

Artigo original

Complicações e conseqüências da apnéia obstrutiva do sono.

Complications and consequences of obstructive sleep apnea.

Ricardo Luiz de Menezes Duarte¹, Raphael Zenatti Monteiro da Silva², Flavio José Magalhães da Silveira³.

RESUMO

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono é uma doença complexa, a qual comumente se interage com outras condições, como: doença cardiovascular, doença cérebro-vascular e disfunção erétil.

Existe uma associação independente entre apnéia do sono e hipertensão sistêmica. Essa doença tem sido fortemente associada com vários distúrbios cardiovasculares. A apnéia do sono é também associada com hipertensão pulmonar, efeitos neurocognitivos, diminuição da qualidade de vida e acidentes automobilísticos e cefaléia ao acordar. A prevalência de síndrome metabólica é maior em pacientes com apnéia do sono do que em obesos sem apnéia do sono.

O tratamento de primeira-linha para apnéia do sono moderada a severa é a pressão positiva contínua nas vias aéreas. O seu uso correto reduz a gravidade de várias complicações da apnéia do sono.

Descritores: apnéia obstrutiva do sono, complicações, conseqüências.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome is a complex disease, which frequently links and interacts with other conditions, such as cardiovascular disease, cerebrovascular disease, and erectile dysfunction.

There is an independent association between sleep apnea and systemic hypertension. This disease has been strongly associated with several cardiovascular disorders. Sleep apnea is also associated with pulmonary hypertension, neurocognitive effects, depressed quality of life, and motor vehicle accidents. Prevalence of the metabolic syndrome is higher in patients with sleep apnea than in obese subjects without OSA.

The first-line treatment of moderate to severe OSAS is continuous positive airway pressure. The correct use of continuous positive airway pressure reduces the severity of the several sleep apnea complications.

Keywords: obstructive sleep apnea, complications, consequences.

1. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor convidado da cadeira Cardiopulmonar da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Diretor Técnico do SLEEP - Laboratório de Estudo dos Distúrbios do Sono. Responsável pela Comissão de Patologias Respiratórias Relacionadas ao Sono da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ).

2. Professor de Clínica Médica da Universidade Estácio de Sá. Pneumologista do Hospital Federal do Andaraí. Médico colaborador do SLEEP - Laboratório de Estudo dos Distúrbios do Sono.

3. Diretor Médico do SLEEP - Laboratório de Estudo dos Distúrbios do Sono. Local de realização: SLEEP - Laboratório de Estudo dos Distúrbios do Sono - Centro Médico BarraShopping - Rio de Janeiro. Não há conflito de interesse e nem fonte de financiamento.

INTRODUÇÃO

A síndrome de apnéia obstrutiva do sono (SAOS) consiste numa condição clínica que está associada a algumas conseqüências importantes (Quadro 1) que influenciam na morbi-mortalidade deste distúrbio: 1) fragmentação do sono com sonolência diurna excessiva (SDE), a qual está associada a acidentes automobilísticos e de trabalho, 2) o aumento da freqüência da SAOS pelo aumento na prevalência de obesidade e de síndrome metabólica e 3) a associação de SAOS com doença cardiovascular.¹

Quadro 1 - Principais co-morbidades e associações relacionadas à SAOS

Sonolência diurna excessiva
Acidentes (trânsito, domiciliar e no trabalho)
Síndrome metabólica
Hiperglicemia/resistência à insulina
Dislipidemia
Aumento sérico de leptina
Hipertensão arterial sistêmica
Fibrilação atrial
Infarto agudo do miocárdio/isquemia miocárdica
Hipertensão arterial pulmonar
Aterosclerose
Disfunção erétil
Inflamação sistêmica (aumento da PCR, IL-6 e TNF-alfa)
Ativação plaquetária e aumento do fibrinogênio
Fibrose pulmonar idiopática
Manifestações oftalmológicas

Legenda: SAOS = síndrome da apnéia obstrutiva do sono, PCR = proteína C reativa, IL-6 = interleucina 6, TNF-alfa = fator de necrose tumoral-alfa

Associação com síndrome metabólica:

As características fundamentais da síndrome metabólica², um fator de risco muito importante para doença cardiovascular, são: aumento da circunferência do quadril, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperglicemia, dislipidemia. A definição de síndrome metabólica necessita de pelo menos 3 dos seguintes fatores: obesidade central (circunferência da cintura ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres); triglicérides ≥ 150 mg/dL; HDL-colesterol < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres; pressão arterial sistêmica $\geq 130 \times 85$ mmHg; e glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL. Outros fatores incluem: microalbuminúria, inflamação sistêmica, ativação simpática e disfunção endotelial. Essas alterações acontecem, com muita freqüência, em pacientes com SAOS. A resistência à insulina, um componente fundamental da síndrome metabólica, está associada com a gravidade da SAOS.¹⁻⁴

Existe uma associação entre a intolerância à glicose e resistência à insulina com o índice de apnéia-hipopnéia (IAH); além disso, a intolerância à glicose

está associada à gravidade da dessaturação noturna. Os pacientes com SAOS têm alta prevalência de diabetes mellitus, independente do índice de massa corporal (IMC). Alguns autores relatam que o tratamento da SAOS está associado à melhora do metabolismo de glicose, sugerindo que SAOS possa ser um fator independente para a intolerância à glicose e, eventualmente, diabetes mellitus.^{3,4} A resistência à insulina pode promover, de forma adicional, alterações no endotélio, com menor liberação de óxido nítrico (potente vasodilatador) e maior liberação de endotelina-1 (potente vasoconstritor), aumentando, assim, o tônus vascular.¹⁻⁴

A leptina é produzida pelos adipócitos e seus níveis estão aumentados em indivíduos obesos. Uma vez que a leptina suprime o apetite e promove perda de peso, altos níveis de leptina na obesidade sugerem que indivíduos obesos são resistentes ao efeito da leptina. Os pacientes com SAOS têm níveis significativamente mais altos de leptina que indivíduos que não possuem SAOS, independentemente do IMC, sugerindo que a SAOS possa potencializar a resistência à leptina.⁵

Associação com HAS, disfunção erétil e arritmias:

A associação de SAOS com HAS já foi estabelecida tanto em estudos com modelos animais⁶ como em estudos randomizados e controlados em humanos,^{7,8} mostrando diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica com o início do tratamento da SAOS com pressão positiva contínua na via aérea (CPAP). A associação entre SAOS e HAS tem sido primariamente atribuída ao aumento do tônus simpático, porém outros mecanismos como hiperaldosteronismo primário e fatores genéticos podem também ser implicados. Em indivíduos com HAS resistente, a prevalência de SAOS pode atingir 85%. Os indivíduos com diagnóstico de SAOS comumente não apresentam o descenso noturno da pressão arterial sistêmica e são considerados, desta forma, como *non-dippers*. Em pacientes cardiopatas, apesar de a associação com SAOS ser freqüente, este distúrbio comumente é sub-diagnosticado, possivelmente, apesar de o motivo ainda não ser completamente elucidado, porque estes indivíduos têm menos SDE, do que indivíduos com SAOS e não-cardiopatas.^{1,7,8}

Os pacientes com SAOS têm, com alguma freqüência, disfunção erétil. 20% dos pacientes com disfunção erétil têm SAOS e 33% dos indivíduos com SAOS apresentam disfunção erétil e/ou diminuição da libido. Os mecanismos possíveis pelos quais a SAOS predispõe à disfunção erétil são: alteração no controle vascular autonômico, disfunção endotelial e fragmentação do sono.^{1,9,10}

Vários estudos têm sugerido uma associação entre fibrilação atrial e SAOS; e a prevalência de fibrilação atrial parece ser bem maior, nestes indivíduos, do que na população geral.¹¹ Acredita-se que a dessaturação

noturna esteja associada com a maior prevalência de fibrilação atrial entre indivíduos com SAOS, independentemente do IMC, porém se a SAOS é causa de fibrilação atrial, isto ainda é duvidoso. Além da fibrilação atrial, outras arritmias também podem ser observadas em pacientes com SAOS: bradiarritmias e arritmias ventriculares (que variam desde contrações ventriculares prematuras e benignas até taquicardia ventricular fatal). A prevalência e a complexidade das diversas arritmias aumentam linearmente com a gravidade da SAOS e da hipoxemia.¹

Associação com doença cérebro-vascular e coronariana:

A relação entre SAOS e acidente vascular encefálico (AVE) é ainda controversa, apesar de diversos mecanismos atuarem sugerindo esta associação. As respostas (mecânica e pressórica), que surgem em decorrência da SAOS, podem aumentar a pressão intracraniana e reduzir a pressão de perfusão cerebral. A vasodilatação cerebral, em resposta à hipoxemia e à hipercapnia, pode contribuir para o aumento do volume de sangue intra-craniano, reduzindo o fluxo tissular cerebral e predispondo à isquemia cerebral. O espessamento da parede carotídea (túnicas íntima e média) pode aumentar a frequência de AVE nos pacientes com SAOS. A presença de fibrilação atrial (oculta ou paroxística) pode aumentar o risco de trombose intra-cardíaca e de AVE.^{12,13} Um estudo, de desenho longitudinal, registrou que a associação entre SAOS e AVE permanece, mesmo após ajuste para outros possíveis fatores confundidores.¹⁴

As diversas evidências apontam para uma nítida associação entre SAOS e isquemia cardíaca/infarto agudo do miocárdio (IAM). As alterações no segmento ST, que são consistentes com isquemia miocárdica, surgem durante o período noturno, em pacientes com SAOS mesmo sem doença arterial coronariana clinicamente significativa.¹⁵ A presença de SAOS pode contribuir para a angina noturna; além disso, a depressão do segmento ST que ocorre durante o sono parece estar relacionada com a gravidade da dessaturação noturna.¹⁶ O tratamento com o CPAP, contudo, pode atenuar a depressão noturna do segmento ST. Outros dados confirmam a alta probabilidade de eventos cardiovasculares em pacientes com SAOS.¹⁷ Um estudo, com acompanhamento médio de 10 anos, englobou 264 homens saudáveis, 377 roncoadores primários, 403 indivíduos com SAOS leve a moderada (não-tratada), 235 indivíduos com SAOS severa (não-tratada) e 372 pacientes que foram tratados com o CPAP. O desfecho final do estudo foi evento cardiovascular (fatal e não-fatal). A chance de evento fatal foi de: *odds ratio* (OR) = 2,9 (intervalo de confiança a 95% [IC 95%] = 1,2-7,5), enquanto a de evento cardiovascular não-fatal foi de: OR = 3,2 (IC 95% = 1,1-7,5). Essa chance foi calculada em indivi-

duos com SAOS severa não-tratada em relação a indivíduos saudáveis. Além disso, o risco de eventos em pacientes com SAOS tratada foi similar a observada em indivíduos roncoadores e aqueles com SAOS leve.¹⁸

Associação com insuficiência cardíaca, disfunção autonômica e marcadores inflamatórios:

Embora a apnéia central do sono esteja mais comumente relacionada à insuficiência cardíaca congestiva (ICC), o aumento da prevalência de obesidade tem propiciado que SAOS seja um fator comum em indivíduos com ICC. Porém, o papel da SAOS no desenvolvimento da ICC, ainda permanece indefinido. Há vários mecanismos que podem explicar porque a SAOS leva ao desenvolvimento e a progressão da ICC: HAS, disfunção diastólica ventricular esquerda e arritmias (fibrilação atrial).¹ Estudos randomizados em pacientes com ICC e com tratamento com CPAP mostram que este tratamento é capaz de melhorar a fração de ejeção nestes indivíduos.^{19,20}

A disfunção autonômica é também associada com SAOS e pode ser manifestada por diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, diminuição da sensibilidade do baro-reflexo, aumento da frequência cardíaca basal e hipotensão ortostática. Porém, até o momento, não está definido se síncope está associada com SAOS.^{1,15-17}

Os indivíduos com SAOS comumente se manifestam com achados laboratoriais de inflamação sistêmica. A hipoxemia e a fragmentação do sono parecem ser os fatores responsáveis pela inflamação nestes pacientes, ocasionando aumento de marcadores inflamatórios, como interleucina-6, proteína C reativa, fator de necrose tumoral-alfa.^{1,21}

A SAOS também está associada a potenciais marcadores de risco de trombose, como: ativação plaquetária e aumento do fibrinogênio. Contudo, estudos adicionais devem ser realizados com o objetivo de definir o papel dos mecanismos hemostáticos e para confirmar um possível estado de hipercoagulabilidade na SAOS.^{22,23}

Associação com hipertensão pulmonar, com risco de acidentes, fibrose pulmonar, manifestações oculares e aterosclerose:

Os indivíduos com SAOS também podem ter associação com hipertensão arterial pulmonar (HAP). Em um estudo com 220 pacientes consecutivos com SAOS e um IAH > 20/h, HAP (média de pressão arterial > 20 mmHg) foi encontrada em 17% dos pacientes. Contudo, esta HAP foi preponderantemente leve (somente 2 de 37 pacientes tiveram pressão de artéria pulmonar > 35 mmHg).²⁴ A vasoconstrição hipóxica com conseqüente remodelamento vascular é o mecanismo primário para o desenvolvimento da HAP associada à SAOS. Estudos objetivos do sono devem ser realizados em pacientes com HAP e, em pacientes

com SAOS e HAP, o tratamento com CPAP é capaz de reduzir a pressão de artéria pulmonar.²⁵

Outra complicação muito importante em pacientes com SAOS é o aumento de frequência de acidentes automobilísticos. Em um estudo²⁶ com 4002 motoristas que foram entrevistados, 145 (3,6%) eram habitualmente sonolentos enquanto dirigiam. Os indivíduos que relatavam ser habitualmente sonolentos registraram uma frequência aumentada de acidentes automobilísticos em relação aos indivíduos controles (OR = 13,3 e IC 95% = 4,1-43). Outro estudo encontrou também resultados semelhantes: 2 a 3% dos motoristas eram habitualmente sonolentos enquanto dirigiam.²⁷

Outra associação possível é entre SAOS e fibrose pulmonar idiopática (FPI). Um estudo com 50 pacientes com FPI e submetidos à PSG encontrou 88% de prevalência de SAOS (diagnóstico com IAH > 5/h), sendo 10 indivíduos com SAOS leve e 34 indivíduos com SAOS moderada-severa. Nestes indivíduos, a especificidade da Escala de Sonolência de Epworth como preditor de SAOS foi baixa (15%) e o IMC não se correlacionou com o IAH.²⁸

Uma vez que a SAOS pode produzir diversas consequências vasculares, os pacientes com este distúrbio podem apresentar, com alguma frequência, manifestações oftalmológicas, como por exemplo: glaucoma primário de ângulo aberto, glaucoma de pressão normal, neuropatia óptica isquêmica anterior, papiledema, além de complicações oculares relacionadas ao tratamento com o CPAP (ex. conjuntivite).²⁹

Um tema muito estudado atualmente e que pode estar no centro das complicações metabólicas e cardiovasculares é a associação de SAOS com a aterosclerose. Através de um estudo realizado no Brasil, 81 pacientes consecutivos com síndrome metabólica foram submetidos, além da PSG, à avaliação do espessamento da carótida, velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral e diâmetro carotídeo. Destes, 63% tiveram diagnóstico de SAOS. Foi encontrado que SAOS foi muito comum em pacientes com síndrome metabólica e que nestes, houve maior frequência de aterosclerose. O grande problema da aterosclerose é que a mesma pode estar associada com outros fatores de risco adicionais como HAS e síndrome metabólica.³⁰

REFERÊNCIAS:

1. Lopez-Jimenez F, Kuniyoshi FHS, Gami A, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea. Implications for cardiac and vascular disease. *Chest*. 2008; 133(3):793-804.
2. 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.
3. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(5):670-6.
4. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2005; 165(4):447-52.
5. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 279(1):H234-7.
6. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest*. 1997; 99(1):106-9.
7. Robinson GV, Stradling JR, Davies RJ. Sleep 6: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax*. 2004; 59(12):1089-94.
8. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an important risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2000; 18:679-85.
9. Hirshkowitz M, Karacan I, Arcasoy MO, Acik G, Narter EM, Williams RL. Prevalence of sleep apnea in men with erectile dysfunction. *Urology*. 1990; 36(3):232-4.
10. Zias N, Bezwada V, Gilman S, Chroneou A. Obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: still a neglected risk factor? *Sleep Breath*. 2009; 13(1):3-10.
11. 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.
12. Franklin KA. Cerebral haemodynamics in obstructive sleep apnoea and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med Rev*. 2002; 6(6):429-41.
13. Altin R, Ozdemir H, Mahmutyazicioglu K, Kart L, Uzun L, Ozer T, et al. Evaluation of carotid artery wall thickness with high-resolution sonography in obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2005; 33(2):80-6.
14. 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.
15. Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Ortuño F, Martínez I, 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.
16. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive airway pressure treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(6):1744-9.
17. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczki H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(2):159-62.
18. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. 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.
19. 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
20. 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.
 21. 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. *Respiration*. 2004; 71(1):24-9.
 22. von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest*. 2007; 131(3):733-9.
 23. von Känel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest*. 2003; 124(5):1956-67.
 24. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest*. 1996; 109(2):380-6.
 25. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(2):152-8.
 26. Masa JF, Rubio M, Findley LJ. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(4 Pt 1):1407-12.
 27. McCartt AT, Ribner SA, Pack AI, Hammer MC. The scope and nature of the drowsy driving problem in New York State. *Accid Anal Prev*. 1996; 28(4):511-7.
 28. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009; 136(3):772-8.
 29. Waller EA, Bendel RE, Kaplan J. Sleep disorders and the eye. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(11):1251-61.
 - ***30. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010; 208(2):490-5.
Estudo nacional evidenciando, através de regressão linear múltipla, a associação de SAOS e aterosclerose em pacientes com síndrome metabólica.