



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À
ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE
ESTUDOS DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Risco Cardiovascular

Artigo de Revisão

Ana Rita de Jesus Pereira

Coimbra, Março de 2015

Resumo

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do sono (SAOS) encontra-se inserida no espectro dos distúrbios respiratórios relacionados com o sono e, apresenta-se como uma síndrome clínica prevalente, embora frequentemente sub-diagnosticada. Caracteriza-se pela obstrução transitória e recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, conduzindo a períodos de apneia e hipopneia, hipóxia intermitente e fragmentação do sono.

A SAOS acompanha-se de diminuição da qualidade de vida e de inúmeras complicações, incluindo doenças cardiovasculares. Evidências substanciais reconhecem a SAOS como um factor de risco independente para o desenvolvimento e/ou exacerbação de diversas condições cardiovasculares, designadamente hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, doença vascular cerebral, arritmias e doença coronária. Neste contexto, a SAOS coaduna-se com o aumento da morbidade e mortalidade neste grupo de indivíduos.

Os mecanismos fisiopatológicos implicados na etiologia da doença cardiovascular associada a SAOS não se encontram completamente esclarecidos, contudo serão provavelmente multifatoriais.

O tratamento do distúrbio respiratório relacionado com o sono tem demonstrado efeitos benéficos, sobretudo na morbidade e a nível da redução do risco cardiovascular.

Considerando que as doenças cardiovasculares constituem a maior causa de morbidade e mortalidade a nível mundial, a determinação de factores de risco controláveis e o seu tratamento, como a SAOS, torna-se fundamental na prevenção e abordagem de eventos cardiovasculares.

Palavras-Chave: síndrome da apneia obstrutiva do sono, risco cardiovascular, mecanismos, doença cardiovascular, morbidade.

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is included in the sleep-related respiratory pathologies category, and is a prevalent clinical syndrome, frequently underdiagnosed. It is characterized by transitory and recurrent obstruction of the upper respiratory tract during the sleep, leading to periods of apnea and hipopnea, intermitente hypoxia and sleep fragmentation.

OSA is associated with life quality impairment and with multiple complications, such as cardiovascular diseases. OSA has been recognized as an independent factor for development and/or exacerbation of different cardiovascular conditions, including arterial hypertension, heart failure, cerebrovascular disease, arrytmias and coronary arterial disease. Within the previous context, OSA increases the mortality and morbidity in groups previously refered.

The physiopathological processes involved in cardiovascular disease are not completely understood, but most probably are multifactorial.

The treatment of sleep-related disease has demonstrated benefits, particularly on morbidity and reduction of cardiovascular risk.

Being the cardiovascular diseases the main cause of morbidity e mortality worldwide, identification of controlable risk factor and their properly treatment are critical to prevent and manage cardiovascular events.

Keywords: obstructive sleep apnea, cardiovascular risk, mechanisms, cardiovascular disease, morbidity

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Índice	4
Lista de Acrónimos	6
Lista de Figuras	7
1. Introdução	8
2. Objetivos	10
3. Materiais e Métodos	10
4. Considerações Gerais acerca da Síndrome Obstrutiva da Apneia do Sono	10
5. Epidemiologia	13
6. Mecanismos Fisiopatológicos	14
6.1. Hiperactividade do Sistema Nervoso Simpático	14
6.2. Inflamação	16
6.3. Stress Oxidativo	17
6.4. Disfunção Endotelial	18
6.5. Coagulação	20
6.6. Disfunção Metabólica	21
6.7. Modificações da Pressão Intratorácica	22
7. Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Risco Cardiovascular	23
7.1. Hipertensão Arterial	24
7.2. Insuficiência Cardíaca	27
7.3. Doença Vascular Cerebral	30
7.4 Arritmias	32
7.4.1. Bradiarritmias	33

7.4.2. Fibrilhação Auricular	35
7.4.3. Arritmias Ventriculares	36
7.5 Doença coronária	37
8. Conclusão	40
Agradecimentos	41
Referências bibliográficas	42

Lista de Acrónimos

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CPAP – *Continuous Positive Airway Pressure*

ESV – Extra-sístoles Ventriculares

FA – Fibrilhação Auricular

HTA – Hipertensão Arterial

IAH – Índice Apneia-Hipopneia

IC – Insuficiência Cardíaca

IL-6 – Interleucina-6

IMC – Índice de Massa Corporal

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Proteína C Reactiva

PSG – Polissonografia

SAOS – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

SaO₂ – Saturação Arterial de Oxigénio

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

TVNS – Taquicardia Ventricular Não Sustentada

Lista de Figuras

FIGURA 1 – Janela temporal de 5 minutos de PSG de doente com SAOS severa.	12
FIGURA 2 – Mecanismos cardiovasculares envolvidos na fisiopatologia das doenças cardiovasculares induzidas por SAOS	23

1.Introdução

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) representa um problema de saúde pública, tanto pela sua crescente prevalência como pelas inúmeras comorbilidades que decorrem da história natural da doença.

A SAOS resulta da interrupção transitória e cíclica da ventilação causada pelo colapso das vias aéreas superiores e, acompanha-se por aumento do esforço inspiratório, diminuição da saturação arterial de oxigénio (SaO₂) e eventual retenção de dióxido de carbono. Este processo termina com um microdespertar noturno, que restabelece a função ventilatória normal (1,2). Geralmente, este fenómeno fisiopatológico cursa com uma constelação de sintomas diurnos e noturnos clinicamente típicos e sugestivos do diagnóstico. Roncopatia, apneias testemunhadas, hipersónia diurna e sono não reparador constituem o espectro de sintomas clássico da SAOS. Contudo, não raramente, este distúrbio respiratório apresenta-se de forma insidiosa ou através de um quadro clínico menos sugestivo (3).

O diagnóstico assertivo e precoce desta condição reveste-se de extrema importância, uma vez que a SAOS se encontra associada a um conjunto de efeitos deletérios, imediatos e tardios. De facto, este distúrbio respiratório condiciona prejuízos quotidianos incapacitantes, nomeadamente sonolência diurna excessiva, cefaleia matinal, alterações cognitivas, perturbações do humor, em suma, uma franca diminuição da qualidade de vida (3). Contudo, as complicações mais temíveis da sua cronicidade advêm do aumento do risco de desenvolver doença cardiovascular.

Os episódios repetidos de hipóxia intermitente, experienciada pelos doentes com SAOS, condicionam uma série de mecanismos fisiopatológicos implicados no desenvolvimento de eventos cardiovasculares. A hiperactividade do sistema nervoso simpático, inflamação, stress oxidativo, disfunção endotelial e estado pró-coagulante constituem alguns dos potenciais intervenientes (1) .

Diversos estudos epidemiológicos reconheceram associação entre SAOS e inúmeras patologias do foro cardiovascular, designadamente hipertensão arterial (HTA) (4,5), insuficiência cardíaca (IC) (6), acidente vascular cerebral (AVC) (7,8), arritmias(9) e doença coronária (6). Crescentes evidências destacam este distúrbio respiratório como um fator de risco cardiovascular independente, todavia somente a coexistência de SAOS e HTA se encontra estabelecida como uma relação de causalidade direta. Atualmente, a SAOS representa uma das etiologias secundárias de HTA reconhecida por *guidelines* seguidas a nível mundial (10). Estima-se que o aumento do tónus do sistema nervoso simpático seja o mecanismo que mais ativamente contribui para a fisiopatologia da HTA neste contexto (11).

Em suma, o decréscimo do *status* funcional do indivíduo condicionado pela SAOS, motivou o desenvolvimento de coortes prospectivos com o intuito de avaliar o impacto desta condição. Os resultados apontaram para um aumento das taxas de morbidade e mortalidade, com incremento do risco de eventos fatais e não fatais, sobretudo cardiovasculares, independentemente de outros fatores de risco (12,13). Adicionalmente, sublinharam a utilização excessiva dos serviços de saúde pelos indivíduos com SAOS, especialmente por idosos(13). As evidências supracitados constituíram o ponto de partida de alguns ensaios clínicos, que se propuseram a determinar o impacto do tratamento do distúrbio respiratório com *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP). De uma perspectiva global, estes trabalhos encontraram uma diminuição da morbidade, da mortalidade e do recurso aos serviços de saúde, com especial destaque para a redução do risco cardiovascular a longo prazo (14).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares assumem-se como a principal causa de morte a nível mundial. Assim, a coexistência de SAOS constitui um meio que potencia este flagelo. Torna-se imperativo reconhecer e tratar adequadamente este distúrbio respiratório, com intuito eliminar o prejuízo na qualidade de vida dos doentes e reduzir a incidência de comorbilidades associadas.

2. Objetivos

Pretende-se elaborar um artigo de revisão, que discuta os aspectos relacionados com a SAOS e a sua influência no risco cardiovascular. Deste modo, serão abordadas algumas temáticas das quais se destacam: considerações gerais acerca deste distúrbio respiratório, os mecanismos fisiopatológicos que condicionam alterações relevantes implicadas no desenvolvimento de eventos cardiovasculares e, por último a apresentação de evidências que correlacionam a SAOS com cada uma das principais doenças cardiovasculares.

3. Materiais e Métodos

Foi efetuada uma seleção de artigos utilizando a base de dados b-on, a partir dos seguintes termos em inglês, combinados entre si: Obstructive sleep apnea, cardiovascular risk, mechanisms, cardiovascular disease, morbidity.

Numa primeira fase, a pesquisa foi restrita a artigos de revisão relevantes, para isso foram utilizadas ferramentas de pesquisa da base de dados supracitada. Numa segunda fase, foi feita uma seleção de publicações, com temas mais restritos, de modo a detalhar a informação dos artigos de revisão.

4. Considerações Gerais acerca da Síndrome Obstrutiva da Apneia do Sono

A SAOS constitui um distúrbio respiratório relacionado com o sono, caracterizado por episódios recorrentes de obstrução parcial ou completa da via aérea superior durante o sono. Estes períodos manifestam-se como uma redução (hipopneia) ou cessação completa (apneia) do fluxo oro-nasal, apesar da manutenção do esforço inspiratório. A ventilação alveolar inadequada resulta em episódios de hipóxia intermitente e diminuição da saturação arterial de oxigénio, que terminam com microdespertares (2,15).

Classicamente, a apneia define-se como uma interrupção total do fluxo oro-nasal por um período de tempo igual ou superior a 10 segundos (1,2). As apneias podem ser classificadas como obstrutivas, centrais ou mistas. Numa apneia obstrutiva, o esforço respiratório não consegue suplantar a obstrução quase completa da via aérea superior, culminando na ausência da ventilação. Perante uma apneia central, verifica-se que a ausência de fluxo oro-nasal surge na sequência da redução do trabalho respiratório devido a um defeito do centro respiratório, ou seja, sem obstrução concomitante. Por sua vez, uma apneia mista partilha características de ambos os padrões, uma vez que se inicia com uma pausa do centro respiratório, seguida de um aumento sucessivo do esforço respiratório contra uma via aérea obstruída (1,3,15).

O conceito de hipopneia gera controvérsia pela ausência de critérios ideais para a definição deste evento. Encontra-se globalmente aceite que uma hipopneia clinicamente relevante implica a redução transitória de pelo menos 30% do fluxo oro-nasal usual, acompanhado da diminuição da SaO₂ igual ou superior a 4% em relação ao valor em vigília (1,15,16). Consoante o mecanismo fisiopatológico subjacente, as hipopneias poderão ser classificadas em obstrutivas, centrais ou mistas.

As perturbações respiratórias predominantemente observadas na SAOS são combinações de apneias e hipopneias de carácter obstrutivo. Na rotina clínica não é relevante a distinção entre os dois tipos de eventos, dado que partilham a mesma base fisiopatológica (2). Apneias centrais e/ou mistas também podem ser registadas, contudo em número reduzido (16).

A abordagem inicial a estes indivíduos deve incluir uma história clínica detalhada, com interrogatório dirigido para a aferição de sintomas típicos, e eventualmente atípicos, deste distúrbio respiratório. Adicionalmente, o doente deve ser avaliado com o intuito de reconhecer fatores de risco associados ao desenvolvimento de SAOS (17).

A técnica de referência para o diagnóstico definitivo de perturbações respiratórias relacionadas com o sono é a polissonografia (PSG), um registo poligráfico do sono que engloba a monitorização e avaliação de parâmetros eletrocardiográficos e cardiorrespiratórios (2), conforme demonstrado na **FIGURA 1** (18).

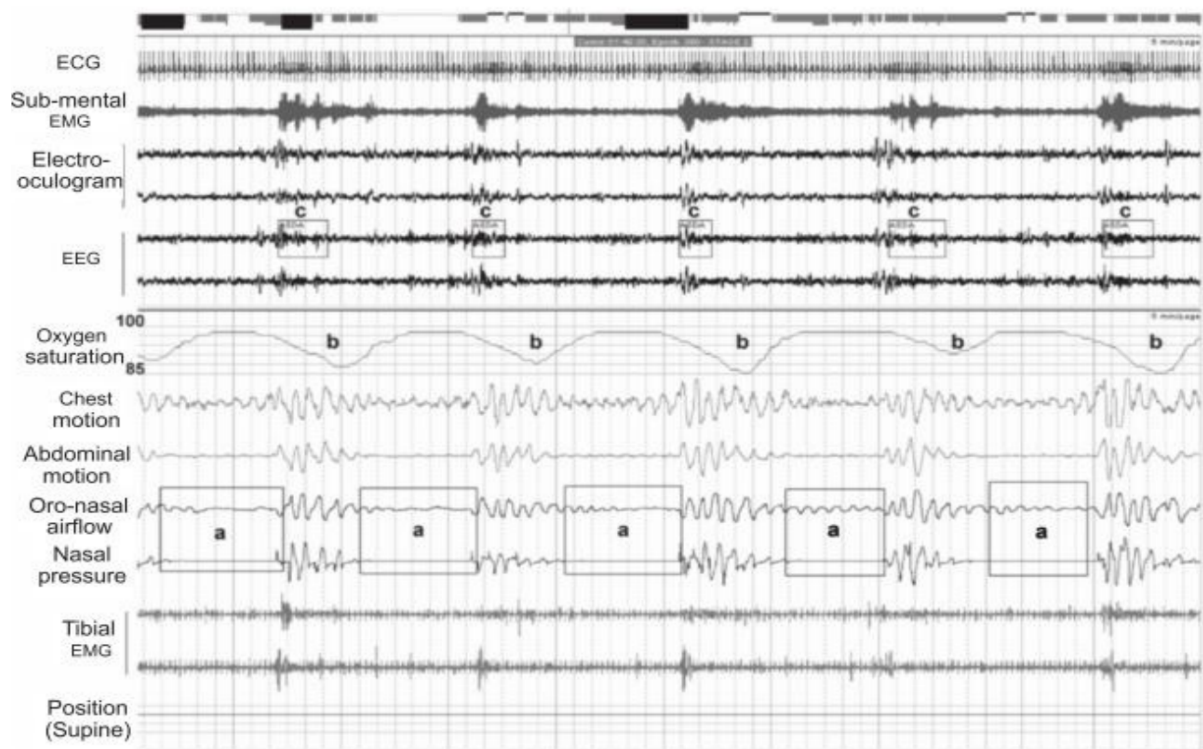


FIGURA 1 - Janela temporal de 5 minutos de PSG de doente com SAOS severa. Nesta PSG são distinguíveis períodos interrupção do processo ventilatório, nomeadamente apneias e hipopneias (a) acompanhados por diminuição da SaO₂ (b) e microdespertar noturno detetado por electroencefalograma. Simultaneamente, os movimentos da parede torácica encontram-se mantidos, incluívamente durante os períodos de apneia/hipopneia, denotando o carácter obstrutivo destes eventos.

O recurso a este exame complementar permite determinar o Índice Apneia-Hipopneia (IAH), ou seja, a frequência apneias e hipopneias por hora de sono. Correntemente, este índice reveste-se de extrema importância, uma vez que contribui simultaneamente para o diagnóstico e estratificação da severidade da SAOS .

De acordo com a definição da *International Classification of Sleep Disorders* e publicada pela *American Academy of Sleep Medicine*, o diagnóstico de SAOS é efectuado em

indivíduos com IAH igual ou superior a 15 isoladamente ou sempre que o IAH seja superior a 5 e acompanhado de quadro clínico com sintomas atribuíveis a este distúrbio respiratório associado ao sono (16).

Por último, a frequência de eventos respiratórios durante o sono permite classificar a SAOS como ligeira (IAH entre 5 e 15 eventos/hora), moderada (IAH entre 15 e 30 eventos/hora) ou severa (IAH > 30 eventos/hora). A estratificação da severidade permite ao médico reconhecer a gravidade dos sintomas e das complicações que podem advir a longo prazo, além de possibilitar a escolha do tratamento mais adequado (2).

5. Epidemiologia

A SAOS constitui o distúrbio respiratório relacionado com o sono mais comum, todavia permanece subdiagnosticado na maioria da população em geral.

Uma análise de diversos estudos epidemiológicos realizados em diferentes países do mundo, estimou que a prevalência de SAOS seja de aproximadamente 3% a 7% em homens e 2% a 5% em mulheres, contudo esta taxa pode ascender a valores mais elevados em grupos de risco. Este síndrome pode afectar qualquer faixa etária, contudo a incidência aumenta com a idade, atinge o seu pico aos 60 anos e, um *plateau* a partir dessa idade. Ainda referente ao estudo supracitado, os resultados deste trabalho permitiram retirar ilações relevantes: a SAOS é 2 a 3 vezes mais frequente em homens do que em mulheres; prevalência de SAOS é semelhante entre a população Caucasiana e Asiática; o distúrbio respiratório é marcadamente mais prevalente em indivíduos obesos, idosos e em alguns grupos étnicos, especialmente afro-americanos (15,19).

Evidências consistentes apontam que o peso corporal, particularmente o índice de massa corporal (IMC), representa o fator preditivo mais relevante para o desenvolvimento de SAOS. Encontra-se descrito que cerca de 40% dos obesos apresentam SAOS

concomitantemente e que 70% dos doentes com SAOS sejam obesos (20). Contudo, além do excesso de peso e de outras condições previamente mencionadas, existem outros fatores que predisõem ao desenvolvimento deste tipo de distúrbio respiratório, designadamente anomalias craniofaciais, menopausa sem terapia de reposição hormonal, história familiar e SAOS e hábitos tabágicos e etílicos (15,19).

A associação entre SAOS e patologia cardiovascular nem sempre se encontra bem caracterizada ou com resultados concordantes entre os diversos estudos. A relação de causalidade direta entre SAOS e HTA, traduz-se pela coexistência destas patologias em diversos indivíduos. Estima-se que cerca de 50% dos doentes com SAOS sofrem concomitantemente de HTA (21), enquanto 30% dos doentes hipertensos apresentam-se com SAOS (22). Deve ser destacado que este distúrbio respiratório foi reconhecido em 11% a 26% dos doentes com IC e em 44% a 72% dos indivíduos com eventos vasculares cerebrais (23).

6. Mecanismos Fisiopatológicos

6.1. Hiperatividade do Sistema Nervoso Simpático

A SAOS encontra-se associada à disfunção do sistema nervoso autónomo, nomeadamente a hiperatividade do sistema nervoso simpático. Os episódios repetidos de obstrução das vias aéreas superiores provocam hipóxia intermitente e aumento da retenção de dióxido de carbono que, por sua vez pode conduzir ao aumento do tónus simpático. Uma vez que, os quimiorreceptores centrais e periféricos intervêm na regulação respiratória e na função cardiovascular autónoma, Narkiewicz et al. demonstraram que na SAOS ocorre uma potenciação seletiva das respostas autónomas (hemodinâmicas e ventilatórias) através do aumento da ativação quimiorreflexa periférica por hipóxia (24). A estimulação excessiva do sistema nervoso simpático persiste nos intervalos de tempo em que a SaO₂ é normal, nomeadamente durante o período de vigília (11). Deste modo, os doentes com SAOS

apresentam profundas anormalidades na regulação cardiovascular, que se traduzem por aumento da frequência cardíaca, elevação da pressão arterial e diminuição dos intervalos RR (25). As alterações mencionadas são evidentes em indivíduos com SAOS e sem outras patologias de base e, constituem um fator preditivo do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (25). O tratamento prolongado com CPAP reverte eficazmente a disfunção sistema nervoso autónomo (24,26). A correção da hipóxia, através da administração de oxigénio, acompanha-se da diminuição da atividade dos quimiorreceptores e consequente redução da atividade simpática e normalização dos parâmetros hemodinâmicos (24,26).

Algumas evidências indicam que a sensibilidade dos barocetores se encontra reduzida nos doentes com SAOS (27,28). Isto sugere que, para além da excessiva estimulação quimiorreceptora por hipóxia, a disfunção barorreflexa também poderá constituir um mecanismo potenciador do tónus simpático (27,28). Deste modo, a alteração barorreflexa promove a desregulação cardiovascular e contribui para um aumento da morbidade e mortalidade os doentes com SAOS. O tratamento com CPAP permite aumentar a sensibilidade dos barorreceptores neste grupo de indivíduos (29).

Recentemente, um estudo descreveu o papel da hipóxia intermitente e da hiperatividade simpática na patogénese da HTA. Tamiier e os seus colaboradores monitorizaram a pressão arterial das 24h, em ambulatório, de 12 indivíduos sem comorbilidades durante duas semanas de exposição a hipóxia intermitente. Os resultados evidenciaram que uma noite de exposição contribui para o aumento da pressão arterial diurna e que, a exposição após duas semanas se traduz por uma elevação ainda mais acentuada dos valores de tensão arterial. Outros achados incluíram o incremento da atividade neuromuscular simpática e a redução da atividade dos barorreceptores (11). Em resumo, o estudo concluiu que os valores de pressão arterial se mantêm elevados durante horas, inclusivamente após cessar o estímulo de hipóxia intermitente. Adicionalmente, a hiperatividade simpática que decorre da

atividade reduzida dos barorreceptores é um mecanismo fundamental para o desenvolvimento de HTA.

6.2. Inflamação

A combinação de episódios de hipóxia intermitente e fragmentação do sono constituem importantes mecanismos para despelotar inflamação sistémica. Ryan e os seus colaboradores, verificaram que episódios repetitivos de hipóxia intermitente ativam seletivamente a transcrição do fator de transcrição nuclear, que por sua vez estimula a produção de mediadores inflamatórios (30). Deste modo, a SAOS é uma condição fortemente associada ao aumento dos níveis de proteína C reactiva (PCR), citocinas inflamatórias e moléculas de adesão.

A PCR, um importante marcador sérico de inflamação, é sintetizada pelo fígado e regulada por citocinas, especialmente a interleucina 6 (IL-6). Além de assumir extrema importância na avaliação da resposta inflamatória, constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento de DCV. O nível sérico de PCR encontra-se elevado nos doentes com SAOS (31,32), independentemente da obesidade (33). A magnitude da elevação deste marcador inflamatório correlaciona-se com a gravidade do distúrbio respiratório (32,34) e diminui mediante tratamento com CPAP. Relativamente aos níveis plasmáticos de interleucina-6 (IL-6), estes encontram-se significativamente mais elevados nos doentes com SAOS do que nos indivíduos controlo. Indivíduos tratados com CPAP evidenciaram redução dos níveis de IL-6, assim como diminuição da produção desta IL pelos monócitos (31).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) representa uma citocina inflamatória regulada pelo fator de transcrição nuclear. Os níveis séricos deste marcador inflamatório apresentam-se aumentados em doentes com SAOS (35,36) e podem ser atenuados após instituição de tratamento com CPAP (37).

Recentemente, foi documentado que os níveis séricos de pentraxina-3, um marcador de inflamação vascular mais específico do que a PCR, se encontram elevados em doentes com SAOS moderada a severa. Contudo, este fenómeno pode ser invertido através de tratamento com CPAP (38).

Por último, a SAOS é uma condição associada ao aumento dos níveis circulantes de moléculas de adesão, nomeadamente molécula de adesão intercelular-1, molécula de adesão celular vascular-1 e L-selectina, que revertem após tratamento com CPAP (39). Estes dados são particularmente relevantes, uma vez que estas moléculas promovem a adesão de leucócitos a células endoteliais, uma das primeiras etapas da patogénese da aterosclerose.

Em suma, a correlação entre inflamação e SAOS encontra-se extremamente bem documentada e a hipóxia crónica intermitente representa o mecanismo subjacente mais provável. O reconhecimento da SAOS como uma condição inflamatória é importantíssimo, uma vez que a inflamação representa um fator de risco para inúmeras complicações, incluindo disfunção endotelial e aterosclerose, além do seu contributo direto na fisiopatologia das doenças cardiovasculares (40).

6.3. Stress Oxidativo

O stress oxidativo advém de uma capacidade de defesa anti-oxidante reduzida e/ou do aumento da produção de espécies reativas, que conduz à destruição de produtos celulares, lípidos e proteínas. A SAOS é uma condição associada a aumento do stress oxidativo, que por sua vez está implicado no desenvolvimento de doença cardiovascular (41,42). As recorrentes diminuições da SaO₂ constituem um mecanismo fisiopatológico favorecedor da produção de radicais livres. Foram desenvolvidos alguns trabalhos com o intuito de confirmar a associação entre as duas condições, através da avaliação da presença de marcadores de stress oxidativo em doentes com SAOS. Schulz et al. reportaram o aumento da produção de superóxido pelos

neutrófilos e monócitos (43). Outros estudos evidenciaram o aumento dos níveis de marcadores de peroxidação lipídica, designadamente de ácido tiobarbitúrico (44) e de 8-isoprostano (45). Contudo, evidências apontam que a redução da capacidade anti-oxidante poderá contribuir para o aumento de stress oxidativo em doentes com SAOS (46).

O tratamento com CPAP demonstrou eficácia na redução stress oxidativo, uma vez que atua simultaneamente na melhoria da capacidade anti-oxidante e na atenuação dos mecanismos que promovem a formação de radicais livres (43,46–48).

Por último, importa referir que o stress oxidativo contribui ativamente para o desenvolvimento de disfunção endotelial, dado que aumenta a expressão das moléculas de adesão do endotélio e diminui a biodisponibilidade de óxido nítrico (49).

6.4. Disfunção Endotelial

O endotélio é uma camada única e contínua de células que funciona como uma barreira entre o sangue e a parede vascular e interstício. Em condições fisiológicas, desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostasia intravascular, através da regulação do tónus vascular, coagulação, proliferação celular e resposta inflamatória. Na disfunção endotelial ocorre um compromisso destes mecanismos homeostáticos, geralmente associada à alteração da biodisponibilidade de substâncias autócrinas e parácrinas produzidas pelo endotélio. Assim, ocorre incapacidade de regular o tónus vascular, com consequente vasoconstrição; aumento da proliferação músculo liso vascular e hipercoaguabilidade. Estas condições contribuem para adversas consequências cardiovasculares associadas à SAOS, tais como HTA, doença arterial coronária e patologia vascular cerebral.

Diversos estudos demonstraram coexistência de disfunção endotelial e SAOS em inúmeros doentes. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos não se encontram

completamente esclarecidos, contudo a hipóxia, a inflamação sistêmica e o stress oxidativo poderão constituir potenciais etiologias (40).

O óxido nítrico é um potente vasodilatador secretado pelo endotélio. A redução dos seus níveis constitui um fidedigno marcador de disfunção endotelial, quantificada através da medição da resposta vasodilatadora mediada pelo endotélio. Evidências recolhidas a partir de alguns estudos, indicam que os níveis de óxido nítrico se encontram diminuídos nos indivíduos com SAOS e, normalizam mediante tratamento com CPAP (50). Outros trabalhos dedicaram-se a avaliar a função endotelial em doentes com SAOS, recorrendo à infusão intra-arterial de acetilcolina e de nitroprussiato de sódio. Em condições normais, a acetilcolina causa vasodilatação dependente do endotélio, através de uma via que envolve o óxido nítrico, ao passo que o nitroprussiato de sódio utiliza uma via não dependente do endotélio. Os autores destes estudos observaram uma redução da vasodilatação dependente do endotélio, enquanto a vasodilatação não dependente do endotélio se manteve preservada (51,52). Foi sugerida uma relação de causalidade entre SAOS e disfunção endotelial, uma vez que o compromisso da resposta vasodilatadora foi descrita em doentes sem antecedentes de HTA ou outra patologia cardiovascular. O tratamento com CPAP demonstrou um efeito benéfico na função endotelial em indivíduos com SAOS (50,52,53).

A endotelina-1 representa um potente vasoconstritor secretado pelo endotélio, contudo não existem estudos concordantes acerca da elevação desta substância em doentes com SAOS. Recentemente, foi descrita uma elevação dos níveis plasmáticos diurnos e noturnos de endotelina em doentes com antecedentes de HTA e SAOS, comparativamente a indivíduos saudáveis (54).

Em resumo, a disfunção endotelial ocorre como consequência de fatores de risco cardiovasculares, portanto é considerada um marcador precoce de anormalidades vasculares, que precede a doença cardiovascular manifesta. Simultaneamente, evidências crescentes

apontam a SAOS como factor de risco independente para a perturbação do funcionamento fisiológico do endotélio, reforçando o conceito de que este distúrbio respiratório se encontra implicado na patogénese de doenças cardiovasculares.

6.5. Coagulação

A associação entre SAOS e risco cardiovascular é quase incontornável e, a hipercoagulabilidade constitui um dos mecanismos propostos para sustentar esta correlação. Novamente, a hipóxia intermitente crónica desempenha um papel preponderante, uma vez que conduz a um estado pró-coagulante, capaz de predispor a eventos trombóticos. Inúmeros estudos reconheceram um largo espectro de alterações hematológicas capazes de afectar a hemostase neste grupo de indivíduos.

Alguns autores reportaram níveis plasmáticos elevados de diversos componentes da cascata de coagulação, designadamente fibrinogénio (55,56), fator VII ativado, fator XII ativado e complexo trombina/anti-trombina III (57). O tratamento prolongado com CPAP demonstrou eficácia na redução da atividade do fator VII (55).

Outras evidências reconhecem que a SAOS se acompanha de excessiva ativação plaquetar, cuja magnitude se correlaciona com a severidade do distúrbio respiratório. Adicionalmente, Hui e os seus colaboradores concluíram que o tratamento com CPAP diminui a agregação plaquetar, tanto a curto como a longo prazo (58).

Um estudo conduzido por von Kanel, analisou o efeito dos distúrbios respiratórios relacionados com o sono na potenciação de alterações pró-trombóticas. Os resultados evidenciaram uma associação entre IAH e estado antifibrinolítico, através do elevação dos níveis de inibidor do ativador de plasminogénio. Adicionalmente, verificaram o aumento de fator de von Willebrand e de tromboplastina, dois marcadores do estado pró-trombótico (56).

Os dados disponíveis corroboram a associação entre SAOS e estado de hipercoagulabilidade. Futuramente, serão necessários mais estudos controlados e randomizados para determinar a relação individual entre a SAOS e cada fator pró-coagulante, assim como o efeito do tratamento com anticoagulantes e antiagregantes na taxa de mortalidade deste grupo de indivíduos.

6.6. Disfunção Metabólica

O síndrome metabólico representa um problema emergente e engloba uma constelação de fatores de risco que potenciam o desenvolvimento de doença cardiovascular. De acordo com as *guidelines* do *National Cholesterol Education Program*, o diagnóstico desta condição implica a presença de 3 ou mais dos seguintes critérios: obesidade central, triglicérides ≥ 150 mg/dl, colesterol HDL < 40 mg/dl no homem ou < 50 mg/dl na mulher, pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg e intolerância à glicose (59).

Estima-se que 50% dos doentes com SAOS apresentem concomitantemente síndrome metabólica, uma prevalência marcadamente superior à da população em geral (60). Diversos estudos evidenciaram uma correlação independente entre a SAOS e diversos componentes do síndrome metabólico.

Evidências crescentes apontam a SAOS como uma condição que predispõe ao aumento da resistência à insulina e da intolerância à glicose, independentemente de outras variáveis (61). Recentemente, um coorte prospectivo concluiu que doentes com SAOS apresentam um risco 30% superior de desenvolver diabetes tipo 2 comparativamente a indivíduos com patologia ligeira, após controle de múltiplos fatores que condicionam risco cardiovascular (62).

A SAOS e a obesidade coexistem frequentemente. Estima-se que 40% dos indivíduos obesos apresentem SAOS concomitantemente e que 70% dos indivíduos com SAOS sejam

obesos (20). A associação entre SAOS e obesidade potencia o risco cardiovascular inerente a cada uma das condições.

Recentemente, alguns estudos focaram a interação da SAOS com produtos libertados pelo tecido adiposo. A leptina, uma hormona derivada dos adipócitos, regula o peso corporal através do controlo do apetite e da energia dispendida. Alguns trabalhos demonstraram o aumento dos níveis circulantes desta hormona em doentes com SAOS, sugerindo que este grupo de indivíduos apresenta resistência à leptina, uma característica que se prende com o aumento do risco cardiovascular (63,64). Não obstante da obesidade representar um fator de confundimento maior, a relação direta entre SAOS e leptina é suportada por evidências que demonstraram que o tratamento efetivo do distúrbio respiratório de base influencia os níveis circulantes desta hormona (65).

6.7. Modificações da Pressão Intratorácica

Os eventos de apneia acompanham-se de movimentos repetidos de esforço inspiratório contra a via aérea superior colapsada, gerando aumento da pressão intratorácica negativa. Este fenómeno acarreta consequências cardiovasculares graves, que se traduzem por aumento dos gradientes de pressão transmural a nível da aurícula, ventrículos e aorta. Em última instância ocorre disfunção ventricular com consequente instabilidade hemodinâmica e autónoma. A SAOS moderada a severa encontra-se associada a nefastas alterações na estrutura e função cardíaca, designadamente disfunção ventricular esquerda e direita, dilatação auricular esquerda e disfunção diastólica (1,66).

7. Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Risco Cardiovascular

Os mecanismos fisiopatológicos implicados na SAOS conduzem a um conjunto de efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular, esquematizado na **FIGURA 2** (67). Assim, a coexistência deste distúrbio respiratório com doenças cardiovasculares é extremamente frequente. HTA, IC, doença vascular cerebral, arritmias e doença coronária constituem as entidades nosológicas mais commumente associadas a SAOS.

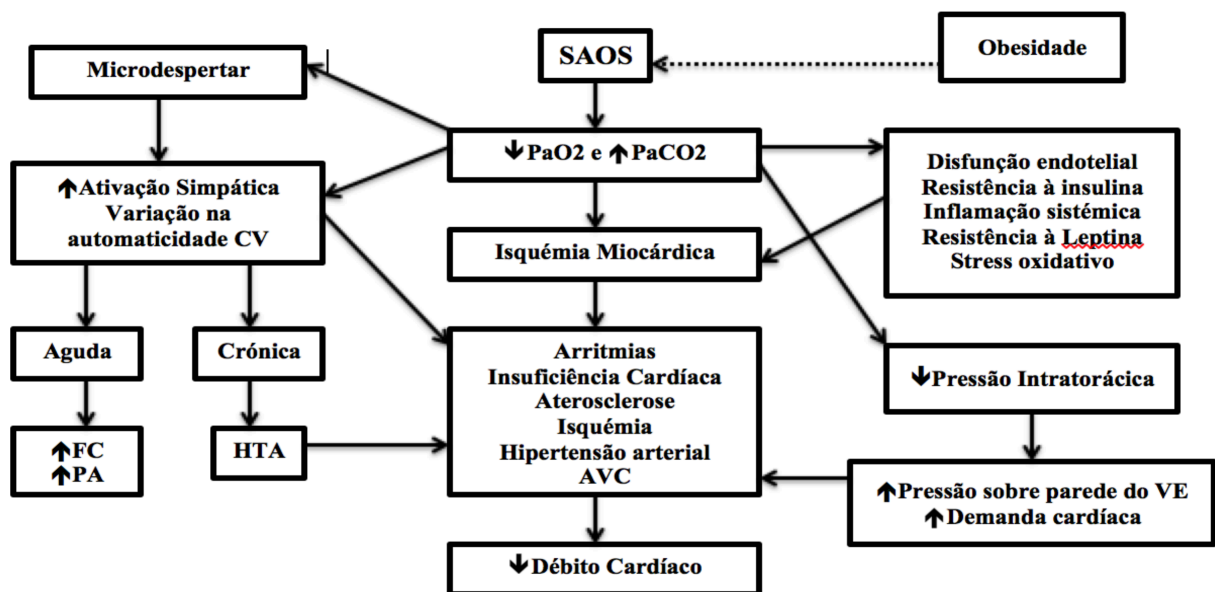


FIGURA 1 – Mecanismos cardiovasculares envolvidos na fisiopatologia das doenças cardiovasculares induzidas por SAOS.

Adicionalmente, este grupo de indivíduos evidencia elevadas taxas de morbidade e mortalidade, o que motivou a construção de inúmeros estudos longitudinais com o intuito de avaliar o impacto da SAOS neste contexto.

Marin et al., elaboraram um dos coortes prospectivos mais relevantes nesta temática, através do seguimento de uma população com mais de 1500 indivíduos, aproximadamente durante 10 anos. Os autores concluíram que, em homens, a SAOS severa não tratada aumenta significativamente o risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, após análise

multivariada para eliminar variáveis de confundimento. Adicionalmente, demonstrou que o tratamento com CPAP diminui as taxas de morbidade e mortalidade nestes indivíduos(12). Estudos epidemiológicos subsequentes que englobaram extensos períodos de seguimento e outros tipos de amostra, nomeadamente indivíduos do sexo feminino e idosos, corroboraram o resultados do coorte supracitado(13,14).

Recentemente, foram publicados os resultados de um coorte que englobou mais de 10000 indivíduos e um seguimento médio de 68 meses. Os autores do estudo detectaram eventos cardiovasculares em 11,5% dos indivíduos. Adicionalmente, verificaram que o tempo decorrido com $SaO_2 < 90\%$ constitui o fator preditivo mais estatisticamente significativo (68).

Em suma, a SAOS e a severidade associada condicionam o aumento do número de eventos fatais e não fatais, contudo o tratamento do CPAP atenua os efeitos nefastos deste distúrbio respiratório.

7.1. Hipertensão Arterial

A SAOS e a HTA são patologias prevalentes na população e coexistem frequentemente em diversos indivíduos, uma vez que cerca de 50% dos doentes com SAOS sofrem concomitantemente de HTA (21) enquanto 30% dos doentes hipertensos apresentam-se com SAOS (22).

Existem diversas hipóteses acerca dos mecanismos fisiopatológicos que elevam a pressão arterial em doentes com SAOS: hiperatividade do sistema nervoso simpático, disfunção endotelial e flutuação noturna das catecolaminas (1). Fisiologicamente, o sono encontra-se associado a um fenómeno conhecido como *dipping*, ou seja, redução da pressão arterial sistólica e diastólica de cerca de 10-15%. No entanto, em indivíduos com SAOS ocorre hiperatividade do sistema nervoso simpático, que persiste além do período do sono e,

que exerce um efeito direto na vasoconstrição (11). Por outro lado, a disfunção endotelial conduz a um defeito na vasodilatação dependente do endotélio, com aumento da resistência dos vasos periféricos (51,52). Estes mecanismos fisiopatológicos são responsáveis pelo aumento da pressão arterial diurna e pela atenuação do *dipping* fisiológico da pressão arterial durante o sono.

A associação entre SAOS e HTA foi reconhecida inicialmente com base em estudos epidemiológicos. Um coorte prospectivo, envolvendo 709 participantes do *Wisconsin Sleep Cohort Study*, verificou uma associação causal entre a presença de SAOS na avaliação inicial e o desenvolvimento de HTA após seguimento de quatro anos. Os resultados deste estudo estimam que indivíduos com SAOS moderada a severa apresentem um risco 3 vezes superior de desenvolver HTA, independentemente de outros fatores de risco cardiovascular. Adicionalmente, os autores constataram uma relação de dose-resposta entre a HTA e o IAH, ou seja, o aumento da pressão arterial encontra-se relacionado com a gravidade da SAOS (4). Outros estudos procuraram demonstrar que a SAOS intervém na fisiopatologia da HTA e os resultados corroboraram evidências anteriores (69,70).

O coorte prospectivo que englobou 2470 doentes inscritos no Sleep Heart Health Study, reforçou que aumento do risco de HTA acompanha a severidade da SAOS. No entanto, esta correlação deixou de ser estatisticamente significativa após proceder ao ajuste de variáveis de confundimento, designadamente o IMC(5).

Atualmente, encontra-se estabelecido que a SAOS constitui uma etiologia independente de HTA e, as *guidelines* mais recentes recomendam a medição ambulatória da pressão arterial em doentes com suspeita de SAOS (10). Evidências apontam a SAOS como a condição mais frequentemente associada a HTA refractária ao tratamento, portanto esta recomendação assume extrema importância. Recentemente, Pedrosa e os seus colaboradores

estudaram uma população de indivíduos com HTA resistente e, concluíram que 64% eram doentes com SAOS (71).

Evidências crescentes sugerem a utilidade do CPAP como tratamento coadjuvante no controlo da pressão arterial, uma vez que atua na disfunção endotelial e corrige fatores que despelotam a HTA, nomeadamente a hiperatividade do sistema nervoso simpático e a hipóxia. Bazzano et al., elaboraram uma meta-análise que englobou 16 ensaios controlados e randomizados e um total de 818 doentes com antecedentes de SAOS e HTA ou Pré-HTA. Os autores verificaram uma redução dos valores da pressão arterial significativamente estatística contudo modesta, mais precisamente de 2,46 mmHg na pressão sistólica e 1,83 mmHg na pressão diastólica (72).

Martínez-García analisou a eficácia do tratamento com CPAP numa população de indivíduos com HTA refractária e SAOS. Após 3 meses de terapêutica com pressão positiva contínua, ocorreu uma redução significativa (-5,2 mmHg) da pressão arterial sistémica, especialmente durante em períodos noturnos (-6,1 mmHg). No entanto, o valor da pressão arterial diastólica manteve-se elevado. Em suma, este ensaio evidencia o benefício do tratamento com CPAP no tratamento da HTA e no restabelecimento do padrão fisiológico de *dipping* (73).

Recentemente, um coorte prospectivo avaliou a incidência de HTA de novo numa população de 1579 doentes com SAOS e 310 indivíduos controlo, através de um *follow up* anual com duração de 10 anos. Os autores verificaram resultados variáveis entre cada grupo de indivíduos considerado. O presente estudo estima um risco aumentado de desenvolver HTA de novo de 2,19 em indivíduos controlo; 3,34 em doentes com SAOS inelegíveis para tratamento com CPAP; 5,84 em doentes com SAOS que declinaram terapêutica com pressão positiva contínua e de 3,06 em indivíduos com SAOS e sob tratamento com CPAP. Os

achados deste ensaio enfatizam o conceito de SAOS como fator de risco independente para HTA e destacam o tratamento com CPAP como uma forma de prevenção (74).

7.2. Insuficiência Cardíaca

A IC é uma patologia altamente prevalente e encontra-se fortemente associada a hospitalizações repetitivas, elevada morbidade e mortalidade. Os distúrbios respiratórios relacionados com o sono afectam de forma significativa a função cardíaca, portanto encontra-se documentado que prevalência de SAOS em doentes com disfunção cardíaca varia entre 11% e 26% (75,76). A longo prazo, verifica-se o aumento da taxa de mortalidade neste grupo de indivíduos (23).

A SAOS pode contribuir para IC através de mecanismos complexos que interferem diretamente com o normal funcionamento do sistema cardiovascular. A obstrução das vias aéreas superiores conduz a um aumento da pressão intratorácica negativa, com elevação da pressão transmural do ventrículo esquerdo e da pós-carga. Por outro lado, os episódios de apneia aumentam o retorno venoso e elevam a pré-carga do ventrículo direito. Simultaneamente, ocorre um aumento da pós-carga ventricular direita justificado pela vasoconstrição periférica pulmonar relacionada com a hipóxia. Verifica-se uma distensão do ventrículo direito com desvio do septo interventricular para a esquerda, causando disfunção do enchimento do ventrículo esquerdo durante a diástole. A combinação entre o aumento da pós-carga e diminuição da pré-carga do ventrículo esquerdo reduz progressivamente o volume sistólico e o débito cardíaco, conduzindo a alterações da contractilidade cardíaca e propensão para isquemia (66). Adicionalmente será relevante referir que hipóxia intermitente e a hiperatividade do sistema nervoso simpático também intervêm no desenvolvimento e progressão da IC.

Além dos efeitos diretos que a SAOS exerce no sistema cardiovascular, indiretamente também predispõe para o desenvolvimento de disfunção cardíaca, uma vez que se encontra fortemente associada a HTA, aterosclerose e doença coronária. Assim, torna-se extremamente difícil estabelecer uma relação direta e independente entre SAOS e IC. A HTA representa um enorme contributo para a hipertrofia e disfunção do ventrículo esquerdo e pode ser considerada como intermediária entre a SAOS e a IC. Contudo, evidências apontam a SAOS como um fator de risco direto, dado que ocorre normalização da função sistólica esquerda após tratamento com CPAP, mesmo em doentes com pressão arterial dentro de valores normais (77). Por outro lado, a doença coronária apresenta-se como uma etiologia relevante na IC, o que poderá novamente colocar em causa o papel da SAOS como condição de risco independente. Todavia, um estudo verificou que existe um atraso na recuperação da função ventricular esquerda, avaliada através da fracção de ejeção, em doentes com SAOS que sofreram enfarte agudo do miocárdio comparativamente com indivíduos sem distúrbios respiratórios associados ao sono (78).

Recentemente, o risco de desenvolver IC associada a SAOS foi avaliado por um coorte do *Sleep Heart Health Study*. Após correção de variáveis de confundimento tradicionais, o estudo reconheceu que a SAOS severa aumenta em 60% a probabilidade de desenvolver disfunção cardíaca em homens, apesar de não ter encontrado uma associação significativa em mulheres (6). Contudo, um grupo de investigadores colocou a hipótese de existir uma relação de causalidade reversa. Estima-se que migração de fluídos dos membros inferiores e posterior acumulação em tecidos moles da região cervical, tendencialmente promova o colapso da via aérea superior durante o sono, agravando a severidade da SAOS. O tratamento com CPAP demonstrou uma atenuação do aumento do volume do pescoço e a diminuição do IAH(79).

A avaliação do impacto do tratamento da SAOS em doentes com disfunção cardíaca é fundamental, devido à crescente prevalência dos distúrbios respiratórios associados ao sono e à disponibilidade de tratamento eficaz para os mesmos. Estudos randomizados envolvendo doentes com IC e SAOS, evidenciaram aumento da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo em cerca de 5% a 9% e melhoria da função sistólica após tratamento com CPAP. Simultaneamente, esta terapêutica demonstrou reduzir a pressão arterial, frequência cardíaca e hiperatividade do sistema nervoso simpático (77,80).

Relativamente ao benefício a longo prazo, devem ser considerados dois estudos observacionais de referência. Um coorte prospectivo envolvendo 218 doentes com IC, 51 dos quais com SAOS e um IAH igual ou superior a 15, revelou uma tendência de redução da taxa de mortalidade entre indivíduos que aceitaram realizar tratamento com CPAP em comparação com os doentes que não se submeteram a terapêutica, num período de seguimento que variou entre 2,9 e 7,3 anos (23). Outro ensaio que englobou 88 doentes com IC e SAOS moderada a severa, evidenciou aumento da taxa de sobrevivência sem necessidade de hospitalização nos 65 indivíduos tratados com CPAP em relação ao grupo que não realizou tratamento, num *follow up* realizado entre 2,1 e 4,8 anos. Adicionalmente, verificou que a taxa de sobrevivência aumentava de forma significativa no grupo de doentes com maior adesão terapêutica, ou seja, em indivíduos que efetuam no mínimo um tratamento de 4,9 horas por noite (81).

Em síntese, verifica-se uma relação de causalidade entre SAOS e disfunção cardíaca, que em última instância poderá conduzir ao aumento da incidência e progressão da IC. Alguns trabalhos descrevem o benefício a longo prazo do tratamento com CPAP, todavia estes dados não são suportados por ensaios randomizados ou de longa duração.

7.3. Doença Vascular Cerebral

A doença vascular cerebral representa a segunda causa de morte no mundo e, simultaneamente constitui um dos principais motivos de incapacidade, institucionalização e elevados custos de saúde. A prevalência de perturbações respiratórias relacionadas com o sono em doentes com eventos vasculares cerebrais agudos varia de 44% a 72% e, após a fase aguda da doença permanece superior à da população em geral (82,83).

A SAOS tem sido implicada na patogénese de algumas condições que predis põem fortemente ao desenvolvimento de doença vascular cerebral, designadamente FA, HTA e aterosclerose. Adicionalmente, existem outros mecanismos fisiopatológicos que assumem um papel de relevo como a disfunção endotelial, estado de pró-coagulante e alterações hemodinâmicas cerebrais (1). Netzer et al. verificaram redução de até 80% do fluxo sanguíneo da artéria cerebral média durante períodos de apneia obstrutiva e hipoapneia (84).

Baseados nos dados do *Wisconsin Sleep Cohort*, Arzt et al. desenvolveram um estudo prospectivo de coorte com o objetivo de determinar se a SAOS aumenta o risco de AVC. Numa população de indivíduos entre os 30 e os 60 anos, concluíram que um IAH igual ou superior a 20, ou seja, doentes com SAOS moderada e severa apresentam um risco quatro vezes superior de desenvolver doença vascular cerebral, independentemente de outras condições associadas risco cardiovascular. Ainda mais, este estudo sustenta a hipótese de que as perturbações respiratórias relacionadas com o sono precedem e aumentam a incidência de AVC (85).

Em indivíduos entre os 70 e os 100 anos, a SAOS severa encontra-se associada a um risco duas vezes superior de AVC após seguimento durante 4,5 anos. Contudo, o estudo não corrigiu variáveis de confundimento além da idade e sexo, portanto permanece incerto se a SAOS pode ser considerada um fator de risco independente nestes indivíduos (86).

Yaggi et al. corroboram as conclusões de outros investigadores, uma vez que confirmam que a severidade da SAOS aumenta progressivamente o risco de AVC e de outros eventos cardiovasculares fatais, independentemente de outras variáveis (87).

Um dos maiores estudos realizados em doentes com SAOS não tratada e sem antecedentes de doença vascular cerebral, baseou-se num *follow up* de 8,7 anos a 5422 participantes, inscritos no *Sleep Heart Health Study*. Concluiu que a SAOS somente pode ser considerada um fator de risco independente em homens, cujo risco aumenta 2,86 vezes com IAH superior a 19. Todavia, em mulheres verificou-se uma associação estatisticamente significativa positiva apenas com IAH superior a 25 (8).

Uma meta-análise de 5 coortes prospectivos que englobou 8435 doentes, verificou que existe um risco 2,24 vezes superior de incidência de doença vascular cerebral em indivíduos com SAOS. A correlação é estatisticamente significativa sobretudo em trabalhos que englobaram predominantemente homens e, deste modo confirma que a SAOS é um fator de risco independente para AVC .

Indivíduos com SAOS e evento vascular cerebral concomitante apresentam pior prognóstico e aumento do risco de mortalidade (88), portanto torna-se imperioso efetuar o diagnóstico e tratamento de doentes com distúrbios respiratórios associados ao sono, com intuito de reduzir o tempo de reabilitação pós-AVC e prevenir recorrências. O impacto do tratamento com CPAP em doentes com doença vascular cerebral e diagnosticados com SAOS foi avaliado através de um ensaio com duração de 5 anos. Doentes com IAH igual ou superior a 20 e que não toleram CPAP apresentam um risco de mortalidade 2,69 vezes superior em relação a indivíduos com IAH inferior a 20 e a doentes com SAOS moderada a severa tratados CPAP. Adicionalmente, não são apontadas diferenças significativas na taxa de mortalidade entre indivíduos sem SAOS, doentes com doença ligeira e doentes que toleram

CPAP. Este estudo sugere que o tratamento com CPAP durante um longo período de tempo reduz a mortalidade de doentes com antecedentes de AVC e SAOS moderada a severa (89).

Em resumo, diversos estudos apontam a SAOS como um fator de risco independente para o desenvolvimento AVC, especialmente em homens. Outras evidências referem o CPAP como um tratamento efetivo, com efeito benéfico no prognóstico, morbidade e mortalidade destes doentes. Contudo, será necessário esclarecer o peso da SAOS em relação a outros fatores de risco para AVC (ex: HTA, tabagismo, diabetes), assim como determinar com maior rigor o impacto da abordagem correta da SAOS na redução de eventos vasculares cerebrais.

7.4. Arritmias

Diversos estudos epidemiológicos sugerem a associação entre SAOS e um largo espectro de arritmias durante o sono, contudo as evidências recolhidas não são unificadores quanto à taxa de prevalência dos distúrbios do ritmo. Segundo o consenso da *American Heart Association* e *American College of Cardiology Foundation*, as arritmias são registadas em até 50% dos doentes com SAOS e, relacionam-se com o número de eventos de apneia e gravidade da diminuição de SaO₂ associada (1).

De acordo com o coorte *Sleep Heart Health Study*, os distúrbios de ritmo mais frequentemente observados nos doentes com SAOS incluem fibrilhação auricular (FA), taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) e extra-sístoles ventriculares (ESV). Os resultados deste estudo permitiram estimar um risco aumentado de duas a quatro vezes para desenvolver arritmias complexas, sobretudo em doentes com SAOS severa (9).

Um estudo subsequente, englobando uma parte da população do coorte supracitado, evidenciou um aumento de 18 vezes no risco de se desencadear um evento arritmogénico nos 90 segundos que sucedem o distúrbio respiratório, destacando a relação temporal e de causalidade entre as duas patologias (90).

Durante o sono, ocorrem oscilações entre o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático nos doentes com SAOS, proporcionando condições adequadas ao desenvolvimento de arritmias. O predomínio do tónus parassimpático favorece bradiarritmias, enquanto que a hiperatividade simpática potencia FA e taquiarritmias ventriculares. Contudo, outros fatores contribuem para desencadear eventos arritmogénicos.

As evidências apresentadas de seguida enfatizam a associação da SAOS e de alguns tipos de arritmias. Contudo, seria fundamental elaborar ensaios clínicos que avaliem o impacto do tratamento da SAOS na redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular em indivíduos com arritmias.

7.4.1. Bradiarritmias

O aumento do tónus vagal em resposta à estimulação do corpo carotídeo pelos eventos de apneia, poderá constituir o mecanismo fisiopatológico subjacente ao desenvolvimento de bradiarritmias (1). Não obstante da resposta vagal conduzir a bradicardia sinusal, indivíduos com SAOS desenvolvem frequentemente bradiarritmias, mesmo na ausência doença cardíaca de condução. Todavia, existe uma enorme variabilidade entre estudos acerca da incidência desta patologia.

Um estudo não controlado desenvolvido por Guilleminault et al., documentou distúrbios do ritmo cardíaco numa percentagem significativa de doentes monitorizados com Holter, nomeadamente doença do nó sinusal em 11% e bloqueio aurículo-ventricular em 8% (91). De forma semelhante, Becker e os seus colaboradores encontraram episódios de bloqueio cardíaco em 7,5% dos indivíduos com SAOS, através de um estudo observacional prospectivo. No entanto, os autores verificaram que 20% dos doentes com doença severa apresentaram bradiarritmias, colocando em evidência que a severidade do distúrbio respiratório aumenta o risco de distúrbios da condução (92).

Evidências obtidas a partir do *Sleep Heart Health Study*, demonstraram que a percentagem de indivíduos afetados por doença do nó sinusal e bloqueio auriculoventricular não é significativamente diferente entre doentes com SAOS e o grupo controlo (9). Contudo, estes resultados podem ser explicados pela menor prevalência de doença severa na população em estudo comparativamente a trabalhos anteriores.

Contrariamente, dados do *European Multi-Center Polysomnographic Study* evidenciaram uma prevalência extraordinariamente elevada de SAOS em indivíduos com pacemaker, designadamente em 68% dos doentes com bloqueio auriculoventricular e em 58% dos indivíduos com doença do nó sinusal. Assim, os autores sugeriram que os distúrbios respiratórios relacionados com o sono devem ser sistematicamente rastreados neste grupo de indivíduos (93).

Simantirakis e outros colaboradores, desenvolveram um estudo observacional prospectivo que monitorizou 23 doentes com SAOS moderada a severa, através de *loop recorder*, com o intuito de avaliar a incidência de bradiarritmias e o efeito do tratamento com CPAP. Os resultados obtidos ao longo de 16 meses de registo contínuo, demonstraram uma elevada variabilidade intra-individual e documentaram distúrbios do ritmo cardíaco em 47% dos indivíduos. A taxa de incidência encontrada pelo estudo foi significativamente mais elevada do que a reportada anteriormente, portanto foi colocada em causa a sensibilidade do Holter na detecção de distúrbios do ritmo auricular. Adicionalmente, outros resultados do estudo permitiram destacar o benefício do tratamento com CPAP em distúrbios da condução. De facto, os autores verificaram uma redução do número de episódios de bradiarritmias durante as primeiras 8 semanas de tratamento e a ausência de novos episódios nos últimos 6 meses de *follow up* (94).

7.4.2. Fibrilhação Auricular

A relação entre FA e SAOS é sustentada por evidências consistentes, todavia os mecanismos subjacentes não se encontram totalmente esclarecidos. Episódios de hipóxia intermitente, hiperatividade do sistema nervoso simpático, oscilações crónicas da pressão arterial, alterações estruturais do miocárdio (especialmente dilatação auricular), inflamação sistémica e a remodelação eléctrica da aurícula potenciada pela hiperatividade simpática tornam os doentes com SAOS mais susceptíveis ao desenvolvimento de FA (1,95).

A primeira evidência da potencial associação entre este distúrbio do ritmo e SAOS resultou do estudo pioneiro de Guilleminault e seus colaboradores. Foi identificada fibrilhação auricular paroxística em 3% dos indivíduos avaliados, sendo que a prevalência desta patologia varia de 0,4 a 1% na população em geral (90).

Um extenso coorte retrospectivo que englobou 3542 doentes e um seguimento de 4,7 anos, destacou a SAOS e a obesidade como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de FA em indivíduos com idade inferior a 65 anos. Adicionalmente, estabeleceu que a gravidade da diminuição da SaO₂ durante o sono constitui um fator de risco preditivo para FA (96).

O coorte *Sleep Heart Health Study* verificou que indivíduos com distúrbios respiratórios relacionados com o sono apresentam um risco quatro vezes superior de desenvolver FA, independentemente de outras variáveis de confundimento (9). Recentemente, a análise do mesmo grupo de indivíduos evidenciou uma forte relação temporal entre o evento de apneia/hipopneia e o momento em que se registou a arritmia (90). Os resultados supramencionados suportam a SAOS como um potencial desencadeador de FA, contudo outros estudos forneceram evidências que também sustentam a relação de causalidade.

Um coorte retrospectivo englobando indivíduos previamente sujeitos a cardioversão bem sucedida devido a FA, evidenciou que 82% dos doentes com SAOS não tratada

apresentou recorrência comparativamente a 42% dos indivíduos com SAOS adequadamente tratada (97). A ablação por catéter constitui uma das modalidades terapêuticas da FA, assim alguns trabalhos foram desenvolvidos com o intuito de avaliar a influência da SAOS na eficácia deste tratamento. Patel e os seus colaboradores, construíram um extenso estudo multicêntrico que permitiu retirar importantes conclusões: doentes com SAOS apresentam menor taxa de sucesso no tratamento por ablação e aumento das complicações; indivíduos sob tratamento com CPAP apresentam menor taxa de recorrência; indivíduos com SAOS existem outros locais desencadeiam de FA além da veia pulmonar (98). Recentemente, uma meta-análise que incluiu o estudo supracitado e outros trabalhos realizados no mesmo âmbito, estabeleceu a SAOS como um fator preditivo de FA recorrente após ablação por cateter (99) .

7.4.3. Arritmias Ventriculares

As arritmias ventriculares foram reconhecidas em até 66% dos doentes com SAOS, uma taxa de prevalência significativamente mais elevada do que a encontrada na população em geral (1). No entanto, não existem dados conclusivos acerca do papel etiológico da SAOS neste tipo de distúrbios do ritmo.

Os mecanismos que possivelmente conduzem a arritmias ventriculares incluem hipóxia intermitente, hiperatividade do sistema nervoso simpático e flutuações da pressão arterial (1).

O coorte *Sleep Heart Health Study* evidenciou um risco três vezes superior de desenvolver TVNS e um risco duas vezes maior de ESV em doentes com SAOS, após correção de variáveis de confundimento (9). O estudo subsequente da mesma população concluiu que, de forma semelhante ao demonstrado na FA, verifica-se uma correlação temporal entre o evento respiratório e o registo de episódios de TVNS (90). O *Osteoporotic*

Fractures in Men Sleep Study descreveu que as ESV se encontram fortemente associadas com a SAOS e a diminuição de SaO₂ (100).

A elevada prevalência de taquiarritmias entre doentes com SAOS pode justificar os resultados do coorte retrospectivo conduzido por Gami et al., que avaliou o padrão temporal de morte cardíaca súbita neste grupo de indivíduos. Os autores verificaram que aproximadamente 50% dos óbitos ocorreram entre as 0h e as 6h, contrariamente ao padrão circadiano usual desta enfermidade (101). Impulsionados pelos resultados do estudo supramencionado, Gami e os seus colaboradores desenvolveram um coorte prospectivo que envolveu o seguimento de 10701 doentes com SAOS, durante um período de tempo máximo de 15 anos. A análise dos dados permitiu estabelecer uma associação estatisticamente significativa entre SAOS e o risco de morte súbita cardíaca, numa correlação em que a magnitude do aumento do risco acompanha a severidade do distúrbio respiratório (102).

Não existem muitos dados que traduzam o efeito do tratamento com CPAP em arritmias ventriculares. Ryan e os seus colaboradores, através de trabalho de caso-controlo, verificaram uma redução significativa do número de ESV após tratamento com CPAP, em doentes com SAOS e IC concomitantes (103). Este ensaio sugere que o controlo do distúrbio respiratório de base se coadune com melhor prognóstico neste grupo de indivíduos. Recentemente, um ensaio não-randomizado, avaliou o impacto do CPAP em diversos tipos de arritmia. Os resultados corroboraram evidências anteriores, uma vez que demonstraram uma redução do número de eventos arritmogénicos, incluindo ESV (104).

7.5. Doença Coronária

A prevalência de SAOS em doentes com patologia coronária varia entre 30 a 60%, um valor consideravelmente mais elevado do que o encontrado na população em geral. Moe et. al. desenharam um estudo do tipo caso-controlo, com o objetivo de determinar a prevalência de

SAOS em 142 indivíduos com doença coronária sintomática e confirmada por angiografia. Adicionalmente, este estudo propôs-se a estabelecer uma comparação com indivíduos controle sem doença coronária conhecida. Verificaram que a prevalência era de 37% em doentes com IAH superior a 10 comparativamente a 22% nos indivíduos controle e, concluíram que existe uma associação significativa entre doença arterial coronária e hipóxia noturna, mesmo após ajuste de variáveis como idade, HTA, IMC, diabetes e tabagismo (105).

Peker et al. encontraram uma associação estatisticamente significativa entre as duas patologias mesmo depois de eliminar fatores de risco tradicionais, em que 30% dos doentes com síndrome coronário agudo se apresentavam concomitantemente com SAOS (106). Recentemente, Konecny et al. alertam que a SAOS é uma condição sub-diagnosticada numa população de doentes internados devido a síndrome coronário agudo, uma vez que encontrou uma prevalência 69%, sendo que 34% tinham SAOS severa (107).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre SAOS e doença coronária não se encontram completamente esclarecidos, contudo admite-se que algumas das alterações provocadas pelo colapso da via aérea superior conduzam a um desequilíbrio entre o fornecimento oxigénio e a demanda pelo miocárdio, favorecendo o processo de isquémia. O período de apneia acompanha-se de um aumento da pressão intratorácica negativa, durante o qual aumenta a demanda de oxigénio pelo miocárdio que, aliada à hipóxia intermitente e à diminuição da libertação de substâncias vasodilatadoras pelo endotélio, pode conduzir a isquémia. Adicionalmente, a hiperatividade do sistema nervoso simpático provoca aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca que podem contribuir para precipitar isquémia miocárdica. Existem dados que apontam a SAOS como indutora de síndromes coronários agudos, todavia esta associação permanece discutível. Um estudo prospectivo avaliou os níveis noturnos de troponina T em indivíduos com doença coronária estabelecida e concluiu que não existem evidências de lesão miocárdica em doentes com SAOS moderada a severa

(108). A longo prazo, mecanismos como disfunção endotelial, stress oxidativo e inflamação sistêmica promovem dano estrutural das artérias coronárias e aceleram o processo de aterosclerose. Um estudo apontou a SAOS como um fator de risco independente o desenvolvimento de doença coronária subclínica, baseando-se na medição da calcificação coronária por TAC num grupo de mais de 200 doentes com distúrbios respiratórios associados ao sono (109).

Diversos estudos tentaram reconhecer a SAOS como agente etiológico no desenvolvimento doença coronária e, existem evidências crescentes que apontam nesse sentido. O coorte *Sleep Heart Health Study* estabeleceu que a SAOS é um fator de risco para o desenvolvimento de doença coronária. Contudo, isto apenas é válido em doentes com idade inferior a 70 anos, nos quais se verificou que a SAOS severa aumenta em 70% o risco de desenvolver doença coronária, mesmo após correção fatores de risco tradicionais (6). Um estudo epidemiológico recente que englobou cerca de 1500 doentes e um *follow up* de 3 anos, aponta que o risco de desenvolver doença coronária aumenta com IAH, inclusivamente nos casos de SAOS ligeira e moderada (110).

Relativamente ao impacto do CPAP, Milleron et al. reconheceram o efeito benéfico deste tratamento, após seguimento de 54 doentes com doença coronária estável e SAOS durante aproximadamente 87 meses. Este ensaio destacou a redução de novos eventos cardiovasculares, assim como a diminuição da recorrência dos mesmos (111). Por outro lado, García-Río et al. observou que doentes com SAOS não tratada e que sofreram enfarte agudo do miocárdio, apresentam uma elevada taxa de recorrência assim como maior necessidade de nova revascularização, em relação a indivíduos com SAOS tratada e ao grupo controlo (112).

Concluindo, apesar dos estudos que sugerem a forte intervenção da SAOS no desenvolvimento de doença coronária e mortalidade associada, ainda não existem evidências suficientes que estabeleçam o seu papel etiológico definitivamente. Deste modo, as *guidelines*

actuais não recomendam a detecção de SAOS em doentes que se apresentem com síndromes coronárias agudas. Em relação ao tratamento com CPAP, os seus efeitos benéficos nesta população foram evidenciados através de estudos observacionais, portanto serão necessários ensaios clínicos randomizados para determinar se esta terapêutica deve ser aplicada em indivíduos com doença coronária aguda e crónica.

8. Conclusão

A SAOS e as doenças cardiovasculares apresentam-se como entidades altamente prevalentes na população mundial e, segundo inúmeros estudos, apresentam uma estreita relação entre si. Crescentes evidências referem a SAOS como um fator de risco cardiovascular, com repercussões a nível da génese, exacerbação ou refratariedade ao tratamento de diversas condições cardiovasculares.

Considerando que as doenças cardiovasculares são a maior causa atual de morbidade e mortalidade no mundo, a determinação de fatores de risco controláveis e o tratamento dos mesmos, deve constituir uma prioridade na abordagem destas entidades nosológicas. Apesar disso, o diagnóstico e tratamento da SAOS ainda não recebem a devida importância na prática clínica corrente.

Futuramente, serão necessários de estudos adicionais com o intuito de caracterizar o peso da SAOS como fator de risco independente em cada patologia cardiovascular. Os resultados destes trabalhos, possivelmente, iriam marcar um ponto de viragem na prática clínica, constituindo incentivo ao médico para o rastreio sistemático dos distúrbios respiratórios associados ao sono.

Agradecimentos

À minha mãe, que me acompanha e apoia incondicionalmente ao longo de todas as etapas da minha vida, que me incentiva nos momentos de fraqueza e que vive as minhas conquistas como se fossem as dela.

A todos os meus amigos mais próximos, que sempre me apoiaram, que me proporcionaram gargalhadas nos momentos de maior tensão.

Ao Dr. Manuel Veríssimo, agradeço ter-me permitido realizar a presente Revisão Bibliográfica sob a sua alçada e a sua disponibilidade.

Referências bibliográficas

1. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, 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). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686–717.
2. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;20:677–89.
3. Gibson GJ. Obstructive sleep apnoea syndrome: underestimated and undertreated. *Br Med Bull*. 2004;72(1):49–64.
4. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378–84.
5. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(12):1159–64.
6. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352–60.
7. Loke YK, Brown JWL, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of Obstructive Sleep Apnea With Risk of Serious Cardiovascular Events A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):720–8.
8. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea–hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269–77.
9. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, 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.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;eht151.
11. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011;37(1):119–28.
12. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. 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 Mar 19;365(9464):1046–53.
13. Martínez-García M-A, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña J-J, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular Mortality in Obstructive Sleep Apnea in the Elderly: Role of Long-Term Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Nov 1;186(9):909–16.
 14. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular Mortality in Women With Obstructive Sleep Apnea With or Without Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2012 Jan 17;156(2):115.
 15. Lam JC, Sharma SK, Lam B. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history. *Indian J Med Res*. 2010;131:165–70.
 16. American Academy of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders. AASM; 2005.
 17. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2009 Jun 15;5(3):263–76.
 18. Hukins CA. Obstructive sleep apnea – management update. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006 Sep;2(3):309–26.
 19. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb 15;5(2):136–43.
 20. Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, Shewchuk W. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1181–90.
 21. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep*. 2001;3(3):209–15.
 22. Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002;57(7):602–7.
 23. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu K-L, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(15):1625–31.
 24. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998 Mar 17;97(10):943–5.
 25. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98(11):1071–7.

26. Maser RE, Lenhard MJ, Rizzo AA, Vasile AA. Continuous positive airway pressure therapy improves cardiovascular autonomic function for persons with sleep-disordered breathing. *CHEST J.* 2008;133(1):86–91.
27. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 1998;32(6):1039–43.
28. Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P, et al. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens.* 1997;15(12):1621–6.
29. Marrone O, Salvaggio A, Bue AL, Bonanno A, Riccobono L, Insalaco G, et al. Blood pressure changes after automatic and fixed CPAP in obstructive sleep apnea: relationship with nocturnal sympathetic activity. *Clin Exp Hypertens.* 2011;33(6):373–80.
30. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation.* 2005;112(17):2660–7.
31. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation.* 2003 Mar 4;107(8):1129–34.
32. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2002;105(21):2462–4.
33. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *SLEEP-N Y THEN Westchest-.* 2007;30(1):29.
34. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. **Elevated C-Reactive Protein Levels and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome.** *Int Heart J.* 2005;46(5):801–9.
35. Imagawa S, Yamaguchi Y, Ogawa K, Obara N, Suzuki N, Yamamoto M, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2003;71(1):24–9.
36. De la Peña Bravo M, Serpero LD, Barceló A, Barbé F, Agustí A, Gozal D. Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepiness. *Sleep Breath.* 2007;11(3):177–85.
37. Steiropoulos P, Kotsianidis I, Nena E, Tsara V, Gounari E, Hatzizisi O, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammation markers of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2009;32(4):537.
38. Kasai T, Inoue K, Kumagai T, Kato M, Kawana F, Sagara M, et al. Plasma pentraxin3 and arterial stiffness in men with obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* 2011;24(4):401–7.

39. Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol.* 1999;87(1):10–4.
40. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1195–205.
41. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003;7(1):35–51.
42. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):934–9.
43. SCHULZ R, MAHMOUDI S, Hattar K, Sibelius ULF, OLSCHESKI H, MAYER K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2):566–70.
44. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P, others. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *SLEEP-N Y THEN Westchest.* 2004;27(1):123–8.
45. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *CHEST J.* 2003;124(4):1386–92.
46. Barcelo A, Barbe F, De la Peña M, Vila M, Perez G, Pierola J, 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.
47. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Hernanz Á, de la Peña M, Pierola J, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax.* 2009;64(7):581–6.
48. Celec P, Hodosy J, Behuliak M, Pálffy R, Gardlík R, Halčák L, et al. Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath.* 2012;16(2):393–8.
49. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2005;23(1):7–17.
50. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure—possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J.* 2005;69(2):221–6.

51. Ip MSM, Tse H-F, Lam B, Tsang KWT, Lam W-K. Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea and Response to Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Feb 1;169(3):348–53.
52. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of Endothelium-Dependent Vasodilation of Resistance Vessels in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation.* 2000 Nov 21;102(21):2607–10.
53. Ciccone MM, Favale S, Scicchitano P, Mangini F, Mitacchione G, Gadaleta F, et al. Reversibility of the endothelial dysfunction after CPAP therapy in OSAS patients. *Int J Cardiol.* 2012;158(3):383–6.
54. Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens.* 2007;20(1):44–52.
55. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang Y-M, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2039–42.
56. Von Kanel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *CHEST J.* 2007;131(3):733–9.
57. Robinson GV, Pepperell JCT, Segal HC, Davies RJO, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax.* 2004;59(9):777–82.
58. Hui DS, Ko FW, Fok JP, Chan MC, Li TS, Tomlinson B, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *CHEST J.* 2004;125(5):1768–75.
59. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, others. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109(3):433–8.
60. Bonsignore MR, Esquinas C, Barceló A, Sanchez-de-la-Torre M, Paternó A, Duran-Cantolla J, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2012 May 1;39(5):1136–43.
61. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, et al. Sleep-Disordered Breathing, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004 Sep 15;160(6):521–30.
62. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive Sleep Apnea and Incident Diabetes. A Historical Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jun 4;190(2):218–25.
63. Tokuda F, Sando Y, Matsui H, Koike H, Yokoyama T. Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med.* 2008;47(21):1843–9.

64. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest J.* 2000;118(3):580–6.
65. Çuhadaroğlu Ç, Utkusavaş A, Öztürk L, Salman S, Ece T. Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea. *Lung.* 2009;187(2):75–81.
66. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):119–27.
67. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension.* 2003;42(6):1067–74.
68. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive Sleep Apnea and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Decade-Long Historical Cohort Study. *PLoS Med.* 2014 Feb 4;11(2):e1001599.
69. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Jama.* 2000;283(14):1829–36.
70. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Bmj.* 2000;320(7233):479–82.
71. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811–7.
72. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2007;50(2):417–23.
73. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña J-J, Martínez TG, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J.* 2007;29(5):951–7.
74. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *Jama.* 2012;307(20):2169–76.
75. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, 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.
76. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2009;15(4):279–85.
77. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):361–6.

78. Nakashima H, Katayama T, Takagi C, Amenomori K, Ishizaki M, Honda Y, et al. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2317–22.
79. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su M-C, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1598–605.
80. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1233–41.
81. Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *CHEST J*. 2008;133(3):690–6.
82. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol*. 2004;3(6):333–42.
83. Turkington PM, Elliott MW. Sleep disordered breathing following stroke. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2004;61(3):157–61.
84. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl KP. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing correlation with obstructive hypopneas. *Stroke*. 1998;29(1):87–93.
85. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1447–51.
86. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*. 2006;37(9):2317–21.
87. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034–41.
88. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2008 Feb 11;168(3):297–301.
89. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):36–41.
90. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1797–804.

91. 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.
92. Becker HF, Koehler U, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax.* 1998;53(suppl 3):S29–32.
93. Garrigue S, Pépin J-L, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clémenty J, 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.
94. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, 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.
95. Hersi AS. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Ann Thorac Med.* 2010;5(1):10–7.
96. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):565–71.
97. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107(20):2589–94.
98. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, et al. Safety and Efficacy of Pulmonary Vein Antral Isolation in Patients With Obstructive Sleep Apnea The Impact of Continuous Positive Airway Pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(5):445–51.
99. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):47–51.
100. Mehra R, Stone KL, Varosy PD, Hoffman AR, Marcus GM, Blackwell T, et al. Nocturnal arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS sleep) study. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1147–55.
101. 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.
102. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(7):610–6.
103. 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.

104. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S, Tsunemoto H, Kamikozawa M, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels*. 2010 Jan 21;25(1):63–9.
105. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *CHEST J*. 1996;109(3):659–63.
106. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Löth S, Johansson \AA, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J*. 1999;14(1):179–84.
107. Konecny T, Kuniyoshi FHS, Orban M, Pressman GS, Kara T, Gami A, et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(9):742–3.
108. Gami AS, Svatikova A, Wolk R, Olson EJ, Duenwald CJ, Jaffe AS, et al. Cardiac troponin T in obstructive sleep apnea. *CHEST J*. 2004;125(6):2097–100.
109. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *CHEST J*. 2008;133(4):927–33.
110. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14(2):131–6.
111. Milleron O, Pillière R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J*. 2004;25(9):728–34.
112. Garcia-Rio F, Alonso-Fernández A, Armada E, Mediano O, Lores V, Rojo B, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1328–35.