	Distúrbios do ritmo em 48% dos pacientes
Gami <i>et al.</i>	524	Apneia do sono mais prevalente em pacientes com fibrilação atrial do que em pacientes com alto risco de múltiplas outras doenças cardiovasculares
Porthan <i>et al.</i>	115	Síndrome da apneia do sono comum em fibrilação atrial
Mehra <i>et al.</i>	566	Fibrilação atrial em 4,8% dos pacientes Taquicardia ventricular não sustentada em 5,3% dos pacientes Complexo ventricular ectópico em 25% dos pacientes

(Adaptado de Hersi.<sup>7</sup>)

IAH = índice de apneia e hipopneia; IDO = índice de dessaturação de oxigênio; n= número de pacientes.

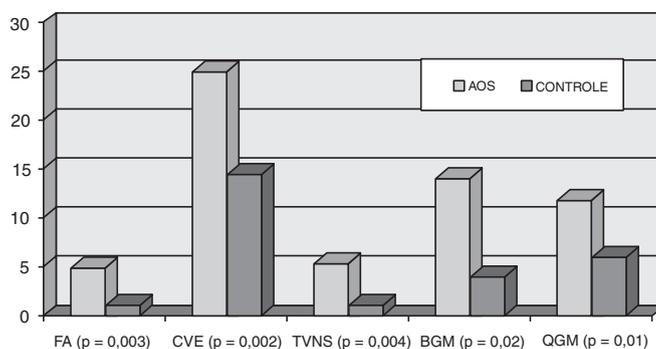
nos pacientes tratados com CPAP e a incapacidade do Holter de 48 horas em flagrar eventos arrítmicos,<sup>7</sup> sugerindo-se que métodos de monitorização mais prolongada podem ser necessários na investigação desses eventos arrítmicos.

Nessa linha de pesquisa, a utilização do Holter de sete dias pode fornecer, de forma simples e rápida, dados sobre o comportamento e as variações da frequência cardíaca durante o sono, assim como investigar arritmias sintomáticas ou não, que incrementam o risco cardiovascular.

Alonso-Fernández *et al.*,<sup>33</sup> em 2005, publicaram um estudo comparativo sobre a frequência de arritmias diurnas e noturnas, assim como episódios de depressão do segmento ST em pacientes com apneia obstrutiva do sono e roncos. Esses autores analisaram, também, a relação entre os distúrbios do sono e as flutuações do sistema nervoso autônomo, observando maior incidência de taquicardia sinusal nas 24 horas no grupo de roncadores ( $P < 0,01$ ), comparativamente a indivíduos saudáveis (período diurno,  $P < 0,05$ ; período noturno,  $P < 0,001$ ). As bradicardias também estavam aumentadas no grupo dos portadores de apneia obstrutiva do sono, quando comparados aos roncadores (período diurno,  $P < 0,05$ ; período noturno,  $P < 0,01$ ) e aos indivíduos saudáveis ( $P < 0,001$ ). A incidência de pausas não apresentou diferença estatística entre os grupos. Os batimentos prematuros supraventriculares foram mais frequentes nos pacientes com apneia do sono, comparativamente aos indivíduos saudáveis (período diurno,  $P < 0,01$ ; período noturno,  $P < 0,001$ ), porém sem diferença quando comparados aos do grupo dos roncadores. Ao se analisar a presença de taquicardias supraventriculares, não houve maior incidência entre os roncadores no período noturno, embora a incidência de taquicardias de origem supraventricular tenha aumentado no período diurno ( $P < 0,05$ ). O simples fato de classificar-se o paciente como roncador conferiu maior risco de taquicardias em comparação à população saudável. Esse aumento da incidência parece se acentuar no período diurno, provavelmente em decorrência de fatores moduladores mediados pelo aumento do tônus adrenérgico.<sup>33</sup>

Parece existir clara dicotomia, do ponto de vista arrítmico e fisiopatológico, em pacientes com apneia obstrutiva do sono: de um lado, o período noturno, em que os episódios de apneia propriamente ditos geram queda da saturação da hemoglobina, uma tendência a variações do ritmo sinusal e bradicardias, e, de outro lado, as consequências da alteração da dinâmica do sono, com maiores níveis pressóricos e aumento do tônus simpático, que eleva a frequência cardíaca, diminui sua variabilidade e predispõe a taquiarritmias.

Um estudo observacional realizado em 2006<sup>36</sup> (Figura 9) comparou a prevalência de arritmias em 228 pacientes com apneia obstrutiva do sono (IAH  $> 30$ ) em relação a 338 pacientes do grupo controle (IAH  $< 5$ ). A prevalência das arritmias foi maior entre os pacientes do grupo de portadores de distúrbios do



**Figura 9.** Prevalência de arritmia nos pacientes com apneia obstrutiva do sono (228 com apneia obstrutiva do sono e 338 sem apneia obstrutiva do sono (Adaptado de Mehra *et al.*<sup>36</sup>). AOS = apneia obstrutiva do sono; BGM = bigeminismo; CVE = complexo ventricular ectópico; FA = fibrilação atrial; QGM = quadrigeminismo; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada.

sono graves. Esse grupo apresentou maior incidência de fibrilação atrial (4,8% *versus* 0,9%), de taquicardia ventricular não-sustentada (5,3% *versus* 1,2%) e de ectopias ventriculares (25% *versus* 14,5%). Constatou-se que, mesmo depois do ajuste dos fatores de confusão, a relação entre apneia obstrutiva do sono grave e essas arritmias persistiu. Um fato interessante observado foi a demonstração da maior prevalência de ectopias ventriculares nos indivíduos mais jovens em relação aos mais velhos, aspecto que não pode ser justificado pelas teorias atuais.<sup>36</sup>

Observou-se que pacientes portadores de marca-passo indicados por bradiarritmias apresentavam incidência aumentada de apneia obstrutiva do sono. Em 98 indivíduos portadores de marca-passo (implantados por causa de disfunção do nó sinusal sintomática, bloqueio atrioventricular permanente ou grave disfunção cardíaca com QRS > 120 ms), cerca de 60% eram portadores de apneia do sono.<sup>97</sup>

Resta saber se o tratamento da apneia teria evitado ou postergado o implante do gerador de marca-passo.<sup>98</sup>

## 8.2 Fibrilação atrial

A fibrilação atrial, uma arritmia de origem multifatorial, foi identificada pela primeira vez em 1909. Acredita-se que, em 40 anos, será atingida a incrível marca de 16 milhões de pacientes, no mundo, portadores de fibrilação atrial. Esse distúrbio do ritmo não acomete apenas o coração. Trata-se de uma doença de extensão sistêmica, com importante reflexo na morbidade e na mortalidade da população. Outro aspecto importante diz respeito ao grande impacto econômico que a fibrilação atrial é capaz de gerar (nas admissões hospitalares, nas doenças crônicas e nas incapacidades). Atualmente, a fibrilação atrial acomete cerca de 2,2 milhões de pacientes nos Estados Unidos, sendo a arritmia mais comum entre os pacientes internados com diagnóstico primário de arritmia.<sup>99</sup>

A fibrilação atrial e a apneia do sono são, portanto, dois problemas de alta prevalência. Cabe unir os dados para tentar desvendar-se os mistérios e nuances dessa interação.

Dentre as arritmias relacionadas à apneia do sono, a fibrilação atrial tem papel de destaque por apresentar maior número de estudos clínicos.<sup>100</sup>

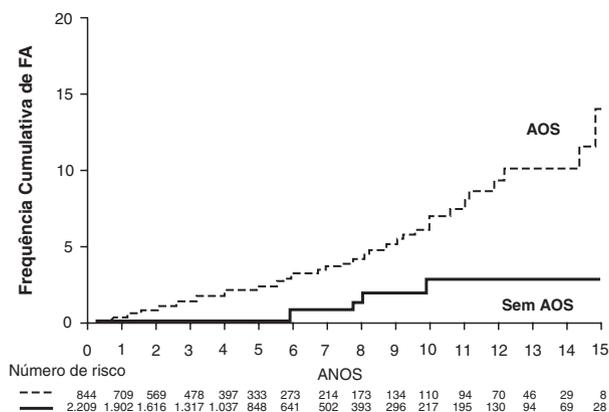
Guilleminault *et al.*<sup>16</sup> estão entre os primeiros autores que demonstraram a associação entre fibrilação atrial e apneia do sono. Estudando homens com apneia do sono grave, constataram que a prevalência de paroxismos de fibrilação atrial foi superior a 3%, consideravelmente maior que na população geral, que apresenta uma variação entre 0,4% e 1%.<sup>7</sup>

A ausência de tratamento da apneia obstrutiva do sono com CPAP foi relacionada a maior recorrência de fibrilação atrial, em estudo publicado em 2003.<sup>101</sup> Todos os pacientes com fibrilação atrial analisados já tinham sido submetidos a cardioversão elétrica e estavam em estratégia de controle do ritmo. De um total de 39 pacientes com apneia, 27 não realizaram tratamento com CPAP ou não foram tratados de forma adequada. A recorrência de fibrilação atrial em 12 meses no grupo não tratado ou tratado de forma inadequada foi de 82% *versus* 42% no grupo tratado ( $P = 0,013$ ).<sup>101</sup>

Gami *et al.*,<sup>102</sup> em 2004, realizaram um estudo com o objetivo de testar a hipótese da maior prevalência de fibrilação atrial em pacientes com apneia do sono. Foram estudados, prospectivamente, pacientes submetidos a cardioversão elétrica para fibrilação atrial ( $n = 151$ ) e pacientes sem passado de fibrilação atrial ( $n = 312$ ). Eles foram submetidos a protocolos de pesquisa para apneia obstrutiva do sono, constatando-se maior prevalência de fibrilação atrial entre os indivíduos portadores de apneia (49% *versus* 32%;  $P < 0,0004$ ). O *odds ratio* ajustado para a associação entre fibrilação atrial e apneia do sono foi de 2,19 (IC 95% 1,4 a 3,42;  $P < 0,0006$ ).<sup>102</sup>

Outro grande estudo, realizado em 2006, envolveu 3.542 pacientes.<sup>103</sup> Foram excluídos pacientes com história prévia de fibrilação atrial na realização do primeiro exame de polissonografia. Dentre os envolvidos no estudo, 2.626 tiveram diagnóstico de apneia obstrutiva do sono. Após seguimento médio de 4,7 anos (máximo de 15 anos), a apneia foi forte preditor da ocorrência de fibrilação atrial, afecção observada em 114 dos 2.626 pacientes (4,3%) com apneia do sono e em 19 dos 916 pacientes (2,1%) sem apneia. Em indivíduos com menos de 65 anos de idade, a probabilidade de fibrilação atrial foi significativamente maior naqueles com apneia obstrutiva do sono, quando comparados àqueles sem apneia ( $P = 0,002$ ) (Figura 10).<sup>103</sup>

Em 2008, foi publicado um estudo sobre a prevalência de apneia do sono em pacientes com fibrilação atrial persistente ou paroxística com função ventricular normal.<sup>104</sup> Foram analisados 90 indivíduos com diagnóstico de fibrilação atrial



**Figura 10.** Incidência de fibrilação atrial baseada na presença ou na ausência de apneia obstrutiva do sono. (Adaptado de Gami *et al.*<sup>103</sup>) AOS = apneia obstrutiva do sono; FA = fibrilação atrial.

persistente ou paroxística, e comparados a um grupo controle com 45 pessoas sem história de fibrilação atrial. Todos os pacientes tinham função cardíaca normal. A presença de apneia obstrutiva do sono com IAH > 15 foi maior nos portadores de fibrilação atrial (62% *versus* 38%;  $P = 0,01$ ). O grupo de portadores de fibrilação paroxística foi subdividido em dois grupos principais: baixa frequência de episódios de fibrilação atrial (< 6 em um ano) e alta frequência (> 6 paroxismos em um ano). A proporção de pacientes com alta frequência de episódios de fibrilação atrial também foi maior no grupo com apneia obstrutiva do sono, com prevalência de 75% *versus* 43% ( $P = 0,012$ ).<sup>104</sup>

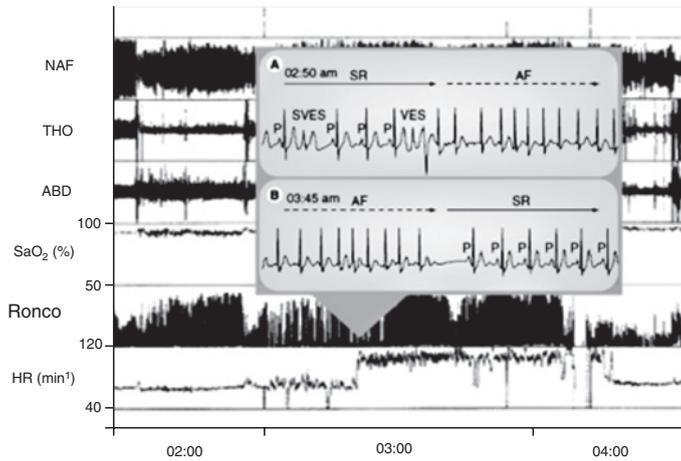
Um recente estudo nacional demonstrou elevada prevalência de apneia obstrutiva do sono em pacientes com miocardiopatia hipertrófica, nos quais a apneia é um fator de risco independente para a ocorrência de fibrilação atrial.<sup>105</sup>

Existem descrições de associação temporal entre episódios de paroxismo de fibrilação atrial e distúrbios do sono. O risco relativo para paroxismo de fibrilação atrial foi marcadamente aumentado logo após a ocorrência do distúrbio respiratório, sendo observado que episódios prolongados de apneia com dessaturação significativa precediam paroxismos de fibrilação atrial (Figura 11).<sup>5</sup>

### 8.3 Fisiopatogenia das Arritmias na Apneia Obstrutiva do Sono

Os mecanismos da fisiopatogenia das arritmias cardíacas na apneia do sono ainda não estão bem estabelecidos, porém existem várias evidências de que as arritmias podem estar presentes, ou ser mais graves, nos distúrbios do sono.<sup>7,106</sup>

O sono normal é marcado por aumento da função do sistema nervoso parassimpático e consequente diminuição do simpático, na transição do período de vigília para o sono não REM. Essas mudanças levam a um estado de



**Figura 11.** Traçado de polissonografia, apresentando fibrilação atrial paroxística durante o sono após apneia prolongada, com significativa dessaturação de oxigênio. (Adaptado de Chan e Wilcox.<sup>5</sup>) ABD = movimentos abdominais; HR = frequência cardíaca; NAF = fluxo de ar nasal; SaO<sub>2</sub> = saturação de oxigênio; Snore = ronco; THO = movimentos torácicos.

estabilidade elétrica cardíaca, pela redução da pressão arterial, da frequência cardíaca, da resistência vascular sistêmica e, conseqüentemente, do trabalho miocárdico. Na transição do sono não REM para o sono REM, o tônus simpático volta a predominar. Os episódios de apneia podem modificar tanto a estabilidade hemodinâmica como a elétrica cardíacas, levando a alterações autonômicas, neuroendócrinas, inflamatórias, metabólicas e hemodinâmicas, acarretando, a longo prazo, alterações cardiovasculares.<sup>5</sup>

Mudanças agudas e crônicas dos perfis hemodinâmico e autonômico, isquemia miocárdica, da estrutura e da função dos átrios e ventrículos estão diretamente relacionadas à formação e à persistência das arritmias.<sup>5</sup>

As oscilações entre os sistemas simpático e parassimpático (meio perfeito para o surgimento de arritmias), que ocorrem durante o sono nos pacientes com apneia obstrutiva do sono, dependem da fase ventilatória apresentada na apneia e da fase do sono. Na predominância do tônus parassimpático, podem ocorrer bradiarritmias; no entanto, a ocorrência de taquiarritmias atriais e ventriculares é mais esperada, quando o predomínio é do tônus simpático. Apesar de essas flutuações agudas do sistema nervoso autônomo ocorrerem durante o sono, os efeitos persistentes da simpaticotonia diurna facilitam a ocorrência de arritmias ventriculares e podem aumentar o risco de morte súbita.<sup>5</sup>

Os pacientes com apneia obstrutiva do sono, em contraste com pessoas saudáveis, apresentam sensibilidade aumentada nos quimiorreceptores periféricos em resposta à hipoxemia, ocorrendo tal resposta exacerbada até mesmo em períodos de oxigenação normal. Isso pode ser demonstrado pelo aumento da

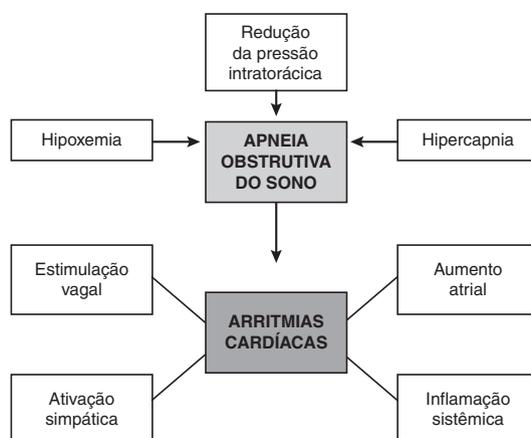
estimulação simpática na vigília. A sensibilidade aumentada nos quimiorreceptores pode explicar a resposta simpática exagerada durante episódios hipoxêmicos, nesses pacientes.<sup>107</sup>

Durante os episódios de apneia do sono, ocorre queda da saturação de oxigênio, com consequente aumento do dióxido de carbono, o qual acarreta elevação do tônus simpático e liberação de catecolaminas (Figura 12).<sup>7,106</sup> Essas mudanças podem levar a oscilações da pressão arterial e da frequência cardíaca, aumentando o trabalho miocárdico e o consumo de oxigênio. A hipóxia ainda pode levar a vasoconstrição pulmonar, aumentando a pressão arterial pulmonar e, conseqüentemente, o trabalho miocárdico.<sup>5</sup> Esse mecanismo facilita a ocorrência de arritmias supraventriculares, principalmente a fibrilação atrial, devido ao remodelamento atrial que ocorre pelo persistente aumento do tônus simpático e pelas variações da pressão e da distensão atrial. O remodelamento, tanto anatômico como elétrico, pode contribuir para o surgimento de bloqueio interatrial, que se relaciona com o aparecimento de arritmias atriais.<sup>7</sup>

A hipóxia, na ausência de fluxo aéreo, estimula os quimiorreceptores carotídeos, com consequente bradicardia decorrente de estimulação vagal eferente. Durante o fluxo aéreo, como observado no período pós-apneia, ocorre estiramento do pulmão, levando à inibição do parassimpático e instalação do predomínio do simpático. Portanto, a oscilação dos sistemas simpático e parassimpático pode levar o paciente a apresentar bradicardias ou taquicardias.<sup>5</sup>

Outro mecanismo envolvido na gênese das arritmias é a isquemia cardíaca, que resulta do aumento da tensão da parede do miocárdio, com elevação da demanda de oxigênio.<sup>106</sup>

O estreitamento das vias aéreas superiores e o esforço respiratório persistente resultam, também, em mudanças recorrentes da pressão intratorácica. A pressão



**Figura 12.** Mecanismos fisiopatológicos das arritmias na apneia obstrutiva do sono. (Adaptado de Hersi.<sup>7</sup>)

intratorácica negativa, gerada durante a inspiração contra uma faringe ocluída, pode ser tão intensa que aumenta a pressão do ventrículo esquerdo transmural e o retorno venoso no coração direito, e altera o relaxamento do ventrículo esquerdo.<sup>5</sup> A parede fina dos átrios parece ser mais vulnerável a essas forças transmitidas, podendo ocorrer aumento da cavidade, que é fator de risco isolado para o surgimento de arritmias, como a fibrilação atrial. Essas alterações podem culminar com o estiramento e o remodelamento do óstio da veia pulmonar, propagando descargas elétricas que funcionam como gatilhos para a origem da fibrilação atrial.<sup>108</sup> Tanto a ocorrência como a recorrência da fibrilação atrial apresentadas por esses pacientes, provavelmente, resultam do ciclo de hipoxemia intermitente, da ativação simpática e de alterações abruptas da pressão arterial.<sup>109</sup>

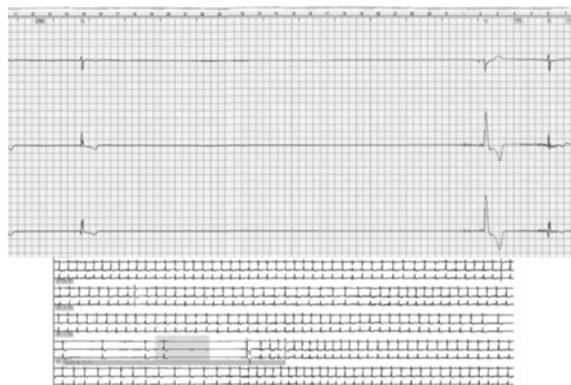
Flutuações crônicas da frequência cardíaca, da pressão arterial e da pressão intratorácica podem levar ao remodelamento miocárdico, que culmina com o desenvolvimento de hipertrofia dos ventrículos esquerdo e direito, seguida de disfunção sistólica e disfunção diastólica. Esses mecanismos estão envolvidos com o aumento do risco de arritmias ventriculares e de morte súbita.<sup>5</sup>

Além dos mecanismos de remodelamento, tanto elétrico como anatômico, mecanismos inflamatórios podem estar relacionados com a apneia do sono e a ocorrência de fibrilação atrial. Alguns estudos caso-controle têm demonstrado aumento dos níveis séricos de proteína C-reativa nos pacientes com apneia obstrutiva do sono. Os prováveis mecanismos responsáveis por esse aumento são o repetitivo estresse pela hipoxemia e a privação do sono.<sup>110</sup> Embora as alterações endoteliais geradas pela hipóxia e o estresse adrenérgico da apneia obstrutiva do sono ainda sejam pouco estudados, existem fortes evidências de que a inflamação é um fator de risco para fibrilação atrial, em que a elevação da proteína C-reativa está associada à ocorrência e à recorrência da arritmia.<sup>108</sup>

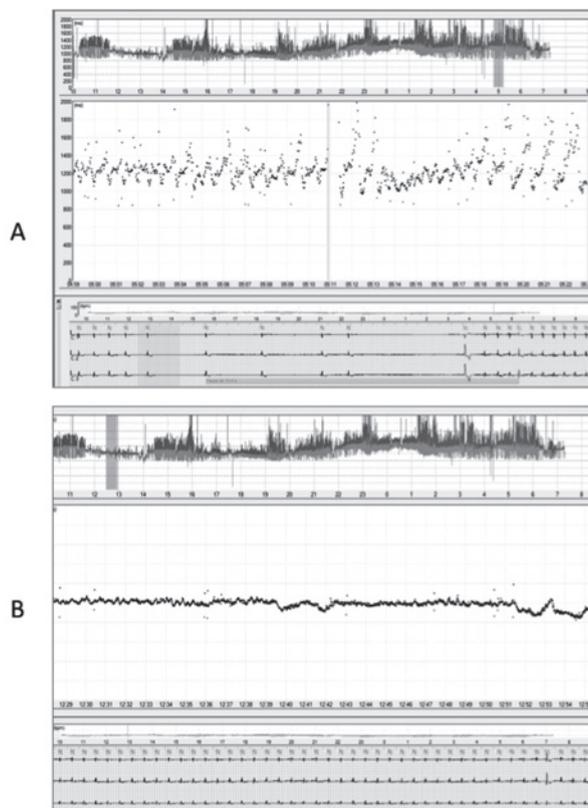
A seguir, serão abordados alguns aspectos referentes à maior incidência de bradiarritmias relacionadas à apneia prolongada e à hipoxemia. As bradiarritmias são mais comuns durante o sono REM e durante a queda da saturação de oxigênio em mais de 4%, portanto, em casos de maior gravidade (é importante lembrar que cerca de 10% dos pacientes apresentam essas arritmias na ausência de distúrbio de condução).<sup>111</sup>

Sabe-se que a presença de bradicardias frequentes predispõe ao surgimento de taquiarritmias, não somente no território atrial como no ventricular. Mecanismos de reentrada podem ocorrer como resultado da estimulação vagal, acarretando vias aéreas parcialmente ocluídas durante a respiração. Essas reentradas, dependentes da bradicardia, ocorrem basicamente pelo aumento da dispersão da repolarização atrial e ventricular.<sup>7,36</sup>

As Figuras 13 e 14 referem-se a um caso do ambulatório de eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), de São Paulo (SP). A presença



**Figura 13.** Pausa sinusal de 10,4 segundos durante período noturno em paciente com apneia obstrutiva do sono. (Imagem gentilmente cedida pelo Departamento de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.)



**Figura 14.** Em A, gráfico de frequência cardíaca (tacograma), ou seja, as variações do intervalo RR em milissegundos (eixo das ordenadas) ao longo do tempo (abscissa) correspondentes ao período próximo à pausa sinusal de 10 segundos detectada na monitorização. As oscilações típicas do tacograma demonstram as variações dos intervalos RR concomitantes e secundárias ao esforço respiratório, ou seja, prolongamento do intervalo RR na tentativa de inspirar com a via respiratória ocluída e encurtamento desses intervalos na fase expiratória. Em B, com a mesma sequência de variáveis descritas em A, mas com o paciente acordado, o tacograma apresenta-se mais homogêneo, quase sem oscilação ou com apenas mínima oscilação. (Imagem gentilmente cedida pelo Departamento de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.)

de episódios de bradicardia e pausas de longa duração ocorreram concomitantemente a períodos de apneia e sufocamento, referidos pelo paciente, precedidos por variações da frequência cardíaca e oscilações do tacograma (achados clássicos no exame de eletrocardiografia dinâmica de pacientes com apneia obstrutiva do sono) e refletem a hipoxemia e o reflexo vagal, sendo na realidade, uma arritmia secundária nesse caso. Com isso, conclui-se que deve-se buscar o tratamento da causa e, concomitantemente, a consequência será atingida.

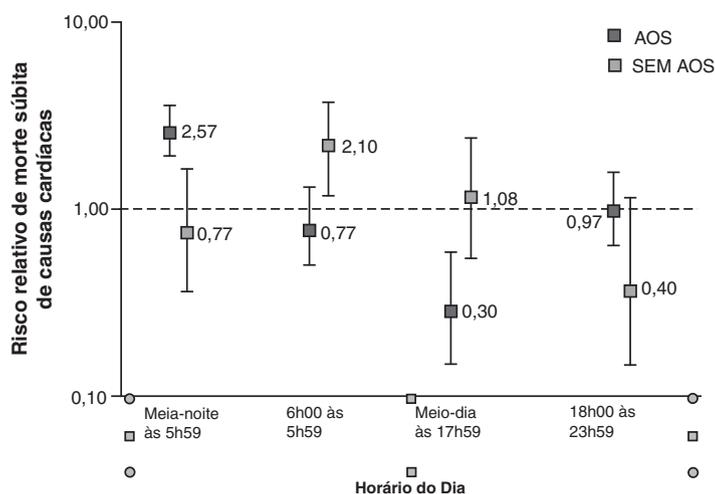
#### 8.4 Morte Súbita e Apneia Obstrutiva do Sono

Conhecer-se os preditores de morte súbita com base apenas em fatores clínicos de baixo custo sempre foi uma busca constante dentro da eletrofisiologia cardíaca. Situações clínicas que aumentam, de forma perene, o tônus adrenérgico, fazendo com que variáveis clínicas conhecidamente preditoras de maior mortalidade se alterem, despertam grande interesse e merecem especial atenção. A apneia obstrutiva do sono insere-se nesse contexto, aumentando os fatores de risco e diminuindo a variabilidade da frequência cardíaca, como reflexo da elevação do estresse simpático. Respostas agudas à apneia obstrutiva – marcado aumento adrenérgico, aumento da pressão arterial e da pós-carga ventricular, hipoxemia e hipercapnia – induzem à substancial estresse cardiovascular noturno repetitivo.<sup>98</sup> Existem evidências de que indivíduos com apneia do sono têm maior mortalidade por causas cardiovasculares do que aqueles sem apneia; entretanto, os estudos que relacionam apneia e morte súbita ainda são escassos e conflitantes.<sup>91</sup>

Exemplo claro dessa escassez e conflito foram os resultados de um estudo retrospectivo e observacional realizado com o objetivo de verificar a ocorrência de morte durante o sono nos pacientes com apneia obstrutiva do sono.<sup>112</sup> Foram analisados 91 pacientes com diagnóstico de apneia do sono pela polissonografia. Entre julho de 1978 e junho de 1986, eles foram comparados com 35 pacientes do grupo controle com sintomas de apneia de sono, porém com estudo polissonográfico negativo. Entre os pacientes analisados, nove indivíduos do grupo da apneia e quatro do grupo controle morreram, porém sem diferença estatística entre os dois grupos. Nenhum dos pacientes do grupo da apneia obstrutiva do sono morreu durante o sono.<sup>112</sup>

Outros estudos observaram a ocorrência de morte súbita em maior proporção no grupo de roncoadores habituais do que no grupo de roncoadores ocasionais e de não roncoadores. A maior incidência de eventos ocorreu entre as 4 e as 8 horas da manhã, coincidentemente o período de maior estresse adrenérgico e menor variabilidade da frequência cardíaca.<sup>113</sup>

Em 2005, foi publicado um estudo com os objetivos de testar a hipótese de que pacientes com apneia do sono têm maior incidência de morte súbita cardíaca



**Figura 15.** Risco relativo de morte súbita por causas cardíacas durante intervalos de seis horas, comparativamente às 18 horas restantes do dia, em 78 pessoas com apneia obstrutiva do sono e 34 sem apneia obstrutiva do sono. (Adaptado de Gami *et al.*<sup>114</sup>) AOS = apneia obstrutiva do sono.

durante o período noturno (Figura 15),<sup>114</sup> e de demonstrar o aumento do risco relativo de eventos desse grupo quando comparado à população geral. Foi identificado que a ocorrência de morte súbita na população com apneia obstrutiva do sono foi maior, comparativamente à população sem apneia (46% *versus* 21%;  $P = 0,01$ ). Quando comparado à população geral, a diferença foi ainda maior (46% *versus* 16%;  $P = 0,001$ ). No período entre 6 horas e meio-dia, a ocorrência de morte súbita foi mais baixa no grupo com apneia do sono, quando comparado com o grupo sem apneia do sono (20% *versus* 41%;  $P = 0,04$ ). Entre o meio-dia e as 18 horas, a incidência de morte súbita também foi mais baixa na população com apneia do sono, comparativamente ao grupo sem apneia (9% *versus* 26%;  $P = 0,02$ ) e à população geral (9% *versus* 29%;  $P = 0,001$ ). Com relação à gravidade da apneia obstrutiva do sono, os pacientes com morte súbita no período de meia-noite às 6 horas possuíam maior IAH do que aqueles com morte súbita no período de 6 horas ao meio-dia (39 *versus* 8;  $P = 0,001$ ) e aqueles com morte súbita de meio-dia às 18 horas (39 *versus* 11;  $P = 0,001$ ).<sup>114</sup>

A causa de morte súbita, nesses pacientes, pode ser explicada por alguns prováveis mecanismos. O primeiro deles é o aumento da atividade do sistema nervoso autônomo e dos estados pró-coagulante e pró-inflamatório causados pela hipoxemia, o que facilita a ocorrência de isquemia miocárdica (Figura 16). Esse mecanismo possibilita a utilização de métodos gráficos não invasivos, como o Holter, na estratificação de risco desses pacientes. Outro mecanismo compreende a parada sinusal e o bloqueio atrioventricular, que ocorrem durante a predominância do tônus parassimpático. Por último, o aumento das



**Figura 16.** Padrão de corrente subepicárdica nos canais 2 e 3 da gravação de Holter de 24 horas, obtido na fase noturna de paciente com apneia obstrutiva do sono. (Imagem gentilmente cedida por José Martins D. Cassiolato/Cardios.)

arritmias ventriculares, como resultado da isquemia miocárdica e da ativação do sistema nervoso autônomo simpático, influencia diretamente o evento súbito que culmina com morte.<sup>7</sup>

Cabe à comunidade científica, por meio de abordagem multidisciplinar, esclarecer a influência da apneia obstrutiva do sono na gênese da morte súbita, além de definir o papel dos exames complementares na estratificação de risco e a influência do tratamento dos eventos apneicos na profilaxia primária da morte súbita cardíaca.

# DIAGNÓSTICO

A simplificação do diagnóstico da apneia obstrutiva do sono, utilizando questionários de suspeição e métodos rotineiros da prática clínica, pode não só baratear a abordagem dessa entidade como também possibilitar a massificação do diagnóstico.<sup>115,116</sup>

Métodos gráficos, como o Holter, podem auxiliar na investigação da apneia obstrutiva do sono, não só por evidenciarem arritmias, mas também por identificarem os momentos de esforço e apneia que, muitas vezes, precedem eventos arrítmicos importantes. Também se apresenta relevante a possibilidade de estudar a função autonômica desses pacientes por meio da variabilidade da frequência cardíaca.

Na sequência, serão descritos os métodos diagnósticos para apneia do sono, sempre enfocando aspectos clínicos que podem ser úteis na prática diária do cardiologista.

## 9.1 História clínica

A avaliação clínica detalhada é importante na abordagem de pacientes com apneia obstrutiva do sono, visto que o diagnóstico é baseado na combinação dos achados clínicos com dados de estudo objetivo do sono.<sup>117,118</sup>

Para uma avaliação mais acurada, é altamente aconselhável a presença dos parceiros ou familiares próximos, que podem fornecer dados essenciais, baseados na observação direta e na estreita convivência com o paciente. A simples observação de roncos, sonolência diurna, *gasping* e apneia proporciona alta suspeição para apneia obstrutiva do sono.<sup>119,120</sup>

Seus sintomas são divididos em noturnos e diurnos, sendo os primeiros mais específicos para o diagnóstico.

### 9.1.1 Sintomas noturnos

#### 9.1.1.1 Ronco

Sintoma mais frequente na apneia obstrutiva do sono, ocorre em até 95% dos pacientes. Tem baixo valor preditivo, em decorrência da alta prevalência

na população em geral,<sup>121,122</sup> mas sua ausência torna o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono improvável, visto que somente 6% dos pacientes não referem roncos.<sup>123</sup>

#### 9.1.1.2 Apneia testemunhada

É um bom preditor diagnóstico para apneia obstrutiva do sono, mas não se relaciona com a gravidade da doença.<sup>124</sup> Ocorre com menor frequência entre pacientes do sexo feminino e pode ser encontrada em aproximadamente 6% da população normal.<sup>125</sup>

#### 9.1.1.3 Engasgos noturnos

Entre 18% e 31% dos pacientes com apneia obstrutiva do sono relatam acordar durante a noite com sensação de engasgo ou dispneia.<sup>126</sup> Durante episódios de obstrução da via aérea superior, esforços inspiratórios progressivamente mais vigorosos fazem negativar ainda mais a pressão intratorácica, com consequente aumento do retorno venoso. Isso eleva a pressão capilar pulmonar, contribuindo para a sensação de dispneia.<sup>127</sup>

#### 9.1.1.4 Insônia

É relatada como um sintoma frequente e, provavelmente, reflete um efeito dos despertares recorrentes.<sup>124</sup>

#### 9.1.1.5 Refluxo gastroesofágico

O aumento dos esforços respiratórios durante os períodos de apneia e hipopneia eleva a pressão intra-abdominal e torna a pressão intratorácica mais negativa. O refluxo ocorre quando há aumento do gradiente entre as pressões intra-abdominal e intratorácica, favorecendo o retorno do conteúdo gástrico para o esôfago.<sup>128</sup>

#### 9.1.1.6 Noctúria

Cerca de 28% dos pacientes necessitam levantar-se de quatro a sete vezes, durante a noite, para ir ao banheiro.<sup>129</sup> O aumento da pressão intra-abdominal e da secreção do peptídeo natriurético atrial tem sido indicado como responsável por esse sintoma.<sup>130</sup>

### 9.1.2 Sintomas diurnos

A sonolência diurna excessiva é a queixa mais comum nos pacientes.<sup>118</sup> Sua intensidade pode variar desde a sonolência no ambiente acadêmico ou profissional, que reduz a capacidade laborativa, até a extremamente grave, como a que atinge a condução de veículos, que contribui diretamente para o aumento do número de acidentes no trânsito.<sup>128,131</sup>

A gravidade desse sintoma pode ser avaliada por uma série de questionários, dentre os quais a Escala de Sono de Epworth (*Epworth Sleepiness Scale – ESS*) e o Teste Múltiplo de Latência do Sono (*Multiple Sleep Latency Test – MSLT*).<sup>132</sup> O MSLT mais efetivo que a ESS, quando se trata de relacionar o grau de sonolência diurna com a gravidade da apneia obstrutiva do sono. Entretanto, a necessidade de EEG encarece o seu custo e o limita como ferramenta de triagem.<sup>133</sup>

A ESS confere uma nota de 0 a 3 para a chance de adormecimento em cada uma de oito situações propostas (Figura 17). A soma final varia de 0 ponto a 24 pontos, sendo os pacientes com pontuação  $\geq 10$  portadores de sonolência diurna excessiva.<sup>134</sup>

Prejuízos na concentração, na atenção e na memória são comuns entre portadores da doença, afetando o desempenho dos pacientes em suas atividades rotineiras.

Cefaleias recorrentes, alterações de personalidade (agressividade, irritabilidade e ansiedade, entre outras) e depressão podem ser observadas, sendo que o relato da diminuição da libido ou impotência, com incidência sobre um terço dos pacientes, tende a ser amenizado com o tratamento.<sup>128,135</sup>

SITUAÇÃO	CHANCE DE COCHILAR
1. Sentado e lendo .....	
2. Vendo TV .....	
3. Sentado em um lugar público, sem atividade .....	
(sala de espera, cinema, reunião)	
4. Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando uma hora sem parar .....	
5. Deitado para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem .....	
6. Sentado e conversando com alguém .....	
7. Sentado, calmamente, após almoço sem álcool .....	
8. Se estiver de carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso .....	
0 - nenhuma chance de cochilar	
1 - pequena chance de cochilar	
2 - moderada chance de cochilar	
3 - alta chance de cochilar	

Figura 17. Escala de Sonolência de Epworth.

## 9.2 Exame físico

Avaliação clínica completa deve ser sempre realizada, com especial atenção às medidas antropométricas e à via aérea superior. Tem-se, a seguir, a descrição de importantes tópicos a ser conferidos em pacientes com suspeita de serem portadores desse quadro.

### 9.2.1 Obesidade e circunferência do pescoço

Medidas de peso, altura e circunferência do pescoço e cálculo do IMC têm de ser realizados em todos os pacientes. A circunferência do pescoço tem melhor correlação com a apneia obstrutiva do sono que o IMC. A leitura de uma circunferência cervical superior a 40 cm deve levar à suspeita de distúrbios respiratórios relacionados com o sono.<sup>128</sup>

### 9.2.2 Via aérea superior

O objetivo do exame da via aérea é a identificação de estruturas ou anormalidades com potencial para obstruir e aumentar a resistência dessa via, durante o sono. Além de fornecer uma possível causa, pode guiar o tratamento (septoplastia ou terapia com radiofrequência na concha nasal inferior, como exemplos) antes da prescrição de CPAP nasal.<sup>128</sup>

O exame da cavidade nasal favorece a avaliação de possíveis causas de obstrução. Anormalidades incluem assimetrias de tecido mole, colapso de válvula nasal, mudanças na mucosa, edema, rinite alérgica, desvio de septo, trauma, hipertrofia de cornetos e presença de pólipos.

A avaliação do esqueleto craniofacial deve estudar a posição relativa da mandíbula e maxila e a oclusão dentária. Anormalidades como retrognatia, micrognatia, sobremordida e deslocamento da articulação temporomandibular devem ser identificadas, pois são associadas a maior risco de colapso da via aérea.<sup>136</sup>

O exame da cavidade oral e orofaringe descreve a proporção relativa de língua, palato, tonsilas, úvula e paredes faríngeas, em relação ao espaço da via aérea. A presença de palato arqueado correlaciona-se com a apneia obstrutiva do sono, possivelmente por se tratar de uma característica clínica de pacientes respiradores bucais. Medidas específicas, que caracterizam o estreitamento da via aérea, devem ser realizadas por especialistas. Sugere-se a medição da altura do palato, da distância maxilar intermolar, da distância mandibular intermolar e da sobremordida. A rotina do exame visual desses parâmetros pode ser útil na identificação de pacientes com alta suspeita de apneia obstrutiva do sono.<sup>137</sup>

### 9.2.3 Hipertensão

Do ponto de vista cardiovascular, a presença de hipertensão de difícil controle pode ter elevada associação com a doença.<sup>128,138</sup>

### 9.3 Questionário de Berlim

O Questionário de Berlim (QB) foi definido em abril de 1996, durante a *Conference on Sleep in Primary Care*, na qual se reuniram 120 médicos dos Estados Unidos e da Alemanha. O QB faz perguntas sobre fatores de risco para apneia do sono, como ronco, sonolência diurna ou fadiga e presença de obesidade ou hipertensão (Figura 18).

<p><b>CATEGORIA 1</b></p> <p><b>1. Você ronca?</b>  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Não sei</p> <p><b>2. Seu ronco é:</b>            Pouco mais alto que sua respiração?            Tão mais alto que sua respiração?  <input type="checkbox"/> Mais alto do que falando?  <input type="checkbox"/> Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos</p> <p><b>3. Com que frequência você ronca?</b>  <input type="checkbox"/> Praticamente todos os dias  <input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana  <input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana  <input type="checkbox"/> Nunca ou praticamente nunca</p> <p><b>4. O seu ronco incomoda alguém?</b>  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Não</p> <p><b>5. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?</b>  <input type="checkbox"/> Praticamente todos os dias  <input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana  <input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana  <input type="checkbox"/> Nunca ou praticamente nunca</p>	<p><b>CATEGORIA 2</b></p> <p><b>6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?</b>  <input type="checkbox"/> Praticamente todos os dias  <input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana  <input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana  <input type="checkbox"/> Nunca ou praticamente nunca</p> <p><b>7. Quando você está acordado você se sente cansado, fadigado ou não se sente bem?</b>  <input type="checkbox"/> Praticamente todos os dias  <input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana  <input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana  <input type="checkbox"/> Nunca ou praticamente nunca</p> <p><b>8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?</b>  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Não</p>
<p><b>CATEGORIA 3</b></p> <p><b>9. Você tem pressão alta?</b>  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Não sei</p> <p><b>IMC =</b></p>	
<p><b>Pontuação das perguntas:</b>            Qualquer resposta circulada é considerada positiva</p> <p><b>Pontuação das categorias:</b>            Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1-5            Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6-8            Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC &gt; 30</p> <p><b>Resultado final:</b>            2 ou mais categorias positivas indica alto risco para AOS</p>	

Figura 18. Questionário de Berlim.

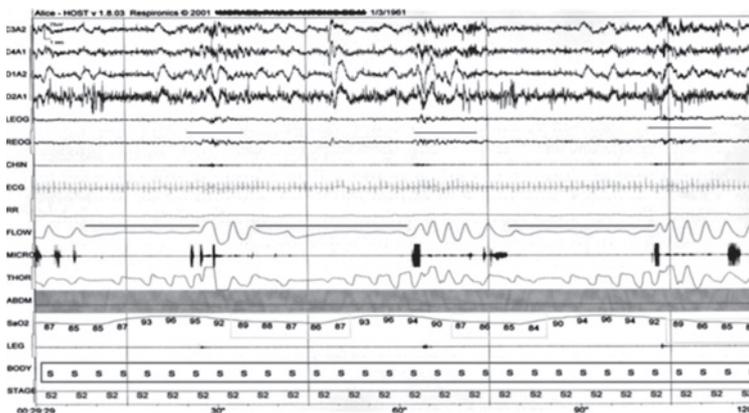
Netzer et al.<sup>139</sup> testaram o QB em 744 pacientes adultos, em 100 dos quais foi realizado estudo do sono com aparelho portátil de quatro canais. Concluiu-se que o QB pode fornecer dados para identificação de pacientes com apneia obstrutiva do sono.<sup>139</sup>

Para determinar sua sensibilidade e especificidade, o QB foi comparado à polissonografia. A análise evidenciou grande número de falsos negativos e falsos positivos. Assim, a avaliação inicial com o QB não oferece condições para utilização como método de triagem.<sup>140</sup> No entanto, uma publicação nacional recente (2010), que aplicou o QB em pacientes com síndrome coronária aguda, além de sugerir elevada prevalência de apneia obstrutiva do sono, demonstrou que valores do questionário se relacionam diretamente com piores desfechos cardiovasculares.<sup>141</sup>

#### 9.4 Polissonografia

O estudo polissonográfico de noite inteira, realizado em laboratório, é o principal método diagnóstico para os distúrbios respiratórios do sono. A American Academy of Sleep Medicine recomenda a sua realização em duas noites. Na primeira, realiza-se o diagnóstico e na outra, titula-se CPAP.<sup>142</sup>

Em geral, o método consiste na análise de 12 ou mais canais que gravam EEG, eletro-oculograma (EOG), eletromiograma (EMG), fluxo oronasal, esforços da parede torácica, posição do corpo, intensidade do ronco, ECG e saturação de hemoglobina. A duração do exame é de no mínimo seis horas (Figura 19).



**Figura 19.** Traçado de polissonografia. Presença de parada do fluxo respiratório e de movimentos torácicos, caracterizando processo obstrutivo. Observa-se queda da saturação de oxigênio (destaques em amarelo) durante os episódios de apneia. (Imagem gentilmente cedida por Fernanda Louise Martinho Haddad/Unifesp.)

O exame de noite parcial pode ocultar eventos que ocorrem de um ciclo do sono para outro, ao longo da noite. Considerando que o sono REM predomina na segunda metade da noite, os eventos respiratórios relacionados a esse estágio do sono não são identificados no registro de noite parcial.<sup>143</sup>

A polissonografia fornece dados importantes, tanto para o diagnóstico como para a caracterização dos pacientes, em diferentes grupos de gravidade. O índice mais utilizado é o IAH, que mensura os períodos de apneia e hipopneia, por hora.

Conforme descrito anteriormente, define-se apneia quando, durante o sono, houver ausência de fluxo aéreo resultante de completo colapso da via aérea superior por pelo menos 10 segundos, na presença de esforços ventilatórios ativos que se refletem nos movimentos toracoabdominais. Caracteriza-se hipopneia quando há redução em mais de 50% dos movimentos toracoabdominais por pelo menos 10 segundos, com redução de 30%, ou mais, do fluxo aéreo oronasal, associada a queda > 4% da saturação de oxigênio ou redução  $\geq$  50% do fluxo, associado a 3% de queda da saturação, ou critérios eletroencefalográficos de microdespertares durante o sono.<sup>19,20</sup>

IAH  $\geq$  5 eventos por hora é considerado critério diagnóstico para apneia obstrutiva do sono. Os pacientes podem ser divididos em apneia obstrutiva do sono leve, moderada e grave, de acordo com o IAH  $\geq$  10,  $\geq$  20 e  $\geq$  30, respectivamente.

## 9.5 Monitorização cardiorrespiratória

Esse tipo de monitorização é realizado geralmente no domicílio, sem supervisão. Visa a simplificar o diagnóstico, já que a polissonografia é mais onerosa e requer maior gasto de tempo e pessoal altamente qualificado. Suas vantagens incluem o baixo custo e a fácil aplicação. Especificamente aplicada à apneia obstrutiva do sono, tem como limitação não avaliar outros distúrbios e não permitir intervenção durante o exame. Os sistemas portáteis de monitorização domiciliar estão rapidamente ganhando espaço e mercado. A American Sleep Disorders Association (ASDA) recomenda que se restrinja a pacientes com forte suspeita de apneia obstrutiva do sono, desde que a polissonografia convencional não esteja disponível. Atualmente, seu uso é considerado aceitável no seguimento terapêutico desses pacientes, desde que o diagnóstico tenha sido realizado por meio de polissonografia convencional.

Dada a diversidade dos sistemas polissonográficos disponíveis, um comitê da ASDA publicou uma revisão desses, classificando-os em diferentes níveis, de acordo com seus padrões de resolução.<sup>144</sup>

#### Nível I (polissonografia padrão)

- Parâmetros: mínimo de sete canais, incluindo EEG, EOG, EMG submentoniana, ECG, fluxo aéreo oronasal, movimento respiratório e saturação da oxi-hemoglobina.
- Posição do corpo: documentada ou objetivamente medida.
- Movimento de pernas: EMG (opcional).
- Supervisão: constante.
- Intervenções: possíveis.

#### Nível II (polissonografia portátil)

- Parâmetros: mínimo de sete canais, incluindo EEG, EOG, EMG submentoniana, ECG (ou registro de frequência cardíaca), fluxo aéreo oronasal, movimento respiratório e saturação da oxi-hemoglobina.
- Posição do corpo: pode ser medida objetivamente.
- Movimento de pernas: EMG (opcional).
- Supervisão: não.
- Intervenções: não.

Possui os mesmos recursos do nível I, exceto quanto a não necessidade de pessoal treinado para assegurar a qualidade e a continuidade do registro, e à impossibilidade de intervenção.

#### Nível III (sistema portátil modificado para diagnóstico da apneia obstrutiva do sono)

- Parâmetros: mínimo de quatro canais, incluindo ventilação (pelo menos dois canais para movimentos respiratórios ou movimento respiratório e fluxo aéreo oronasal), ECG ou registro de frequência cardíaca e saturação da oxi-hemoglobina.
- Posição do corpo: não.
- Movimento de pernas: não.
- Supervisão: não.
- Intervenções: não.

Nessa modalidade, somente as variáveis cardiorrespiratórias são avaliadas, não sendo possível a análise dos parâmetros do sono.

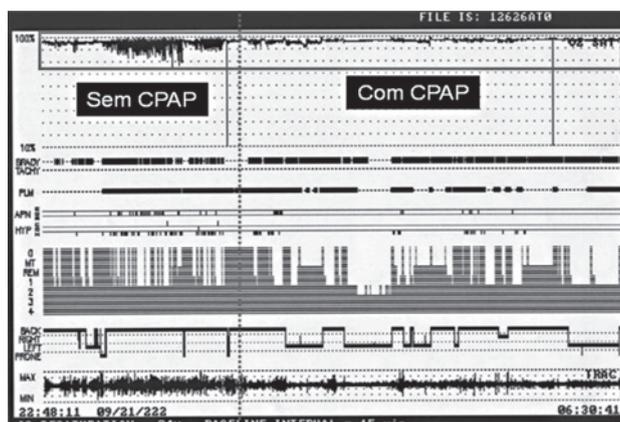
#### Nível IV (registro contínuo de um ou dois parâmetros)

- Parâmetros: mínimo de um canal (saturação da oxi-hemoglobina por oximetria associada, ou não, a registro de frequência cardíaca).
- Posição do corpo: não.
- Movimento de pernas: não.
- Intervenções: não.

Essa modalidade inclui desde um simples oxímetro até os dispositivos com algoritmos de análise mais sofisticados. A oximetria contínua durante o sono é um método simples para avaliar pacientes com suspeita de apneia obstrutiva do sono, geralmente suficiente em casos graves.<sup>122</sup>

## 9.6 Polissonografia do tipo *Split-Night*

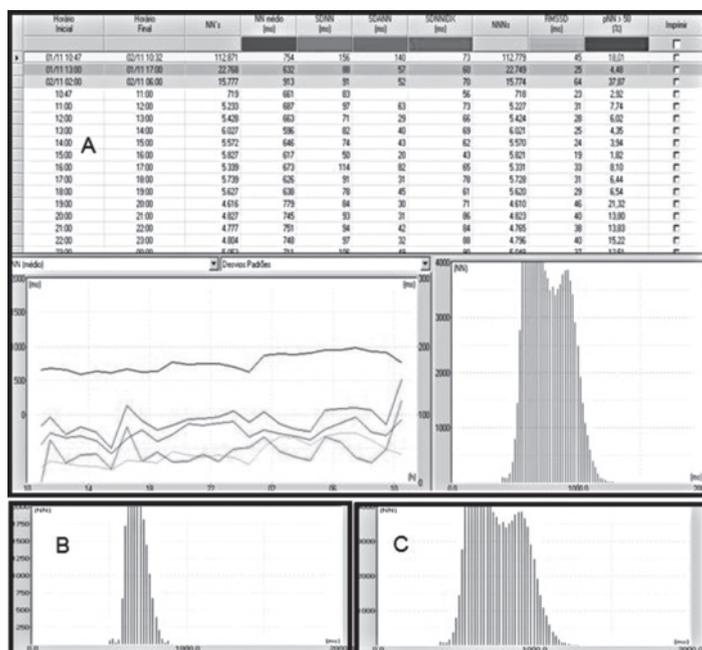
Exame que permite, em uma mesma noite, estabelecer o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono e iniciar o tratamento. Parte do tempo da polissonografia é destinada ao diagnóstico e o restante, à titulação de CPAP, o que evita que o paciente seja submetido a duas noites de exame. É uma alternativa para casos graves de apneia obstrutiva do sono, não sendo recomendada para uso de rotina. O grupo ideal para sua realização inclui pacientes com IAH  $\geq 40$ , demandando a titulação de CPAP por pelo menos três horas (Figura 20).<sup>144</sup>



**Figura 20.** Polissonografia do tipo *split-night*, evidenciando melhora dos episódios de dessaturação após tratamento com CPAP (destaque no retângulo vermelho). (Imagem gentilmente cedida por Fernanda Louise Martinho Haddad/Unifesp). CPAP = pressão contínua positiva nas vias aéreas.

## 9.7 Holter

Durante o sono de pacientes com apneia obstrutiva ocorrem mudanças no sistema nervoso autônomo, como bradicardia durante a apneia, seguida de taquicardia. Em decorrência dessas alterações e de diversas outras arritmias, vários pesquisadores tentam implementar o Holter como uma ferramenta na identificação de pacientes com suspeita da doença. A análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência permite identificar variações do tônus autonômico, que podem determinar a gravidade e o risco cardiovascular (Figura 21). Diversos índices de variabilidade são possíveis. Na prática clínica habitual, no entanto, utilizam-se variáveis relacionadas ao



**Figura 21.** (A) Tabela de Holter com parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, em que as linhas coloridas simbolizam cada um dos parâmetros. (B) Gráfico de base estreita, ilustrando baixa variabilidade da frequência cardíaca. (C) Gráfico de base larga, ilustrando alta variabilidade da frequência cardíaca. (Acervo do Departamento de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP.)

intervalo NN (média do valor de todos os ciclos normais medidos durante a avaliação, expressos em milissegundos) (Tabela 4). Reduções da variabilidade indicam aumento do tônus simpático ou diminuição do tônus vagal, o que pode ocorrer na apneia obstrutiva do sono.

Outra forma de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca, na presença de muitos eventos arrítmicos, é a análise do domínio da frequência. A análise

**Tabela 4** Diversos parâmetros avaliados no Holter para variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo.

Domínio do tempo		
Índice	Unidade	Definição
SDNN	MS	Desvio padrão de todos os intervalos NN
SDANN	MS	Desvio padrão da média dos intervalos NN, medidos em segmentos de 5 minutos
SDNNi	MS	Média dos desvios padrão dos intervalos NN, medidos a cada 5 minutos
RMSSD	MS	Raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre 2 NN adjacentes
pNN50	%	Porcentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos NN > 50 ms

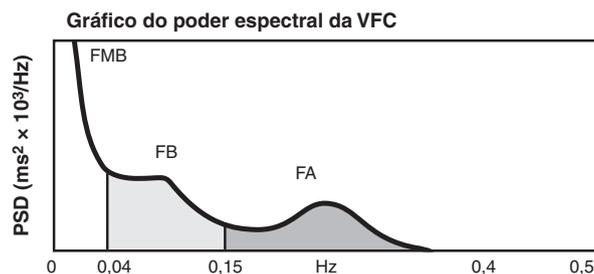
(Acervo do Departamento de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP.)  
MS = milissegundo.

da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, em Hertz (Hz), só se torna possível graças à existência de uma aplicação matemática, denominada “transformada rápida de Fourier”. Potenciais de frequência baixa, de 0,04 Hz a 0,15 Hz, espelham a ação simpática; potenciais de frequência alta, de 0,15 Hz a 0,4 Hz, espelham a atividade parassimpática. A presença de baixa relação frequência baixa/ frequência alta, observada na análise da variabilidade no domínio do tempo, indica a presença de predomínio do tônus parassimpático (Tabela 5; Figuras 22 e 23).

**Tabela 5** Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência.

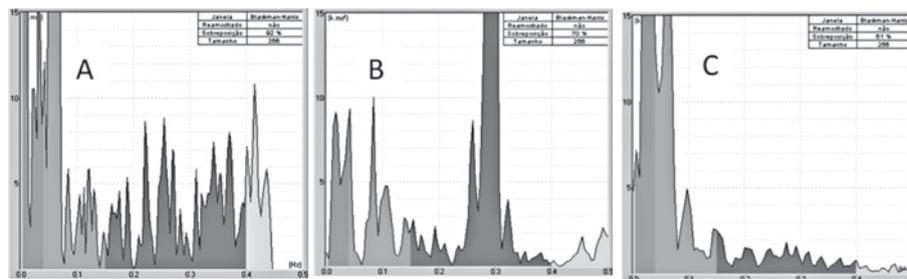
Índice	Domínio da frequência	
	Valores (Hz)	Influência
Frequência muito baixa	0 a 0,04	Termorregulação e sistema renina-angiotensina
Frequência baixa	0,04 a 0,15	Aumento da atividade simpática (ativação simpática)
Frequência alta	0,15 a 0,4	Frequência respiratória e atividade vagal

(Acervo do Departamento de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP.)



**Figura 22.** Gráfico espectral, ilustrando o equilíbrio autonômico no domínio da frequência. (Acervo do Departamento de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP.)

FA = frequência alta; FB = frequência baixa; FMB = frequência muito baixa; PSD = densidade do poder espectral; VFC = variabilidade da frequência cardíaca.



**Figura 23.** Gráfico espectral (domínio da frequência). (A) Evidência de equilíbrio autonômico. (B) Predomínio parassimpático. (C) Predomínio simpático. (Acervo do Departamento de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP.)

Apesar de o Holter fornecer diversas informações sobre a função autonômica, que auxiliam na estratificação de risco para eventos cardiovasculares em pacientes com apneia do sono, é a análise do tacograma que fornece dados visuais sobre a dinâmica da respiração e sua influência sobre a frequência cardíaca.

Alguns estudos demonstram que a utilização do Holter como método de triagem é viável,<sup>145,146</sup> e pelo seu fácil acesso, surge como elemento igualmente promissor na estratificação de risco dos pacientes com apneia obstrutiva do sono, embora seu papel nesse contexto ainda precise ser mais bem definido.

## TRATAMENTO

A síndrome da apneia obstrutiva do sono deve ser abordada como uma doença crônica, com atenção multidisciplinar além de tratamento contínuo e prolongado.<sup>147,148</sup>

A interação da apneia obstrutiva do sono com prognóstico cardiovascular tem guiado as atuais pesquisas, no intuito de avaliar a eficácia do tratamento na prevenção de desfechos desfavoráveis.<sup>149</sup>

Diversas intervenções terapêuticas na apneia obstrutiva do sono estão atualmente disponíveis, sendo a CPAP nasal o método que evidencia maiores benefícios, tanto na apneia como nos desfechos cardiovasculares.<sup>150</sup>

A seguir, são descritas as principais evidências que corroboram o uso dessas intervenções, relacionando-as com os eventos cardiovasculares, mais especificamente, com as arritmias cardíacas.

### 10.1 CPAP Nasal

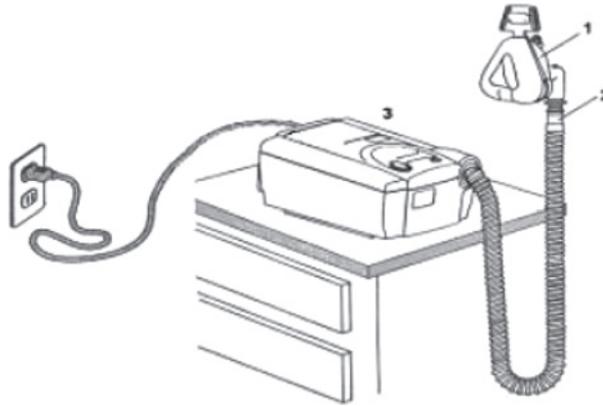
Esse método foi descrito pela primeira vez em 1981. Na literatura, existem diversos estudos controlados demonstrando a consistente eficácia de CPAP em pacientes com apneia obstrutiva do sono.<sup>151-153</sup>

É o tratamento de escolha para a apneia obstrutiva do sono em suas formas leve, moderada e grave, devendo ser oferecido como opção terapêutica para todos os pacientes.<sup>111,147,154,155</sup>

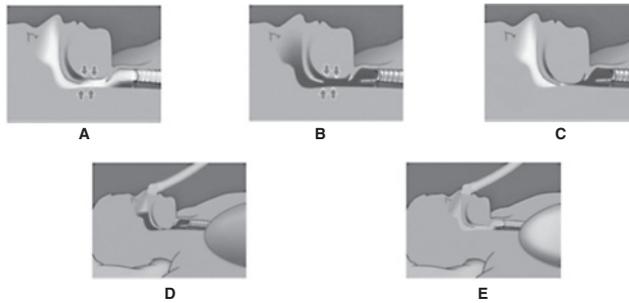
Esse aparelho tem um mecanismo que permite ao ar penetrar nas vias aéreas, através de uma máscara nasal sob pressão fixa preestabelecida para cada paciente. Dessa forma, impede o colapso das paredes faríngeas, a ocorrência de apneias e hipopneias e a vibração de estruturas moles da faringe, evitando, conseqüentemente, o ronco (Figuras 24, 25 e 26).<sup>148,156</sup>

Conforme discutido em tópicos anteriores, a correlação entre apneia obstrutiva do sono e arritmias vem ganhando grande destaque, tanto clínico como científico. Apesar de ainda incertos, existem diversos possíveis mecanismos pelos quais as arritmias cardíacas são geradas e moduladas por influência da apneia obstrutiva do sono.<sup>7</sup>

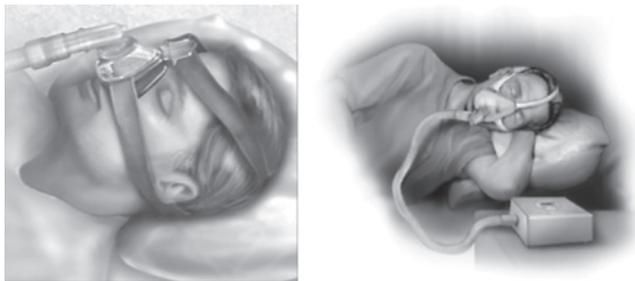
O uso de CPAP altera, de forma significativa, alguns dos desencadeadores básicos de dano cardiovascular produzidos pela apneia. Promove ajustes da



**Figura 24.** Representação esquemática do aparelho de CPAP: máscara nasal (1), tubo flexível para conexão da máscara ao aparelho (2) e aparelho de CPAP (3). (Adaptado de Silva e Pachito.<sup>156</sup>)



**Figura 25.** Representação esquemática da pressão positiva exercida pelo aparelho de CPAP nas vias aéreas: (A) Via aérea normal; (B e C) Vias aéreas com obstrução; (D e E) Reversão da obstrução com o uso de CPAP nasal. (Adaptado de [www.mayoclinic.com](http://www.mayoclinic.com)<sup>157</sup>)



**Figura 26.** Uso terapêutico de CPAP durante o sono. (Adaptado de [www.mayoclinic.com](http://www.mayoclinic.com)<sup>157</sup>)

atividade simpática/parassimpática muscular, diminuição de citocinas inflamatórias, regressão da disfunção endotelial com melhora dos níveis de óxido nítrico, assim como melhora na capacidade antioxidante do organismo. Também merece destaque seu papel na elevação da sensibilidade à insulina, na diminuição do nível de leptina sérica e na melhora da sensibilidade dos barorreceptores,

que, mesmo com mecanismos fisiopatológicos não totalmente esclarecidos, ocorrem com o uso de CPAP por tempo prolongado.<sup>150,158-160</sup>

Portanto, a diminuição ou a resolução das arritmias cardíacas em pacientes com apneia obstrutiva do sono é um objetivo a ser buscado e um parâmetro de sucesso terapêutico.<sup>161</sup>

Becker *et al.*,<sup>162</sup> em um estudo com 239 pacientes com apneia obstrutiva do sono, evidenciaram incidência de bradiarritmias significativas em 7% dos casos. O uso de CPAP foi eficaz na resolução das arritmias, abolindo completamente os eventos arrítmicos em 12 dos 17 pacientes.

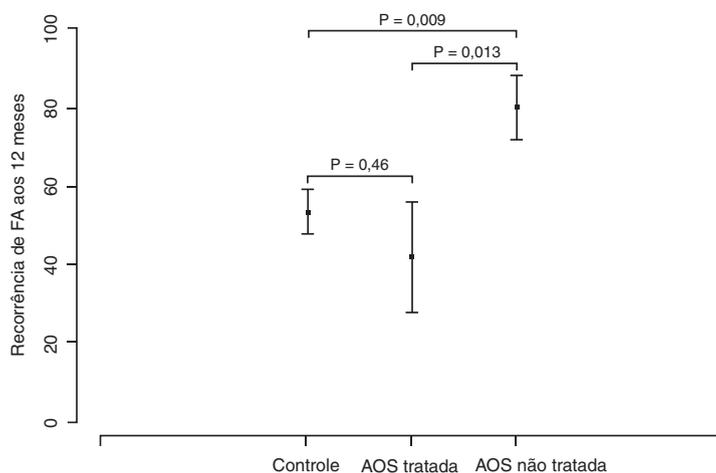
Em outro estudo, Koehler *et al.*<sup>163</sup> confirmaram a efetividade de CPAP na reversão de bradiarritmias noturnas correlacionadas com o sono REM.

Um trabalho prospectivo com 45 pacientes, realizado por Harbison *et al.*,<sup>164</sup> demonstrou a relação das arritmias cardíacas com a apneia obstrutiva do sono, evidenciando que a sua gravidade era significativamente maior nos pacientes com distúrbios do ritmo cardíaco, quando comparados aos pacientes sem arritmias. Nesse mesmo estudo, o uso de CPAP nasal foi um tratamento efetivo, conseguindo, na maioria dos casos, abolir as arritmias.<sup>164</sup>

Outro estudo prospectivo, envolvendo 118 pacientes com apneia obstrutiva do sono, evidenciou menor taxa de recorrência de fibrilação atrial após cardioversão elétrica em indivíduos adequadamente tratados com CPAP. A taxa de recorrência da fibrilação atrial nos pacientes não tratados ou inapropriadamente tratados foi de 82%, comparada a 42% no grupo adequadamente tratado ( $P = 0,013$ ). Esse estudo possibilitou, também, a análise da recorrência de fibrilação atrial em um terceiro grupo de pacientes (sem apneia obstrutiva do sono), encontrando índice de recorrência de 53% (Figura 27).<sup>101</sup>

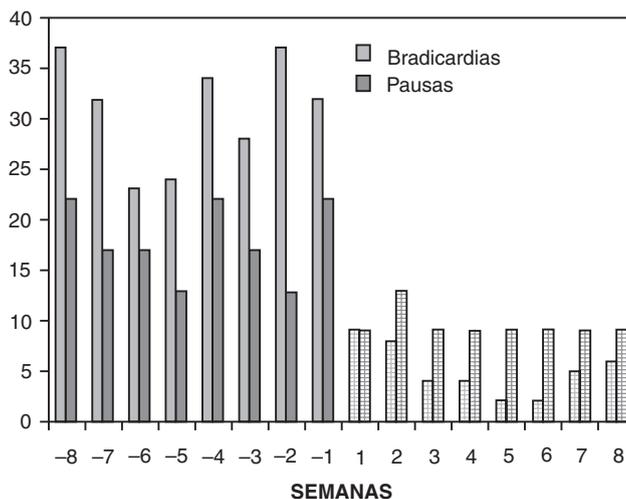
Simantirakis *et al.*<sup>165</sup> avaliaram 23 pacientes previamente selecionados com diagnóstico de apneia obstrutiva do sono moderada ou grave sem outras comorbidades cardiorrespiratórias ou medicações que afetassem o sono. Esses pacientes, com apneia obstrutiva do sono “pura”, foram submetidos a monitorização com Looper implantável por 16 meses e avaliados pelo Holter de 24 horas antes e após o uso de CPAP. Como resultado, encontraram episódios frequentes de bradiarritmias com grande variabilidade individual, sendo esses episódios relacionados ao IMC, ao IAH e ao nível de dessaturação de oxigênio durante a polissonografia. O tratamento com CPAP mostrou-se efetivo na redução dos episódios de bradiarritmias de forma aguda (oito semanas), sendo também constatada manutenção desse resultado a longo prazo (Figura 28).<sup>165</sup>

Em 2005, um estudo randomizado, envolvendo 18 pacientes com apneia obstrutiva do sono e insuficiência cardíaca sistólica, avaliou a eficácia de CPAP em reduzir o número de batimentos ventriculares ectópicos.<sup>158</sup> Após um mês de tratamento com CPAP houve 58% de redução da frequência de batimentos



**Figura 27.** Recorrência de fibrilação atrial aos 12 meses, comparando pacientes que não realizaram estudo do sono (controle) com pacientes com apneia obstrutiva do sono após tratamento com CPAP (incluindo os não aderentes) e aqueles com apneia obstrutiva do sono sem uso de CPAP. (Adaptado de Kanagala *et al.*<sup>101</sup>) AOS = apneia obstrutiva do sono; FA = fibrilação atrial.

ventriculares ectópicos durante o período de sono, redução do IAH e da concentração de norepinefrina urinária, além de incremento da saturação de oxigênio. Esse trabalho sugere que, em pacientes com insuficiência cardíaca e apneia obstrutiva do sono, a utilização de CPAP pode ser benéfica, melhorando o prognóstico assim como a qualidade de vida.



**Figura 28.** Flutuação semanal da porcentagem de pacientes com pausas e bradiarritmias, oito semanas antes (barras sólidas) e 8 semanas após (barras tracejadas) tratamento com CPAP. (Adaptado de Simantirakis *et al.*<sup>165</sup>)

Enfocando, especificamente, pacientes com bradicardias noturnas, um estudo utilizando polissonografia observou 68% de apneia obstrutiva do sono, sendo a maioria com a forma grave.<sup>166</sup> O tratamento com CPAP foi efetivo na resolução da apneia obstrutiva do sono em todos os pacientes tratados e eliminou as bradiarritmias noturnas em 80% dos casos.

Portanto, apesar de pequenos, os estudos envolvendo o uso de CPAP na melhora dos eventos arritmicos são contundentes. A apneia obstrutiva do sono, embora não seja um fator único no surgimento das arritmias, é um potente agravante, pois influencia diretamente os gatilhos e os fatores moduladores, e, através de outras comorbidades (como a hipertensão arterial sistêmica), interfere no substrato que participa da gênese e manutenção dos eventos arritmicos.

## 10.2 Marca-Passo Atrial

Em 2002, Garrigue *et al.*<sup>167</sup> demonstraram que, em pacientes com apneia obstrutiva do sono já portadores de marca-passo atrial por outros motivos, o *overdrive* atrial reduziu, de forma significativa, o número de episódios de apneia obstrutiva e de apneia central, bem como aumentou a saturação arterial de oxi-hemoglobina. Entretanto, o mecanismo responsável pela atenuação da gravidade da apneia obstrutiva do sono ficou sem uma explicação definida,<sup>167</sup> tentando-se, até hoje, avaliar a eficácia do marca-passo atrial na apneia obstrutiva do sono.

Pepin *et al.*,<sup>168</sup> em uma população de 17 pacientes, não demonstraram alterações dos índices respiratórios ou dos parâmetros estruturais do sono com o *overdrive* atrial. Portanto, o marca-passo atrial não conferiu benefício na apneia obstrutiva do sono.

Em 2005, Simantirakis *et al.*<sup>169</sup> avaliaram a eficácia do *overdrive* atrial em dois momentos distintos do tratamento (depois de 24 horas e de um mês de tratamento), não sendo observado efeito benéfico com o procedimento.<sup>169</sup>

Em um estudo randomizado, Lüthje *et al.*<sup>170</sup> demonstraram que o uso do *overdrive* atrial noturno não influenciou o IAH, a taxa de saturação de oxigênio, a concentração de norepinefrina urinária ou a concentração de NT-pró-BNP.

Outro estudo que não comprovou a eficácia do *overdrive* atrial na apneia obstrutiva do sono foi o de Unterberg *et al.*<sup>171</sup> Para esses autores, o uso do marca-passo não configura alternativa à terapêutica com CPAP.

A ineficácia do marca-passo atrial na apneia obstrutiva do sono também foi constatada por Krahn *et al.*,<sup>172</sup> destacando que não há evidências que corroborem o uso do procedimento nessa população de pacientes.<sup>97,172,173</sup>

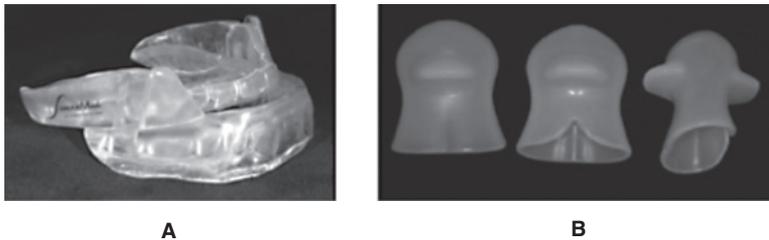
Uma metanálise feita em 2009, incluindo os dez principais estudos relacionados, comprovou a ineficácia do marca-passo atrial como opção de tratamento

da apneia obstrutiva do sono. Portanto, não existem evidências que corroborem seu uso, devendo ser empregado apenas em pacientes com indicação formal do dispositivo.<sup>111,166</sup>

### 10.3 Dispositivos Intrabucais

Um tratamento alternativo, às vezes, faz-se necessário, quando há impedimento ao uso de CPAP por razões médicas, anatômicas ou por má aderência ao procedimento.<sup>174-177</sup> A terapia a longo prazo com CPAP nasal, em alguns estudos, é reportada em cerca de 60%, sendo o desconforto com o uso da aparelhagem a principal causa da má aderência.<sup>153,176,178</sup>

Os dispositivos intrabucais agem alterando a posição da língua, da mandíbula e de outras estruturas das vias aéreas superiores. Aparelhos de avanço mandibular e retentores da língua são utilizados, principalmente, nos casos leves e moderados de apneia obstrutiva do sono, com eficácia que pode chegar a 85% (Figura 29).<sup>179,180</sup>



**Figura 29.** Dispositivos intrabucais: (A) Aparelho de avanço mandibular (B) Aparelhos de retenção lingual. (Adaptado de Deane *et al.*<sup>179</sup>)

Nos casos graves, tais dispositivos são uma opção, quando o paciente não tolera ou recusa o uso de CPAP. Publicações recentes reportaram que os dispositivos intrabucais não são tão efetivos quanto CPAP nasal, mas são uma alternativa de tratamento viável.<sup>147,181-183</sup>

Na literatura, há poucos estudos relacionando os dispositivos intrabucais no tratamento da apneia obstrutiva do sono, visando aos desfechos cardiovasculares. Zhang *et al.*,<sup>184</sup> em um estudo com 46 pacientes, evidenciaram a eficácia desse tipo de tratamento na redução dos níveis de pressão arterial. Porém, não há relato de estudos relacionando essa intervenção às arritmias cardíacas.

### 10.4 Cirurgia

Atualmente, a cirurgia não é considerada um tratamento de primeira linha na apneia obstrutiva do sono. Entretanto, pode ser considerada opção nos

pacientes com apneia obstrutiva do sono moderada e grave e obstrução anatômica que possa ser corrigida cirurgicamente (como hipertrofia tonsilar com obstrução de vias aéreas superiores) (Figura 30).<sup>147,174,185</sup>

Walker-Engstrom *et al.*,<sup>186</sup> em um estudo comparando o tratamento cirúrgico com os dispositivos intrabucais em seguimento de quatro anos, evidenciaram a superioridade dos dispositivos intrabucais.

A terapêutica cirúrgica pode ser usada como segunda opção para um grupo restrito de pacientes, dentre os quais aqueles que não apresentaram sucesso no tratamento com CPAP ou dispositivos intrabucais. Os motivos habituais do insucesso são a intolerância ou a má aderência às terapêuticas anteriormente citadas. Entretanto, a cirurgia pode ser terapia adjunta quando uma obstrução anatômica ou uma deficiência funcional comprometem o sucesso das terapias de primeira linha.<sup>147,174</sup>

O tratamento cirúrgico para apneia obstrutiva do sono pode ser dividido em dois grandes grupos: 1) cirurgia de vias aéreas superiores com ressecção de tecido mole, como uvulopalatofaringoplastia, e 2) procedimentos de reconstrução esquelética, como avanço maxilomandibular. A correta seleção dos pacientes para uma modalidade cirúrgica específica depende de abordagem multidisciplinar, sendo a equipe otorrinolaringológica a chave para o incremento dos índices de sucesso.<sup>185,187,188</sup>

## 10.5 Medidas comportamentais

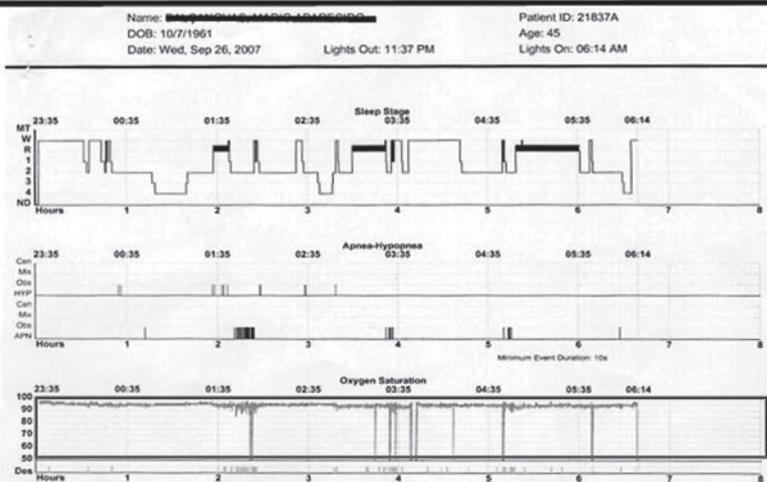
Alguns estudos avaliaram o impacto da perda de peso na apneia obstrutiva do sono. Barnes *et al.*<sup>189</sup> não demonstraram benefícios da perda de peso associada ao exercício físico em pacientes com apneia obstrutiva do sono leve a moderada, apesar de o sobrepeso e a obesidade estarem nas bases fisiopatológicas desse quadro e de muitas doenças cardiovasculares.

Johansson *et al.*<sup>190</sup> publicaram, em 2009, um estudo no qual 63 pacientes do sexo masculino, obesos e usuários de CPAP foram randomizados para tratamento associado com dieta de muito baixo teor calórico ou com dieta de normal teor de calorias, com seguimento de nove semanas. O grupo com dieta hipocalórica teve melhora significativa do IAH, quando comparado ao grupo controle, sendo a melhora mais acentuada no subgrupo com apneia obstrutiva do sono grave.

Uma metanálise publicada em 2004 demonstrou a eficácia da cirurgia bariátrica na redução da gravidade ou mesmo na resolução dos casos de apneia obstrutiva do sono.<sup>191</sup> Em 85% dos 1.921 pacientes estudados houve significativa melhora do IAH ou até mesmo resolução do problema.

Mais uma vez, estudos correlacionando presença de mudanças comportamentais, apneia obstrutiva do sono e melhora de eventos arrítmicos não foram

44 anos, IMC= 34Kg/m<sup>2</sup>, amígdalas palatinas grau IV



**Figura 30.** Imagem demonstrando obstrução anatômica por hipertrofia amigdaliana. Observa-se melhora dos padrões polissonográficos (no destaque em vermelho, melhora das dessaturações) após oito meses da correção cirúrgica. (Imagem gentilmente cedida por Fernanda Louise Martinho Haddad/Unifesp). IMC = índice de massa corporal.

encontrados. No entanto, esse campo de pesquisa é fértil e provavelmente será em breve explorado. A diferenciação dos benefícios do exercício nos eventos arritmicos e no sistema nervoso autônomo (com melhora da variabilidade da frequência cardíaca) pode se transformar em possível fator de confusão em futuros estudos.

## 10.6 Tratamento Medicamentoso

Diversos medicamentos têm sido testados na apneia obstrutiva do sono, como estimulantes respiratórios (por exemplo, teofilina), fluoxetina e terapias hormonais, porém com pouco ou nenhum sucesso terapêutico.<sup>168, 176</sup>

Atualmente, não existem medicamentos efetivos para o tratamento da apneia obstrutiva do sono, à exceção de medicações específicas para tratamento de hipotireoidismo e acromegalia, nessas populações. Pacientes com apneia obstrutiva do sono e portadores dessas duas doenças, quando devidamente otimizados em termo de medicações, apresentam melhora do IAH.<sup>147</sup>

## 10.7 Terapias Adjuntas

À população que adere à CPAP e que ainda apresenta algum grau de sonolência diurna, afastadas outras causas, tem sido prescrito modafinil (medicamento utilizado para tratamento de hipersonolência), com incremento funcional para os pacientes e da qualidade de vida, entretanto, sem melhora do IAH.<sup>147,174,192</sup>

Alternativas promissoras de terapia para a apneia obstrutiva do sono vêm sendo desenvolvidas, entre elas, exercícios de orofaringe, que demonstraram benefício em recente estudo nacional envolvendo pacientes com apneia obstrutiva do sono moderada, ou mesmo, estimulação elétrica do nervo hipoglosso através do implante de marca-passo, terapêutica que ainda se encontra em fase experimental, sem evidências que corroborem o uso clínico atual.<sup>174,193</sup>

## EXPERIÊNCIA ATUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS NO INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

**E**m decorrência da importância da apneia obstrutiva do sono como fator de risco para hipertensão arterial sistêmica, arritmias, isquemia cardíaca e, provavelmente, morte súbita, é fundamental a suspeição, a compreensão e o manejo dessa afecção pelo cardiologista.

Referência para a cardiologia nacional, o Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), de São Paulo (SP), realiza e procura aumentar o número de pesquisas nesse tema. O Setor de Hipertensão Arterial e Nefrologia dessa instituição já o inclui em seu protocolo de investigação para hipertensos resistentes a realização de polissonografia. Paralelamente, esse setor desenvolve uma linha de pesquisa sobre a farmacocinética da hipertensão arterial resistente e sua relação com a síndrome da apneia obstrutiva do sono, a dislipidemia e a inflamação.

No campo das arritmias cardíacas, o Setor de Eletrofisiologia Clínica inicia um projeto, que busca comparar os dados da análise do tacograma do Holter de 24 horas e do Holter de 7 dias, em pacientes com apneia obstrutiva do sono, na busca de uma forma simples de detectar-se precocemente tal distúrbio do sono e suas influências no ritmo cardíaco.

Recentemente, o IDPC adquiriu um polissonógrafo, o que permitiu a criação de seu Laboratório do Sono, proporcionando acesso mais fácil a esse exame e elevando o nível das pesquisas realizadas nessa instituição e da assistência prestada a seus pacientes.

## CONCLUSÃO

O conhecimento de que as doenças cardiovasculares tem origem multifatorial fez com que a identificação e o tratamento de tais causas sejam o passo inicial na busca do sucesso terapêutico e do bem-estar do paciente.

Nas últimas décadas, com o surgimento das primeiras informações de que os distúrbios do sono causam sérias influências negativas no sistema cardiovascular, aconteceu uma reviravolta nos conceitos de uma série de afecções cardíacas. Por exemplo, sabe-se, hoje, que a fibrilação atrial – a taquiarritmia supraventricular mais comum encontrada na clínica e que ainda não tem seu tratamento definitivo firmemente estabelecido – pode estar associada à apneia obstrutiva do sono em quase 50% dos pacientes acometidos. Um estudo recente demonstrou que pacientes com cardiomiopatia hipertrófica com apneia do sono têm 31% mais chance de apresentar essa arritmia, comparativamente àqueles com a mesma cardiopatia, porém sem o distúrbio do sono. Pacientes submetidos a tratamento ablativo das veias pulmonares, como tentativa de cura da fibrilação atrial, têm maior taxa de insucesso, ou até mesmo de recorrências, após um sucesso inicial, quando apresentam apneia obstrutiva do sono. Essas observações apontam para a busca de fatores que possam estar envolvidos no surgimento dessa arritmia, indicando ao clínico que não basta o antiarrítmico, a ablação ou qualquer outra forma de tratamento sem que antes sejam pesquisados, nos pacientes com maior probabilidade, os distúrbios do sono.

Com o estilo de vida atual, as pessoas não se alimentam adequadamente, tornando-se reféns de pratos rápidos e de uma dieta não balanceada, o que leva ao aumento significativo da incidência de obesidade, e, com ela, a distribuição irregular da adiposidade, o aumento da massa corpórea, a resistência à insulina, o aumento do tônus adrenérgico e, também, os distúrbios do sono. Antes da implementação de qualquer tratamento para hipertensão arterial, arritmias cardíacas ou prevenção de isquemia miocárdica, a correção dos fatores desencadeantes deve ser sempre considerada.

No presente material, ficou clara a influência deletéria que os distúrbios do sono causam no sistema cardiovascular, tanto sob o ponto de vista

hemodinâmico como de alterações sistêmicas ligadas ao processo inflamatório. Além disso, foram demonstrados resultados de estudos que indicam que o tratamento objetivo, determinado por critérios clínicos e com base na fisiopatologia, não só previne as complicações como também reverte as manifestações cardiovasculares causadas pela apneia obstrutiva do sono.

Na atualidade, essa entidade não pode ser esquecida, quando se pretende melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med.* 2004;164(4):406-18.
2. Gami AS, Somers VK. Apneia do sono e doença cardiovascular. In: Libby P *et al.*, editor. *Tratado de medicina cardiovascular.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
3. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax.* 1991;46(2):85-90.
4. Stradling JR, Davies RJ. Sleep. 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax.* 2004;59(1):73-8.
5. Chan KH, Wilcox I. Obstructive sleep apnea: novel trigger and potential therapeutic target for cardiac arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(7):981-94.
6. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003;290(14):1906-14.
7. Hersi AS. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Ann Thorac Med.* 2010;5 (1):10-7.
8. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(1):7-15.
9. Dickens C. *The posthumous papers of the Pickwick Club.* London: Chapman and Hall; 1836.
10. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. *Am J Med.* 1956; 21:811-8.
11. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 1965;112(6):568-79.
12. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Prog Brain Res.* 1965;18:140-59.
13. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Cirignotta F, Ambrosetto G, Baturic P. Hypersomnia with periodic breathing: periodic apneas and alveolar hypoventilation during sleep. *Bull Physiopathol Respir (Nancy).* 1972;8(5):1103-13.
14. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science.* 1973;181(102):856-8.
15. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome: Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med.* 1977;63:348-58.
16. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983;52(5):490-4.
17. Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(4):R1671-83.
18. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-43.
19. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2004;79 (8):1036-46.
20. Lam JC, Sharma SK, Lam B. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history. *Indian J Med Res.* 2010;131:165-70.
21. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective. *Expert Rev Respir Med.* 2008;2(3):349-64.
22. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486-495.
23. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care.* 2010;55(9): 1155-67.

24. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(12):2147-65.
25. Leão BC, Petlik D, Guedes MA, *et al.* Síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono – alta prevalência, mas subdiagnosticada. *Rev Bras Hipertens.* 2010;17(2):123-6.
26. Devulapally K, Pongonis R Jr, Khayat R. OSA: the new cardiovascular disease: part II: Overview of cardiovascular diseases associated with obstructive sleep apnea. *Heart Fail Rev.* 2009;14(3):155-64.
27. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, *et al.* Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med.* 2010;6(4):363-8.
28. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, *et al.* Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1135-9.
29. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, *et al.* The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One.* 2010;5(8):e12065.
30. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation.* 2003;108(1):9-12.
31. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep.* 1999;22:217-223.
32. Kuniyoshi FH, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res.* 2010;131:196-205.
33. Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, *et al.* Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest.* 2005;127(1):15-22.
34. Baranchuk A, Simpson CS, Redfearn DP, Fitzpatrick M. It's time to wake up! Sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Europace.* 2008;10(6):666-7.
35. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-33.
36. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, *et al.* Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173 (8):910-6.
37. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6.
38. Viegas CA, de Oliveira HW. Prevalence of risk factors for obstructive sleep apnea syndrome in interstate bus drivers. *J Bras Pneumol.* 2006;32(2):144-9.
39. Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. *J Sleep Res.* 2007;16:128-34.
40. Reimao R, Joo SH. Mortality from sleep obstructive apnea. *Rev Assoc Med Bras.* 2000;46(1):52-6.
41. Ayappa I, Rapoport D. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Med Rev.* 2003;7(1):9-33.
42. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2002;360(9328):237-45.
43. Kobayashi I, Perry A, Rhymer J, *et al.* Inspiratory coactivation of the genioglossus enlarges retroglossal space in laryngectomized humans. *J Appl Physiol.* 1996;80(5):1595-604.
44. Malhotra A, Pillar G, Fogel RB, *et al.* Genioglossal but not palatal muscle activity relates closely to pharyngeal pressure. *Am J Respir Crit. Care Med.* 2000;162(3):1058-62.
45. Kubin L, Tojima H, Reignier C, Pack AI, Davies RO. Interaction of serotonergic excitatory drive to hypoglossal motoneurons with carbachol-induced, REM sleep-like atonia. *Sleep.* 1996;19(3):187-95.
46. Onal E, Lopata M, O'Connor TD. Diaphragmatic and genioglossal electromyogram responses to isocapnic hypoxia in humans. *Am Rev Respir Dis.* 1981;124(3):215-7.
47. Van de Graaff WB. Thoracic traction on the trachea: mechanisms and magnitude. *J Appl Physiol.* 1991;70(3):1328-36.
48. Van de Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol.* 1988;65(5):2124-31.
49. Schwab RJ, Gefter WB, Pack AI, Hoffman EA. Dynamic imaging of the upper airway during respiration in normal subjects. *J Appl Physiol.* 1993;74(4):1504-14.
50. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, *et al.* Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. *Thorax.* 2006;61(5):435-9.
51. Riha RL, Diefenbach K, Jennum P, McNicholas WT. Genetic aspects of hypertension and metabolic disease in the obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev.* 2008;12:49-63.
52. Kaparianos A, Sampsonas F, Karkoulas K, Spiropoulos K. Obstructive sleep apnoea syndrome and genes. *Neth J Med.* 2006;64:280-9.

53. Fouke JM, Strohl KP. Effect of position and lung volume on upper airway geometry. *J Appl Physiol.* 1987;63(1):375-80.
54. Shiota S, Ryan CM, Chiu K-L, *et al.* Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax.* 2007;62(10):868-72.
55. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, *et al.* Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest.* 2007;132(2):440-6.
56. Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing. *Chest.* 2001;120(5):1442-7.
57. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol.* 1998;84(3):1055-62.
58. Zhou XS, Rowley JA, Demirovic F, Diamond MP, Badr MS. Effect of testosterone on the apneic threshold in women during NREM sleep. *J Appl Physiol.* 2003;94(1):101-7.
59. Miller MA, Kandala NB, Kivimaki M, *et al.* Gender differences in the cross-sectional relationships between sleep duration and markers of inflammation: Whitehall II Study. *Sleep Med Rev.* 2009;32(7):857-64.
60. Drager LF, Pereira AC, Barreto-Filho JA, *et al.* Phenotypic characteristics associated with hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hum Hypertens.* 2006;20(7):523-8.
61. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep.* 1996;19(2):104-15.
62. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, *et al.* Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation.* 2010;121(8):1014-21.
63. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, *et al.* Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:909-20.
64. Papanas N, Steiropoulos P, Nena E, *et al.* HbA1c is associated with severity of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in nondiabetic men. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:751-6.
65. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, *et al.* The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2010;208(2):490-5.
66. Drager LF, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Sympathetic activity, heart failure, obesity, and metabolic syndrome: is there any role for obstructive sleep apnea? *Hypertension.* 2007;49(6):e38.
67. Leung RS. Sleep-disordered breathing: autonomic mechanisms and arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51:324-38.
68. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Totaro P, Scrutinio D, Rizzon P. Sleep suppression of ventricular arrhythmias: a predictor of beta-blocker efficacy. *Eur Heart J.* 1996;17(6):917-25.
69. Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain.* 1991;114(3):1281-95.
70. Snyder F, Hobson JA, Morrison DF, Goldfrank F. Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. *J Appl Physiol.* 1964;19(3):417-22.
71. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993;328(5):303-7.
72. Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Tse S, Phillipson EA. Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol.* 1995;79(1):151-62.
73. Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(5):623-33.
74. Horner RL, Rivera MP, Kozar LF, Phillipson EA. The ventilatory response to arousal from sleep is not fully explained by differences in CO<sub>2</sub> levels between sleep and wakefulness. *J Physiol.* 2001;534(Pt 3):881-90.
75. Lombardi C, Castiglioni P, Lugaresi E, Cortelli P, Montagna P, Parati G. Autonomic arousals in sleep related breathing disorders: a link between daytime somnolence and hypertension? *Sleep Med Rev.* 2009;32(7):843-4.
76. Malhotra A, Loscalzo J. Sleep and cardiovascular disease: an overview. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):279-84.
77. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnittger I. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1991;100(4):894-902.
78. Fenwick E, Marshall DA, Blackhouse G, *et al.* Assessing the impact of censoring of costs and effects on health-care decision-making: an example using the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Value Health.* 2008;11(3):365-75.

79. Dergacheva O, Wang X, Lovett-Barr MR, Jameson H, Mendelowitz D. The lateral paragigantocellular nucleus modulates parasympathetic cardiac neurons: a mechanism for rapid eye movement sleep-dependent changes in heart rate. *J Neurophysiol.* 2010;104(2):685-94.
80. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep Med Rev.* 1987;10(1):35-44.
81. Cintra FD, Poyares D, Guilleminault C, Carvalho AC, Tufik S, de Paola AA. Cardiovascular comorbidities and obstructive sleep apnea. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(6):399-407.
82. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens.* 1997;15(12):1613-9.
83. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, *et al.* Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep.* 2009;32(5):637-47.
84. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol.* 1997;82(4):1319-26.
85. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, *et al.* Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(11):2025-30.
86. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol.* 2007;102(2):547-56.
87. Silva GA, Giacon LAT. Síndrome das apneias/hipopneias obstrutivas do sono (SAHOS). *Medicina (Ribeirão Preto).* 2006;39(2):185-94.
88. Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlsson-Nordlander B, Larsson H, Svargorg E. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):586-93.
89. Guilleminault C, Li K, Chen N-H, Poyares D. Two-point palatal discrimination in patients with upper airway resistance syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, and normal control subjects. *Chest.* 2002;122(3):866-70.
90. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea. *Chest.* 2007;132(1):325-37.
91. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest.* 1994;106(2):466-71.
92. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J.* 2007;29(1):156-78.
93. Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest.* 1982;69(6):1286-92.
94. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med.* 1982;73(3):317-21.
95. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, *et al.* Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation.* 1998;97(21):2154-9.
96. Becker HF, Koehler U, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax.* 1998;53(Suppl 3):S29-32.
97. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, *et al.* High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation.* 2007;115(13):1703-9.
98. Somers VK, White DP, Amin R, *et al.* Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing Council. *Circulation.* 2008;118(10):1080-111.
99. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):371-8.
100. Wiggert GT, Faria DG, Castanho LADR, Dias PAC, Greco OT. Apneia obstrutiva do sono e arritmias cardíacas. *Relampa.* 2010;23(1):5-11.
101. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, *et al.* Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107(20):2589-94.
102. Gami AS, Pressman G, Caples SM, *et al.* Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004;110(4):364-7.
103. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, *et al.* Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):565-71.

104. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J*. 2008;29(13):1662-9.
105. Pedrosa RP, Drager LF, Genta PR, *et al*. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest*. 2010;137(5):1078-84.
106. Quan SF, Gersh 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, and Blood Institute. *Circulation*. 2004;109(8):951-7.
107. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 2005;142(3):187-97.
108. Caples SM, Somers VK. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):411-5.
109. Haggström FM, Zettler EW, Fam CF. Apneia obstrutiva do sono e alterações cardiovasculares. *Scientia Medica*. 2009;19:122-8.
110. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, *et al*. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-4.
111. Somers VK, White DP, Amin R, *et al*. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.
112. Gonzalez-Rothi RJ, Foresman GE, Block AJ. Do patients with sleep apnea die in their sleep? *Chest*. 1988;94(3):531-8.
113. Seppala T, Partinen M, Penttila A, Aspholm R, Tiainen E, Kaukianen A. Sudden death and sleeping history among Finnish men. *J Intern Med*. 1991;229(1):23-8.
114. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1206-14.
115. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev*. 2005;9(2):131-40.
116. Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO, Wheatley J. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(6):668-72.
117. Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1996;9(1):117-24.
118. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16(2):118-22.
119. Kingshott RN, Sime PJ, Engleman HM, Douglas NJ. Self assessment of daytime sleepiness: patient versus partner. *Thorax*. 1995;50(9):994-5.
120. Cadieux RJ, Kales JD, Kales A, Biever J, Mann LD. Pharmacologic and psychotherapeutic issues in coexistent paranoid schizophrenia and narcolepsy: case report. *J Clin Psychiatry*. 1985;46(5):191-3.
121. Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S, Ali T, Mahowald MW. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1512-7.
122. Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(5 Pt 1):1279-85.
123. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med*. 1991;115(5):356-9.
124. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):154-60.
125. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis: are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med*. 1996;156:2445-51.
126. Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, *et al*. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep*. 1995;18(3):158-66.
127. Weitzenblum E, Chaouat A. Obstructive sleep apnea syndrome and the pulmonary circulation. *Ital Heart J*. 2005;6(10):795-8.
128. Phillips B, Kryger MH. Management of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1109-21.
129. Hajduk IA, Strollo PJJ, Jasani RR, *et al*. Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome – a retrospective study. *Sleep*. 2003;26:61-4.

130. Krieger J, Laks L, Wilcox I, *et al.* Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci.* 1989;77:407-11.
131. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(6):573-81.
132. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14(6):540-5.
133. Fong SY, Ho CK, Wing YK. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Psychosom Res.* 2005;58:55-60.
134. Lorenzetti FTM, Chagury AA. Avaliação do risco de síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) nos pacientes internados em Spa de emagrecimento. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia.* 2009;13:413-6.
135. Paiva T, Farinha A, Martins A, Batista A, Guilleminault C. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med.* 1997;157:1701-5.
136. Jamieson A, Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA. Obstructive sleep apneic patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep.* 1986;9:469-77.
137. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1997;127(8 Pt 1):581-7.
138. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, *et al.* Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA.* 2000;283(14):1829-36.
139. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-91.
140. Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, Shapiro CM. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath.* 2008;12(1):39-45.
141. Jesus EV, Dias-Filho EB, Mota B de M, *et al.* Suspeita de apneia obstrutiva do sono definida pelo Questionário de Berlim prediz eventos em pacientes com síndrome coronariana aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95:313-20.
142. Chesson Jr AL, Ferber RA, Fry JM, *et al.* Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep.* 1997;20:406-22.
143. Strollo PJ Jr, Sanders MH, Costantino JP, Walsh SK, Stiller RA, Atwood CW Jr. Split-night studies for the diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep.* 1996;19(10 Suppl):S255-9.
144. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, *et al.* Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005;28(4):499-521.
145. Stein PK, Duntley SP, Domitrovich PP, Nishith P, Carney RM. A simple method to identify sleep apnea using Holter recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(5):467-73.
146. Soler Picart JM, Martínez Benazet J, Riart N. Utilidad diagnóstica del Holter en el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en pacientes con cardiopatía. *Med Clin (Barc).* 2007;129(13):481-6.
147. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, *et al.* Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263-76.
148. Tsara V, Amfilochiou A, Papagrigoakis MJ, *et al.* Guidelines for diagnosing and treating sleep related breathing disorders in adults and children (Part 2: treatment). *Hippokratia.* 2009;13(4):247-52.
149. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365(9464):1046-53.
150. McNicholas WT. Cardiovascular outcomes of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(4):R1666-70.
151. Douglas NJ. Systematic review of the efficacy of nasal CPAP. *Thorax.* 1998;53(5):414-5.
152. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Weaver TE. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment response to continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(6):512-8.
153. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep.* 2006;29(3):381-401.
154. Rosenthal L, Massie CA, Dolan DC, Loomas B, Kram J, Hart RW. A multicenter, prospective study of a novel nasal EPAP device in the treatment of obstructive sleep apnea: efficacy and 30-day adherence. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(6):532-7.

155. Vennelle M, White S, Riha RL, Mackay TW, Engleman HM, Douglas NJ. Randomized controlled trial of variable-pressure versus fixed-pressure continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep*. 2010;33(2):267-71.
156. Silva GA, Pachito DV. Therapeutic approach of respiratory sleep disorders. Treatment with non-invasive ventilation (CPAP, BiPAP and Auto-CPAP). *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2006;39(2):212-7.
157. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Continuous positive airway pressure (CPAP). Disponível em: <http://www.mayoclinic.com> [acesso em 12 out 2010].
158. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60(9):781-5.
159. Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, *et al.* Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J*. 2006;27(4):756-60.
160. Loewen A, Ostrowski M, Laprairie J, *et al.* Determinants of ventilatory instability in obstructive sleep apnea: inherent or acquired? *Sleep*. 2009;32(10):1355-65.
161. Ji KH, Kim DH, Yun CH. Severe obstructive sleep apnea syndrome with symptomatic daytime bradyarrhythmia. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):246-7.
162. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, Von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):215-8.
163. Koehler U, Fus E, Grimm W, *et al.* Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J*. 1998;11(2):434-9.
164. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2000;118(3):591-5.
165. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, *et al.* Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J*. 2004;25(12):1070-6.
166. Kurlykina NV, Pevzner AV, Litvin A, *et al.* Treatment of patients with long nocturnal asystoles and obstructive sleep apnea syndrome by creating continuous positive air pressure in the upper respiratory tract. *Kardiologija*. 2009;49(6):36-42.
167. Garrigue S, Bordier P, Jais P, *et al.* Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346(6):404-12.
168. Pepin JL, Defaye P, Garrigue S, Poezevara Y, Levy P. Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2005;25(2):343-7.
169. Simantirakis EN, Schiza SE, Chrysostomakis SI, *et al.* Atrial overdrive pacing for the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2568-77.
170. Lüthje L, Unterberg-Buchwald C, Dajani D, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S. Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(1):118-22.
171. Unterberg C, Lüthje L, Szych J, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S. Atrial overdrive pacing compared to CPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2568-75.
172. Krahn AD, Yee R, Erickson MK, *et al.* Physiologic pacing in patients with obstructive sleep apnea: a prospective, randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):379-83.
173. Floras JS, Bradley TD. Atrial overdrive pacing for sleep apnea: a door now closed? *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(1):1-3.
174. Bloch KE. Alternatives to CPAP in the treatment of the obstructive sleep apnea syndrome. *Swiss Med Wkly*. 2006;136(17-18):261-7.
175. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, *et al.* Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory (Association Nationale pour le Traitement a Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique). *Eur Respir J*. 2000;15(2):326-31.
176. Wolkove N, Baltzan M, Kamel H, Dabrusin R, Palayew M. Long-term compliance with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Can Respir J*. 2008;15(7):365-9.
177. Abdelghani A, Slama S, Hayouni A, *et al.* Acceptance and long-term compliance to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. A prospective study on 72 patients treated between 2004 and 2007. *Rev Pneumol Clin*. 2009;65(3):147-52.
178. Quan SF. Treatment of obstructive sleep apnea and hypopnea – we are not there yet! *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):189-90.

179. Deane SA, Cistulli PA, Ng AT, Zeng B, Petocz P, Darendeliler MA. Comparison of mandibular advancement splint and tongue stabilizing device in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep*. 2009;32(5):648-53.
180. Lazard DS, Blumen M, Levy P, *et al*. The tongue-retaining device: efficacy and side effects in obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(5):431-8.
181. Culpepper L, Roth T. Recognizing and managing obstructive sleep apnea in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(6):330-8.
182. Cavalcanti AL, Souza LS. Terapêutica da síndrome da apneia obstrutiva do sono: revisão de literatura. *Odontol Clín-Cientif (Recife)*. 2006;5(3):189-93.
183. Chan AS, Lee RW, Cistulli PA. Dental appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132(2):693-9.
184. Zhang LQ, Zheng X, Wang JL, Wang YZ, Ren B, He B. Effects of oral appliance treatment upon blood pressure in mild to moderate obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(26):1807-10.
185. Boudewyns A, Marklund M, Hochban W. Alternatives for OSAHS treatment: selection of patients for upper airway surgery and oral appliances. *Eur Respir Rev*. 2007;16(106):132-45.
186. Walker-Engstrom ML, Tegelberg A, Wilhelmsson B, Ringqvist I. 4-year follow-up of treatment with dental appliance or uvulopalatopharyngoplasty in patients with obstructive sleep apnea: a randomized study. *Chest*. 2002;121(3):739-46.
187. Powell NB. Contemporary surgery for obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2009;2(3):107-14.
188. Khan A, Ramar K, Maddirala S, Friedman O, Pallanch JF, Olson EJ. Uvulopalatopharyngoplasty in the management of obstructive sleep apnea: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(9):795-800.
189. Barnes M, Goldsworthy UR, Cary BA, Hill CJ. A diet and exercise program to improve clinical outcomes in patients with obstructive sleep apnea – a feasibility study. *J Clin Sleep Med*. 2009 Oct 15;5(5): 409-15.
190. Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, *et al*. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b4609.
191. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, *et al*. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37.
192. Weaver TE, Chasens ER, Arora S. Modafinil improves functional outcomes in patients with residual excessive sleepiness associated with CPAP treatment. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(6):499-505.
193. Guimaraes KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(10):962-6.

