

**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**

**Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono  
e  
Risco Cardiovascular**



**Faculdade de Ciências da Saúde  
Mestrado Integrado em Medicina**

**Nuno Manuel Monteiro Domingues**

**Covilhã - Maio 2009**



**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**

**Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono  
e  
Risco Cardiovascular**



**Faculdade de Ciências da Saúde**

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Medicina**

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Nuno Manuel Monteiro Domingues**

**Orientadora: Dr.ª Maria de Jesus Beirão Valente**

**Co-orientadora: Professora Doutora Maria Cristina de Brito Eusébio Bárbara Prista Caetano**

**Covilhã - Maio 2009**

## ***AGRADECIMENTOS***

Este trabalho só foi possível com o apoio de algumas pessoas. Estou especialmente reconhecido à Dr.<sup>a</sup> Maria de Jesus Beirão Valente, enquanto minha orientadora, que sempre foi inextinguível no acompanhamento que me prestou ao longo deste período de estudo. Estou igualmente grato à Professora Doutora Cristina Bárbara, que me prestou uma orientação incondicional, e que desde o primeiro momento me ofereceu a sua total disponibilidade.

Por último a minha palavra de gratidão pela colaboração e disponibilidade de alguns familiares, amigos e colegas que para além do seu incentivo na prossecução da minha realização profissional emitiram o seu parecer e críticas sobre o conteúdo ou forma deste estudo sempre que as ideias se lhes afiguraram menos claras ou possíveis de melhoria.

## **RESUMO**

A doença cardiovascular é uma das principais causas de mortalidade no mundo. Vários aspectos contribuem para a génese da aterosclerose e suas complicações clínicas como: tabagismo, níveis elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade, baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade, diabetes, hipertensão arterial, história familiar, obesidade, sedentarismo e ingestão de álcool. Além desses factores tem sido observado recentemente um aumento da taxa de mortalidade cardiovascular em doentes com Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono.

Existe uma evidência entre a Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e as doenças cardiovasculares, nomeadamente hipertensão arterial, doença cardíaca isquémica, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular e morte súbita cardíaca.

A patogénese da doença cardiovascular na Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono não está completamente esclarecida, mas provavelmente existe uma multiplicidade de factores, envolvendo uma série de mecanismos diversos, incluindo a hiperactividade do sistema nervoso simpático, a activação das vias inflamatórias, a disfunção endotelial, as alterações da coagulação, a disfunção metabólica e por fim a resistência à insulina e a alteração do metabolismo lipídico.

Estudos efectuados em grande escala, definiram a população de doentes com Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono, sendo necessário um controlo adequado para evitar factores confundidores. Tais estudos têm por objectivo avaliar as interacções entre os diferentes mecanismos básicos que actuam na Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e na doença cardiovascular, e as interacções com outros distúrbios, tais como a obesidade, a diabetes e a dislipidémia.

Neste trabalho foi analisada a relação entre a Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e o risco cardiovascular, bem como o impacto da terapêutica, com pressão positiva contínua na

via aérea, na redução do risco cardiovascular.

Concluiu-se que indivíduos com esta síndrome apresentam maior risco de desenvolver doença cardiovascular e que a terapêutica com pressão positiva contínua na via aérea poderá vir a reduzir este risco.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de apneia obstrutiva do sono, doença cardiovascular, hipoxia intermitente, mecanismos, obesidade.

## ***ABSTRACT***

Cardiovascular disease is a major cause of mortality worldwide. Several aspects contribute to the genesis of atherosclerosis and its clinical complications such as smoking, high low-density lipoprotein cholesterol, low high-density lipoprotein cholesterol, diabetes, systemic arterial hypertension, family history, obesity, sedentary lifestyle and intake of alcohol. Besides these factors we have recently observed an increased rate of cardiovascular mortality in patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome.

There is growing evidence of Obstructive Sleep Apnoea Syndrome determining cardiovascular diseases, including hypertension, ischaemic heart disease, stroke, heart failure, atrial fibrillation and cardiac sudden death.

The pathogenesis of cardiovascular disease in this syndrome is not completely understood, but likely to be multifactorial, involving a diverse range of different mechanisms including sympathetic nervous system overactivity, activation of inflammatory pathways, endothelial dysfunction, abnormal coagulation, metabolic dysregulation, insulin resistance and disordered lipid metabolism.

Large scale studies have defined a population of patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, and controlling is needed to avoid confounding factors. Such studies aim to assess the interactions between different basic mechanisms operating in this syndrome and in cardiovascular disease, as well as interactions with other disorders such as obesity, diabetes and dyslipidaemia.

This study examined the relationship between Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and cardiovascular risk, as well as the impact of therapy with continuous positive airway pressure, in reducing cardiovascular risk.

It is shown that individuals with this syndrome have a higher risk of developing cardiovascular disease and treatment with continuous positive airway pressure may reduce

this risk.

**KEYWORDS:** Obstructive sleep apnoea syndrome, cardiovascular disease, intermittent hypoxia, mechanisms, obesity.

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>ii</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>Lista de Tabelas</b> .....	<b>ix</b>
<b>Lista de Figuras</b> .....	<b>ix</b>
<b>Lista de Siglas</b> .....	<b>x</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>5</b>
2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	5
2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	5
<b>3. SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO</b> .....	<b>6</b>
3.1 DEFINIÇÃO .....	6
3.2 CONSEQUÊNCIAS .....	9
<b>4. EPIDEMIOLOGIA</b> .....	<b>10</b>
<b>5. EFEITOS CARDIOVASCULARES DO SONO NORMAL</b> .....	<b>11</b>
<b>6. EFEITOS CARDIOVASCULARES DA SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO</b> .....	<b>14</b>
6.1 EFEITOS FISIOLÓGICOS AGUDOS .....	14
6.2 EFEITOS FISIOLÓGICOS CRÔNICOS .....	14
<b>7. A SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO AUMENTARÁ O RISCO CARDIOVASCULAR?</b> .....	<b>15</b>
7.1 MORBILIDADE E MORTALIDADE CARDIOVASCULAR .....	15
7.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL .....	19
7.3 DOENÇA CORONÁRIA .....	23
7.4 DOENÇA CEREBRO VASCULAR .....	25

7.5 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	28
7.6 ARRITMIAS.....	32
<b>8. SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO, RISCO CARDIOVASCULAR E SÍNDROME METABÓLICA.....</b>	<b>37</b>
8.1 RESISTÊNCIA À INSULINA.....	40
8.2 DIABETES TIPO 2.....	41
8.3 METABOLISMO LIPÍDICO E ESTEATOSE HEPÁTICA.....	42
<b>9. MECANISMOS BÁSICOS DE DOENÇA CARDIOVASCULAR NA SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO .....</b>	<b>44</b>
9.1 HIPERACTIVIDADE DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO.....	44
9.2 INFLAMAÇÃO .....	45
9.3 <i>STRESS</i> OXIDATIVO .....	47
9.4 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL .....	47
9.5 ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO DO SANGUE .....	48
9.6 DISFUNÇÃO METABÓLICA.....	49
9.6.1 INTOLERÂNCIA À GLICOSE.....	49
9.6.2 VIA DA LEPTINA.....	50
<b>10. CONCLUSÃO.....</b>	<b>52</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>55</b>

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – Resposta cardiovascular fisiológica ao sono nREM

## **Lista de Figuras**

Figura 1 – Episódios recorrentes de cessação (apneias) ou diminuição (hipopneias) do fluxo aéreo, provocados pelo colapso inspiratório da via aérea superior durante o sono.

Figura 2 – Efeitos fisiopatológicos da apneia obstrutiva sobre o sistema cardiovascular.

Figura 3 – Mecanismos pelos quais a privação do sono pode resultar no aumento do peso, alteração do metabolismo da glicose e diabetes tipo 2.

## Lista de Siglas

AIT – Acidente Isquémico Transitório

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CPAP – *Continuous Positive Airway Pressure* – Pressão Positiva Contínua na Via Aérea

ECG – Electrocardiograma

HDLc – Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade

HTA – Hipertensão Arterial

HVE – Hipertrofia Ventricular Esquerda

IAH – Índice Apneia/Hipopneia

IDR – Índice de Distúrbio Respiratório

IL – Interleucina

IMC – Índice de Massa Corporal

NO – Óxido Nítrico

nREM – *Non Rapid Eyes Movement* – Não Movimentos Rápidos dos Olhos

PaCO<sub>2</sub> – Pressão Arterial de Dióxido de Carbono

PaO<sub>2</sub> – Pressão Arterial de Oxigénio

PCR – Proteína C Reactiva

REM – *Rapid Eyes Movement* – Movimentos Rápidos dos Olhos

SAOS – Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

SaO<sub>2</sub> – Saturação Arterial de O<sub>2</sub>

SRVAS – Síndrome de Resistência das Vias Aéreas Superiores

TNF- $\alpha$  – Factor de Necrose Tumoral  $\alpha$

## **1. INTRODUÇÃO**

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma condição clínica comum caracterizada por episódios repetidos de obstrução da via aérea superior durante o sono, associados a aumento do esforço respiratório, dessaturação de oxigénio intermitente e fragmentação do sono, com activação do sistema nervoso autónomo [1,2,3]. Os principais sintomas da SAOS são pausas respiratórias nocturnas interrompidas por ressonar ruidoso intermitente e excessiva sonolência diurna. A definição das perturbações respiratórias relacionadas com o sono tem sido clarificada em anos recentes, particularmente os eventos de apneia, hipopneia e despertares relacionados com o esforço respiratório [3-5]. O conhecimento actual sobre a história natural da doença ainda é restrito [6], mas as consequências a longo prazo da SAOS parecem pertinentes. A SAOS não tratada aumenta o risco de acidentes de viação [7], piora a qualidade de vida [8] e o humor [9,10].

Os efeitos cardiovasculares associados à SAOS têm vindo a ser descritos desde há longa data. A hipoxia nocturna repetida está associada à activação de uma série de mecanismos neuronais, humorais, inflamatórios e trombóticos, que têm sido implicados na patogénese das complicações cardiovasculares [11]. Assim, o principal risco para a saúde em doentes com SAOS, é a forte associação com riscos cardiovasculares, isto é: hipertensão arterial (HTA), arritmias, doença coronária, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC), enfarte do miocárdio e morte súbita nocturna [12]. A sua associação à HTA tem sido a mais estudada e constitui um factor de risco independente para a sua génese [1,13]. A hiperactividade simpática desencadeada pela SAOS é, provavelmente, um dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de HTA, que persiste durante o dia [14].

A associação destas duas patologias justificou a inclusão da SAOS como causa de HTA secundária [15]. A relação causal entre a SAOS e outras patologias cardiovasculares torna-se mais difícil de estabelecer, devido à existência de múltiplos factores confundidores. No

entanto, recentemente foi demonstrado que a terapêutica com pressão positiva contínua na via aérea (*Continuous Positive Airway Pressure – CPAP*) em doentes com SAOS reduziu o risco de doença cardiovascular fatal e não fatal [16]. Assim, a importância da SAOS como um factor de risco cardiovascular potencialmente tratável deve ser realçada. As relações entre a SAOS e a constelação de factores que constituem a síndrome metabólica têm também vindo a ser demonstradas e são reveladoras de uma grande complexidade de alterações fisiopatológicas [17]. Em Portugal existem poucos dados sobre a epidemiologia da SAOS e complicações cardiovasculares.

Na perspectiva de saúde pública, têm sido feitos grandes investimentos com estudos clínicos e epidemiológicos sobre a SAOS, uma vez que o tratamento com CPAP reduz não só custos assistenciais a nível da doença cardiovascular que lhe está associada [18-20], mas também acidentes rodoviários [21,22] prévios ao diagnóstico. Além disso, a gestão precoce da SAOS reduz a sua gravidade [23].

O doente típico com SAOS é do sexo masculino, de meia-idade e obeso. A obesidade afecta a função respiratória e pode provocar o colapso das vias aéreas superiores durante o sono [24]; além disso, a frequência de episódios respiratórios durante o sono aumenta com o peso corporal [25]. Nos Estados Unidos da América (EUA), 40% dos casos de perturbações respiratórias relacionadas com o sono em adultos estão relacionados com a obesidade [26]; estes valores não são claros quando referidos a populações fora dos EUA. Por exemplo, a relação entre a obesidade e o índice apneia/hipopneia (IAH) é mais fraca nos asiáticos do que nos indivíduos caucasianos, sugerindo que factores raciais podem afectar a prevalência da SAOS devido à estrutura craniofacial [27,28]. Na Europa, a prevalência de obesidade é menor do que nos EUA, com uma maior proporção de doentes com SAOS relativamente magros referindo sono clínico. Em resumo, enquanto a associação da SAOS à obesidade é indiscutível, as suas consequências sobre a saúde em doentes não obesos, ainda permanece

por definir.

A obesidade além de diminuir a função pulmonar aumenta o risco cardiovascular, tornando difícil de avaliar o papel independente da SAOS sobre morbidade e mortalidade cardiovascular. Alguns autores referem que a SAOS deveria ser considerada uma manifestação da síndrome metabólica (isto é: um conjunto de factores de risco cardiovascular) em vez de uma "doença local" que afecta principalmente as vias aéreas superiores [29].

Dada a frequente associação da SAOS a outros factores de risco *major*, a melhor abordagem deveria ser prioritariamente dirigida não só às perturbações respiratórias relacionadas com o sono, mas também aos problemas metabólicos, inflamatórios e cardiovasculares dos doentes com SAOS. A investigação europeia tem contribuído para a qualidade da investigação sobre perturbações respiratórias relacionadas com o sono desde a década de 1960, contudo, ainda assim os investimentos em SAOS na União Europeia têm sido muito decepcionantes [1]. As diferenças de estilo de vida e a prevalência de obesidade entre Europa e América do Norte [30] ditam a necessidade de desenvolver programas de investigação voltados para os cidadãos europeus.

Um esforço conjunto da Comunidade Científica Europeia em lidar com a medicina do sono resultou na proposta de uma acção sobre SAOS, através da cooperação europeia mediante um programa de investigação científico e tecnológico denominado acção COST. O primeiro objectivo, desenvolvido em conjunto com a *European Respiratory Society*, foi definir estratégias relevantes para a investigação da SAOS na Europa. Foram estabelecidas ligações com outras sociedades científicas focalizadas no sono, doença cardiovascular e HTA, incentivando a discussão multidisciplinar na investigação da SAOS, tendo por objectivo providenciar uma prevenção efectiva e seu tratamento, bem como as suas consequências. A Acção B26 do programa COST, iniciada em Maio de 2005 [31] promove a integração da investigação europeia na SAOS para compreender melhor: 1) a genética e os mecanismos

biológicos celulares pelos quais a hipoxia intermitente é prejudicial para a saúde cardiovascular; e 2) os mecanismos responsáveis pela alta variabilidade dos níveis de sonolência diurna excessiva em doentes com SAOS. A acção está ainda dirigida para questões epidemiológicas e genéticas relativas à população europeia, no sentido de melhor identificar os doentes de alto risco cardiovascular, e como desenvolver alternativas para a terapia com CPAP [1].

Neste estudo de revisão da literatura pretendeu-se avaliar o quadro clínico epidemiológico da SAOS associada às patologias cardiovasculares; e quais os mecanismos patogénicos que afectam os indivíduos não tratados com SAOS.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Na realização do presente trabalho subordinado ao tema Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e Risco Cardiovascular, foi necessário proceder-se a uma exaustiva pesquisa bibliográfica, que decorreu no período compreendido entre os meses de Setembro e Dezembro de 2008. Assim, recorreu-se à consulta e análise de artigos que abordam o tema, procedendo-se ainda à pesquisa na internet, utilizando-se os motores de busca *Google*, *Google scholar*, *Pubmed* e *Medicine Open Access*, e utilizando como palavras-chave Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e Risco Cardiovascular (*Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Risk Cardiovascular*); Apneia Obstrutiva do Sono e Síndrome Metabólica (*Obstructive Sleep Apnoea and Metabolic Syndrome*); Pressão Positiva Contínua na Via Aérea e Apneia Obstrutiva do Sono (*Continuous Positive Airway Pressure and Obstructive Sleep Apnoea*); Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e Hipertensão Arterial (*Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Arterial Hypertension*); Apneia do Sono e Resistência à Insulina (*Sleep Apnoea and Insulin Resistance*); Apneia do Sono e Diabetes Tipo 2 (*Sleep Apnoea and Type 2 Diabetes*); Apneia do Sono e Obesidade (*Sleep Apnoea and Obesity*).

### 2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Incluíram-se na pesquisa os artigos redigidos nos idiomas de português e inglês, editados em revistas, jornais, artigos de revisão, meta-análises e estudos de investigação. Deu-se preferência aos artigos publicados nos últimos 10 anos, não excluindo contudo, os anteriores a esta data quando o seu conteúdo se afigurou pertinente.

### 2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Todos os *sites* cujo idioma não se encontra referido no ponto anterior, assim como artigos que após leitura não consideramos de interesse científico para o presente trabalho.

### 3. SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

#### 3.1 DEFINIÇÃO

A SAOS é uma condição clínica que se caracteriza por episódios recorrentes de cessação (apneias) ou diminuição (hipopneias) do fluxo aéreo, provocados pelo colapso inspiratório da via aérea superior durante o sono, com conseqüente hipoxia intermitente, diminuição da saturação arterial de oxigénio ( $SaO_2$ ) e fragmentação do sono, com activação do sistema nervoso autónomo (Figura 1) [1,2,3].

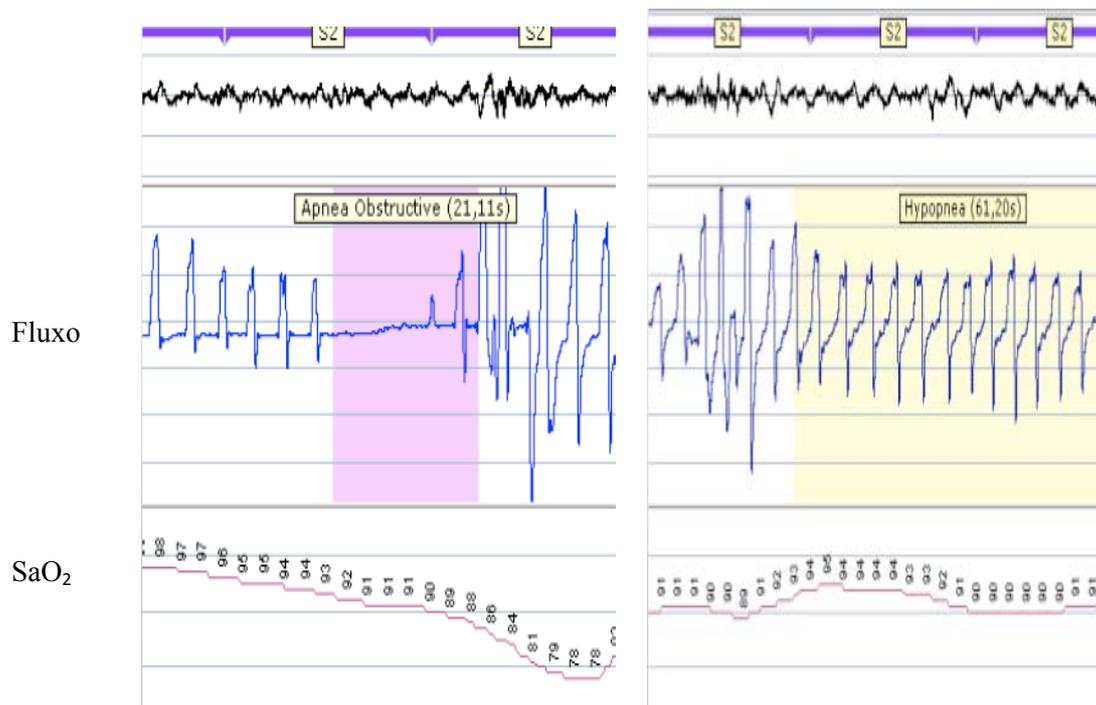


Figura 1 – Episódios recorrentes de cessação (apneias) ou diminuição (hipopneias) do fluxo aéreo, provocados pelo colapso inspiratório da via aérea superior durante o sono. Após as apneias e hipopneias constata-se dessaturação de O<sub>2</sub> [adaptado da referência 3].

A apneia define-se como a interrupção, durante o sono, do fluxo oro-nasal, por um período igual ou superior a 10 segundos [32]. As apneias podem ser classificadas como obstrutivas,

centrais ou mistas. Nas apneias obstrutivas, o fluxo aéreo é impedido pelo colapso das vias aéreas superiores, apesar dos esforços repetidos para restabelecer a respiração. Durante as apneias centrais, a ventilação cessa porque o sistema nervoso central é incapaz de activar o diafragma e outros músculos respiratórios. As apneias mistas começam com uma pausa do centro respiratório, seguida por aumento sucessivo do esforço respiratório contra uma via aérea obstruída [32].

A hipopneia resulta de uma obstrução incompleta da faringe, durante o sono, não sendo ainda a sua definição consensual e caracterizando-se por uma diminuição do fluxo oro-nasal, em pelo menos 50% ou 30 %, durante pelo menos 10 segundos, encontrando-se geralmente associada a uma diminuição da SaO<sub>2</sub> em pelo menos 3% ou 4% do valor em vigília e seguindo-se um despertar [3, 5, 33].

Também as hipopneias podem ser classificadas em obstrutivas, centrais ou mistas [32].

Recentemente tem sido descrita uma outra perturbação respiratória, denominada despertares relacionados com o esforço respiratório, que consiste na existência de um aumento do esforço respiratório, com duração igual ou superior a 10 segundos, finalizado com um microdespertar nocturno [5].

Na SAOS as perturbações respiratórias observadas são predominantemente apneias do tipo obstrutivo e/ou hipopneias. As apneias centrais e/ou mistas podem também ser observadas em doentes com SAOS, contudo, o número total destas é significativamente menor que o número total de apneias obstrutivas e/ou hipopneias [3].

A SAOS surge quando o número de apneias e/ou hipopneias e/ou despertares relacionados com o esforço respiratório é igual ou superior a 5 eventos respiratórios por hora de sono [5].

A presença e a gravidade da SAOS baseiam-se no número de episódios de apneia/hipopneia por hora de sono e de acordo com a maioria dos autores também com a gravidade das dessaturações de oxigénio.

Assim a classificação da SAOS de acordo com o IAH é a seguinte: ligeira IAH  $> 5$  e  $\leq 15$  eventos/hora; moderada IAH  $> 15$  e  $\leq 30$  eventos/hora e grave IAH  $> 30$  eventos/hora [5].

As apneias e as hipopneias ocorrem devido ao encerramento recorrente da via aérea superior durante o sono. Na maioria dos doentes existe uma anomalia estrutural e funcional da faringe.

De acordo com a definição recentemente actualizada pela *International Classification of Sleep Disorders* publicada pela *American Academy of Sleep Medicine* o diagnóstico da SAOS [3], pode ser efectuado sempre que ocorra um índice de distúrbio respiratório (IDR) igual ou superior a 15 eventos por hora, independentemente da ocorrência de sintomas, ou sempre que o IDR seja superior a 5 eventos obstrutivos por hora e esteja associado a qualquer dos seguintes sintomas [3]: 1) ataques de sono, sonolência diurna excessiva, sono não reparador, fadiga ou insónia; 2) despertar com uma sensação de asfixia; ou 3) roncopatia e/ou paragens respiratórias testemunhadas pelo companheiro/a [3].

Estes eventos podem ser indistintamente apneias, hipopneias ou despertares relacionados com o esforço respiratório [5].

A designação perturbação respiratória relacionada com o sono engloba um espectro alargado de condições clínicas que vão desde o ressonar, a síndrome de resistência das vias aéreas superiores (SRVAS) até à SAOS nos seus diversos estadios de gravidade [3].

A técnica de referência recomendada para o diagnóstico das perturbações respiratórias relacionadas com o sono é a polissonografia efectuada durante a noite, apesar de nos últimos anos se terem vindo a desenvolver métodos diagnósticos progressivamente mais simplificados que avaliam variáveis cardiorespiratórias (fluxo oronasal, oximetria e frequência cardíaca) durante a noite. Estes últimos exigem um nível mais baixo de apoio logístico do que a polissonografia e muitos podem ser realizados em ambiente domiciliar [1].

### 3.2 CONSEQUÊNCIAS

Os conhecimentos actuais acerca da história natural da SAOS ainda são limitados, contudo as consequências a longo prazo estão identificadas [1]. Sabe-se hoje que os doentes com SAOS referem frequentemente sonolência diurna excessiva ou sensação de que o sono não é reparador. Esse facto está directamente relacionado com a fragmentação do sono, a perda dos estadios mais profundos do sono nREM e a hipoxemia nocturna [32]. Outras sequelas da SAOS são a depressão, as alterações da personalidade e a diminuição das funções cognitivas, atenção, memória e aprendizagem [32, 34]. As principais complicações da SAOS são os acidentes de viação e o risco cardiovascular. Efectivamente os doentes com SAOS estão mais sujeitos aos acidentes de trânsito do que a população em geral, sabendo-se que a sua proporção tem uma razão directa com a gravidade da apneia [32]. Contudo, o maior risco para os doentes com SAOS é o cardiovascular [12]. Os episódios de hipoxia intermitente são considerados como os principais responsáveis pelas manifestações cardiovasculares da doença. A doença cardiovascular resultante da SAOS inclui a HTA, o enfarte do miocárdio, a insuficiência cardíaca esquerda, as arritmias e a hipertensão pulmonar, podendo culminar com a morte súbita [32]. De todas as manifestações cardiovasculares relacionadas com a SAOS a HTA é a mais documentada.

#### **4. EPIDEMIOLOGIA**

Estudos epidemiológicos mostram que a SAOS é uma doença muito prevalente na população em geral e afecta um valor igual ou superior a 4% nos homens e a 2% nas mulheres. Considerando apenas dados da polissonografia (excluindo os sintomas), a sua prevalência atinge 24% nos homens e 9% nas mulheres [35]. A SAOS pode ocorrer em qualquer faixa etária, situando-se o seu pico de incidência entre os 40 e 50 anos de idade [32]. Além do género, a obesidade, a raça oriental, as alterações estruturais das vias aéreas superiores, a ingestão abusiva de álcool e a história familiar são também factores de risco para a SAOS [35].

Particularmente na HTA, os estudos mostram uma prevalência de SAOS em 35% a 50% dos hipertensos, chegando a 70% em casos de HTA refractária [32, 36]. Por outro lado, cerca de 40% dos doentes hipertensos podem ter SAOS não diagnosticada [32].

Por outro lado a prevalência da SAOS em doentes coronários é de 30% [37], em portadores de fibrilhação auricular, a SAOS está presente em cerca de 50%; e na insuficiência cardíaca as estatísticas variam de 12% a 53%. Já em obesos, a prevalência de SAOS chega a 40%, enquanto que 70% dos doentes com SAOS possuem aumento de peso ou obesidade.

## 5. EFEITOS CARDIOVASCULARES DO SONO NORMAL

O sono é dividido em dois estádios, sono nREM, sigla que significa que durante este estádio não existem movimentos rápidos dos olhos e sono REM cuja designação significa movimentos rápidos dos olhos.

A transição de vigília para o sono nREM é acompanhada por importantes alterações na regulação respiratória e cardiovascular. Normalmente, existe uma súbita perda da vigília resultando numa ligeira, mas repentina diminuição na ventilação minuto e aumento da PaCO<sub>2</sub> [38]. Em seguida, existe uma redução progressiva na *drive* respiratória acompanhada por uma diminuição de ventilação minuto, um aumento no PaCO<sub>2</sub>, e uma diminuição da PaO<sub>2</sub> no estádio 1 a 4 do sono nREM [39]. Nos estádios mais profundos de sono nREM, a respiração está predominantemente sob controlo metabólico, o que resulta num padrão muito regular da respiração [39, 40]. O sono nREM está associado com maior actividade parassimpática, que reduz a frequência cardíaca, pressão arterial, débito cardíaco e resistência vascular sistémica, e aumenta a estabilidade eléctrica cardíaca. O sono REM, por outro lado, é um período de maior actividade simpática que pode aumentar a pressão arterial, frequência cardíaca, e arritmogénese. Quando entramos no estádio 1 do sono nREM pode desenvolver-se acentuada arritmia sinusal, especialmente em indivíduos mais jovens, mas a regulação autónoma é estável. Com o início do estádio 2, a explosão da actividade simpática pode acompanhar complexos K, com aumentos transitórios da frequência cardíaca e da pressão arterial. Os estádios 3 e 4 do sono nREM, também conhecidos como sono de ondas lentas, constituem o mais estável estádio restaurativo cardiovascular. Há uma progressiva diminuição da actividade muscular e simpática, bem como uma gradual diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial durante o sono de ondas lentas. Nos indivíduos saudáveis, ao longo das 24 horas, os níveis da frequência cardíaca e da pressão arterial atingem os seus valores mais baixos durante o sono de ondas lentas. São provavelmente as mudanças que ocorrem neste

estadio que resultam no fenómeno de *morning dipping*, no que se refere à redução da pressão arterial ao despertar, comparada à de um sono leve. O sono REM, por outro lado, é um estadio cardiovascular instável. A actividade simpática aumenta no início do sono REM, e a frequência cardíaca e a pressão arterial são marcadamente flutuantes durante esta fase. Não é raro ver breves pausas sinusais em indivíduos normais no início do sono REM [12].

Para além das mudanças neuroquímicas que ocorrem durante o sono, também entram em jogo factores mecânicos. O estar simplesmente deitado, aumenta o retorno venoso para o lado direito do coração, aumentando as pressões de enchimento cardíaco, e aumentando o tónus simpático. A posição de deitado pode também contribuir para o edema das vias aéreas superiores, aumentando a tendência para a obstrução destas. A tabela 1 resume as alterações cardiovasculares que ocorrem durante o sono nREM em indivíduos saudáveis [12].

Tabela 1 – Resposta cardiovascular fisiológica ao sono nREM [adaptado da referência 12].

Diminuição da actividade simpática
Diminuição da frequência cardíaca
Diminuição da pressão arterial ( <i>morning dipping</i> )
Diminuição da arritmogeneidade
Aumento do retorno venoso para o coração

Embora o sono nREM seja caracterizado por uma relativa estabilidade dos sistemas respiratório, cardiovascular e autónomo, ocorrem despertares espontâneos que interrompem intermitentemente este quadro relaxante [41], e que correspondem a períodos transitórios de aumento da ventilação. Durante a transição do sono nREM para o sono REM há de certa forma, alterações divergentes regulares da actividade respiratória e cardiovascular [39].

Em resumo, os adultos passam 85% do seu tempo total de sono em sono nREM, o sono é geralmente um tempo de relaxamento cardiovascular. No entanto, a SAOS interrompe este estadio de relaxamento cardiovascular [42].

## **6. EFEITOS CARDIOVASCULARES DA SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO**

### **6.1 EFEITOS FISIOLÓGICOS AGUDOS**

Como consequência da SAOS, as variáveis hemodinâmicas e a actividade autónoma cardiovascular oscilam entre as fases apneica e ventilatória. As oscilações na frequência cardíaca e pressão arterial ocorrem habitualmente 5 a 7 segundos após a apneia [43], coincidindo com o despertar do sono, pico da ventilação, pico negativo SaO<sub>2</sub>. Estas repetitivas oscilações neutralizam a diminuição habitual da frequência cardíaca, e da pressão arterial que acompanham o sono normal e pensa-se que contribuem para as consequências cardiovasculares adversas da SAOS.

As três principais características fisiopatológicas da SAOS que originam oscilações cardiovasculares anormais são: exagerada pressão intratorácica negativa contra a obstrução da faringe, hipoxia, e despertar do sono [42].

### **6.2 EFEITOS FISIOLÓGICOS CRÓNICOS**

A SAOS está associada com anomalias crónicas da regulação cardiovascular autónoma durante o sono e a vigília. Estas são caracterizadas por um aumento da actividade do sistema nervoso simpático, variações da frequência cardíaca, e aumento da variabilidade da pressão arterial [44]. O tratamento da SAOS quer por traqueostomia [45] ou CPAP leva a uma redução diurna e nocturna da actividade do sistema nervoso simpático. O último efeito parece exigir vários meses de terapia com CPAP [46]. Este efeito benéfico está presumivelmente relacionado com a eliminação da SAOS, hipoxia nocturna, e despertar do sono.

## 7. A SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO AUMENTARÁ O RISCO CARDIOVASCULAR?

Inicialmente as preocupações sobre possíveis consequências das perturbações respiratórias relacionadas com o sono em doentes com SAOS grave incidiram sobre a possibilidade de que a hipoxemia nocturna pode causar hipertensão pulmonar e cor pulmonale. No entanto, a pressão da artéria pulmonar, está apenas discretamente elevada durante o sono e vigília em indivíduos com SAOS ligeira [47]. Assim, a circulação sistémica foi rapidamente reconhecida como um importante alvo da SAOS.

Já em 1980, o estudo epidemiológico de San Marino, Lugaresi *et al.* [48] referiu a associação de HTA e roncopatia na população em geral. É possível que este seja o primeiro estudo epidemiológico a relacionar estas duas situações clínicas [48]. No entanto somente dez anos mais tarde, se verificou a prevalência de doenças cardiovasculares (HTA, doença coronária e doença cerebro vascular) em doentes com o diagnóstico da SAOS, e o efeito dose-resposta entre as complicações cardiovasculares e a gravidade da SAOS foi relatado pelo grupo da *Stanford* [49]. Actualmente, a evidência da associação da SAOS com doença cardiovascular e/ou risco está mais alargada.

### 7.1 MORBILIDADE E MORTALIDADE CARDIOVASCULAR

Segundo estudos não controlados, a SAOS moderada a grave não tratada está associada com um aumento das taxas de eventos cardiovasculares fatais e não fatais após um período relativamente curto de *follow up* [49, 50]. Existem pelo menos quatro estudos longitudinais que confirmam maior morbidade cardiovascular em doentes com SAOS [16, 51-53], mas a ocorrência concomitante de outros factores de risco cardiovascular muitas vezes limitam a avaliação da SAOS como factor de risco independente para a morbidade e mortalidade cardiovascular [54]. A fim de avaliar o possível papel desempenhado pelo ressonador como

um factor de risco para doenças cardiovasculares, foi realizado um estudo longitudinal com 400 indivíduos de acordo com o *status* de ressonar ou não e a presença ou ausência de factores de risco cardiovascular, investigando a morbidade e mortalidade da doença cardiovascular durante um período de cinco anos. Este estudo prospectivo referiu um aumento significativo do número de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em indivíduos que ressonam e outros factores de risco bem estabelecidos presentes no estudo. Por outro lado, tanto um simples estado de ressonar como a ocorrência isolada de factores de risco cardiovascular aumentam ligeiramente o risco. Concluiu este estudo que o indivíduo que ressona agrava o prognóstico dos doentes com factores de risco para doenças cardiovasculares, mas não representa um factor preditivo ou independente por si mesmo [51].

Outro estudo efectuado em indivíduos com suspeita da SAOS e sem evidência clínica de doenças cardiovasculares, verificou que os doentes com SAOS que recusaram o tratamento tiveram uma maior incidência de eventos cardiovasculares nos 7 anos seguintes ao diagnóstico comparados com indivíduos sem SAOS e com doentes com terapia com CPAP [52]. Assim, os dados disponíveis indicam um alto risco de eventos cardiovasculares em doentes com SAOS não tratada.

No entanto, a associação da SAOS e doenças cardiovasculares não implica necessariamente uma relação causa – efeito. Efectivamente doentes com SAOS são na maioria das vezes obesos e com evidência de síndrome metabólica, isto é, pelo menos três dos seguintes factores de risco cardiovascular: obesidade abdominal, HTA, níveis baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDLc), níveis elevados de triglicéridos, e diminuição da tolerância à glicose, o que torna muito difícil de avaliar se o efeito da SAOS corresponde a um factor de risco cardiovascular independente [54, 55]. Dois estudos recentes avaliaram o prognóstico cardiovascular em doentes após 10 anos do diagnóstico da SAOS [16, 53]. Os doentes eram livres para aceitar ou recusar o tratamento com CPAP, mas nenhum

estudo foi randomizado devido ao aspecto ético de inaceitabilidade do não tratamento com CPAP durante tanto tempo [1]. O estudo de Marin *et al.* [16] demonstrou que a longo prazo a morbidade e mortalidade cardiovascular aumentou apenas em doentes com SAOS grave não tratada, enquanto que os doentes ressonadores, ou doentes com SAOS ligeira ou grave que aceitaram terapêutica com CPAP mostraram valores de morbidade e mortalidade muito semelhantes aos obtidos na população em geral. Os resultados deste estudo têm sido consolidados por outros que também demonstraram a necessidade de tratar os doentes graves, principalmente os mais jovens, como prevenção de eventos cardíacos fatais e não fatais [56, 57]. O estudo de Doherty *et al.* [53] em vez disso, sugeriu que a SAOS não tratada pode aumentar a gravidade, mas não a prevalência de doença cardiovascular. Na verdade, a incidência de HTA, doença cardíaca isquémica e outras alterações cardiovasculares durante o *follow up* não foi significativamente diferente em doentes não tratados e tratados independentemente da aceitação ou recusa do tratamento com CPAP. No entanto, apenas doentes não tratados apresentaram excesso de mortalidade cardiovascular durante o *follow up*. Os dados apontam um efeito protector do CPAP contra a morte nas doenças cardiovasculares em doentes com SAOS [53]. Por último, um risco acrescido de morte ou AVC e uma dose efeito entre gravidade e risco da SAOS foram relatados num grande número de doentes. Infelizmente, a curta duração de *follow up* e o pequeno número de acontecimentos observados não permitiu a avaliação específica dos efeitos da terapia [58]. Os dados posteriores de mortalidade cardiovascular indicam a necessidade de tratar eficazmente a SAOS grave a fim de evitar potenciais consequências catastróficas cardiovasculares, especialmente em doentes jovens. O primeiro relatório de mortalidade cardiovascular em SAOS [56, 59] foi confirmado por estudos posteriores. Antes da introdução do CPAP na prática clínica, os doentes com SAOS ligeira a moderada que haviam sido tratados convencionalmente e encorajados a perder peso mostraram uma maior morbidade e mortalidade cardiovascular a 5-8 anos em

comparação com doentes que tinham sido traqueostomizados por causa da SAOS grave. Neste último grupo, a sobrevivência foi semelhante à da população em geral [56, 59]. Os efeitos cardiovasculares da SAOS parecem particularmente perigosos em indivíduos jovens [56], tal como foi confirmado após um *follow up* a longo prazo de quase 15.000 doentes [57]. O grupo de doentes analisado por Marin *et al.* [16] como referido anteriormente, também mostrou alta mortalidade nas faixas etárias mais jovens. Em contrapartida, há dados que referem que doentes tratados com CPAP e que foram condescendentes com este tratamento têm taxas de mortalidade semelhante aos registados na população em geral [60], ao passo que um excesso de eventos cardiovasculares fatais ocorreu em doentes com idade inferior a 50 anos que recusaram tratamento com CPAP [60, 61]. Na verdade, o principal determinante a longo prazo dos resultados foi a concordância no tratamento com CPAP mais do que a gravidade da SAOS [62]. Dados recentes mencionam que a SAOS pode estar também envolvida na patogénese da morte súbita nocturna [63]. Em 1991, Seppälä *et al.* [64] relataram que o aumento da gravidade de ressonar foi associado com maior risco de morte súbita nocturna, mas os dados foram apenas indicativos de uma possível associação da SAOS e episódios nocturnos, pois não foram baseados em registos polissonográficos. No entanto, em doentes com diagnóstico polissonográfico da SAOS, Gami *et al.* [63] constataram que o risco de morte súbita nocturna (entre 00:00-06:00 h) aumentou com a gravidade da SAOS, apesar das alterações cardiovasculares ocorrerem na maioria dos casos entre 06:00-12:00 h em doentes sem SAOS ou indivíduos da população em geral. Concluíram então, que os doentes com SAOS têm um pico de morte súbita de causas cardíacas durante as horas de sono, que contrasta visivelmente com a de morte súbita de causas cardíacas durante este período em doentes sem SAOS e na população em geral.

## 7.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL

Há fortes evidências que a SAOS é um factor de risco independente para a HTA [12, 65-67]. Estudos de casos controlo têm confirmado a associação da SAOS com o aumento da pressão arterial independente de factores confundidores tais como a obesidade [68]. É possível que a SAOS contribua como um aditivo ou mesmo factor sinérgico de risco em doentes com factores de risco cardiovascular co-existentes [54]. A ocorrência frequente da SAOS em doentes com HTA, obesidade central, resistência à insulina, ou dislipidémia deve estimular uma futura investigação nesta área [69].

Actualmente, a SAOS é aceite como uma das possíveis causas identificáveis de HTA [70]. Muitas correlações iniciais vieram de estudos epidemiológicos, inicialmente com configuração do tipo caso-controlo e posteriormente com a realização de coortes prospectivos com *follow up* prolongado dos doentes com SAOS. Num destes estudos, 709 indivíduos que trabalhavam na Universidade de *Wisconsin* responderam a um questionário sobre hábitos de vida e história médica, além da aferição da pressão arterial, peso, altura e estudo polissonográfico. Realizou-se análise multivariada com ajuste para outros factores de risco para doença cardiovascular, como tabagismo, obesidade, alcoolismo e pressão arterial presentes no início do estudo. Após um *follow up* de quatro anos verificou-se uma associação causal entre a presença da SAOS na avaliação inicial e o aparecimento HTA no *follow up*, que foi independente de outros factores de risco [13]. Adicionalmente os autores observaram uma relação dose-resposta entre o IAH e o risco de aparecimento da HTA. Dados deste estudo coorte detectaram um aumento de 3 vezes no risco de HTA durante o *follow up* de 4 anos, independente de outras doenças. Outros estudos têm sido realizados demonstrando o papel da SAOS na patogenia da HTA [36, 71,72].

Doentes com SAOS apresentam repetitivos aumentos da pressão arterial associados aos episódios de apneia e frequentemente são considerados como *non-dippers* em decorrência de

não haver uma queda apropriada da pressão arterial durante a noite. Este padrão é considerado de risco aumentado para o aparecimento de doença cardiovascular.

Outro ponto importante é que a maioria dos doentes hipertensos com SAOS não tratada têm níveis elevados de pressão arterial, apesar do uso de fármacos anti-hipertensivos. Assim, em doentes com HTA refractária ao tratamento, a SAOS pode ser uma das principais causas de ausência de resposta ao tratamento antihipertensivo [73].

Um estudo populacional longitudinal, demonstrou que as perturbações respiratórias relacionadas com o sono aumentaram o risco de aumento da pressão arterial no *follow up*, verificando-se uma dose-resposta associada entre as perturbações respiratórias do sono na linha de base e a presença de HTA quatro anos mais tarde que foi independente dos factores confundidores conhecidos. Os resultados sugerem que é provável que as perturbações respiratórias relacionadas com o sono sejam um factor de risco para a HTA e consequente morbidade cardiovascular na população em geral [13, 74]. O papel da hipoxia intermitente na patogénese da HTA não é claro. Uma relação causal entre hipoxia intermitente durante o sono, HTA e hipertrofia cardíaca tem sido convincentemente demonstrada em modelos animais [75, 76]. No entanto, um estudo recente de controlo randomizado em doentes com SAOS mostrou que a terapêutica com CPAP diminuía a pressão arterial [77, 78]. O tratamento da SAOS como coadjuvante no controle da pressão arterial foi abordado em diversos estudos. Bazzano *et al.* [79] em recente meta-análise demonstrou a redução da pressão arterial de 818 participantes em 2,46 mmHg na pressão sistólica e 1,83 mmHg na pressão diastólica através do uso do CPAP. No que diz respeito ao tratamento da SAOS em doentes com HTA refractária, as evidências são muito escassas. Logan *et al.* [73] trataram apenas 11 doentes com SAOS e HTA refractária com CPAP e demonstrou uma diminuição de 11 mmHg na pressão arterial sistólica nas 24 horas. Martinez-Garcia *et al.* [78] trataram a mesma população de hipertensos refractários de forma não randomizada por três meses e

encontrou resultado similar, demonstrando diminuição da pressão sistólica de 5,2 mmHg nas 24 horas. Apesar de todas as suas limitações, estes estudos fornecem dados iniciais do impacto do tratamento da SAOS nesse subgrupo de doentes de maior risco cardiovascular. Esses doentes com HTA refractária podem ter maior benefício na redução dos níveis tensionais em relação aos hipertensos de mais fácil controlo que participaram na maior parte dos estudos até ao presente momento. Embora o papel da SAOS no aumento da pressão arterial possa ser considerado provado, o papel independente da hipoxia intermitente na regulação da pressão arterial no ser humano ainda está por confirmar [1].

A HTA na SAOS é um grande problema clínico, especialmente porque está muito sub diagnosticada. Noutro estudo, a prevalência de HTA foi de 67% em doentes com SAOS recentemente diagnosticados, não se sabendo se eram hipertensos antes de serem submetidos a avaliação das perturbações respiratórias relacionadas com o sono [80]. O aumento isolado na pressão arterial diastólica poderia ser o início de alterações da HTA associadas com SAOS [80, 81], enquanto hipertensão arterial sistólica isolada foi incomum em indivíduos com perturbações respiratórias relacionadas com o sono [82]. Em vez disso, a alta prevalência de hipertensão arterial sistólica foi encontrada em doentes com insuficiência cardíaca crónica e SAOS [83]. A maioria de doentes com SAOS, no entanto, mostram valores elevados de pressão arterial sistólica e diastólica [82], assim como maiores exacerbações de variações de pouco tempo da HTA durante o sono nos doentes com SAOS [84] e diminuição da sensibilidade baroreflexa [80]. A HTA, o aumento variável da pressão arterial e a diminuição da eficiência dos mecanismos de controlo de doenças cardiovasculares podem contribuir para o maior risco cardiovascular da SAOS. A SAOS contribui para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) [85]. As causas incluem mudanças associadas à pós carga ventricular esquerda, hipoxemia intermitente e despertares recorrentes durante o sono. A HVE é um importante factor de risco independente para a morbidade e mortalidade da

doença cardiovascular [86]. Foi demonstrado que muitos indivíduos com HVE têm pressão arterial normal, sugerindo que outros factores para além da sobrecarga hemodinâmica podem contribuir para a hipertrofia [87].

A avaliação independente do papel da patogenia da HVE na SAOS é dificultada por influências multifactoriais, afectando potencialmente a estrutura cardíaca, tais como HTA, obesidade, hipoxia intermitente associadas com a apneia [88]. No entanto, os doentes com SAOS moderada e grave mostram um aumento da prevalência de HVE [80, 88, 89] e alterações da função diastólica ventricular esquerda em homens adultos de meia idade [90]. Testou-se a hipótese de que a terapia com CPAP, tratamento padrão para a SAOS [91] poderia reverter estas anomalias. A relação entre pressão arterial e perturbações respiratórias relacionadas com o sono parece variável na SAOS pediátrica e em estudos populacionais de crianças que ressonam [92]. Foi efectuado um estudo que avaliou as estruturas cardíacas em crianças com SAOS, sendo posta a hipótese que o aumento intermitente da resistência vascular pulmonar e sistémica que ocorre com SAOS leva à elevação da pressão pulmonar e sistémica e posterior hipertrofia ventricular direita e esquerda. Concluiu-se que crianças com SAOS mostraram disfunção diastólica ventricular esquerda com aumento da gravidade da apneia [93], disfunção autonóma [94], aumento dos marcadores de inflamação circulantes [95] e moléculas de adesão [96], sugerindo potencial semelhante de mecanismos patogénicos de lesão cardiovascular em adultos e perturbações respiratórias relacionadas com o sono em pediatria. Crianças com SAOS foram descritas como tendo baixo peso, hipertrofia dos adenóides e amígdalas. Não está claro se a SAOS na infância relacionada com a hipertrofia adenoamigdalina é o mesmo processo visto em crianças obesas, ou se esta última se assemelha mais à doença dos adultos. Seja como for, numerosos estudos recentes mostraram a presença de HTA e aumento da inflamação em crianças com SAOS [97-100]. São claramente necessários mais dados para melhor entender o impacto cardiovascular

imediate e a longo prazo da SAOS em crianças [101].

### 7.3 DOENÇA CORONÁRIA

A associação da SAOS e da doença coronária tem sido documentada em grupos de doentes seleccionados por outra doença [102, 103] e numa análise dum estudo coorte do *Sleep Heart Health Study* [104].

Admitindo que a SAOS precede a doença coronária, a sua associação pode ser explicada por vários mecanismos. A hipoxemia nocturna repetida e a activação simpática como duas importantes consequências da apneia podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da aterosclerose [105]. Os efeitos de obstrução das vias aéreas superiores incluindo a hipoxemia, as mudanças da frequência cardíaca e da pressão arterial, a alteração do fluxo sanguíneo cerebral, e as flutuações da pressão intratorácica, contribuem todos com múltiplos mecanismos fisiopatológicos para produzir disfunção cardiovascular [106].

Dados recentes referem um declínio na mortalidade da doença coronária atribuído a melhorias no seu tratamento.

No entanto a SAOS não tratada está associada ao aumento do risco de mortalidade cardiovascular em doentes com doença coronária. Além disso, parece adequado que o IDR seja tido em consideração quando se avaliam modelos de prevenção secundária em doença coronária no que diz respeito à mortalidade cardiovascular [107].

A incidência de morte súbita nocturna em doentes com SAOS é mais elevada em comparação com a população em geral [63, 64]. Os doentes com doença coronária reconhecida e uma IDR superior a 10 eventos  $h^{-1}$  têm maior probabilidade de morte cardiovascular durante um período de 5 anos do que aqueles com IDR menor (37,5% versus 9,3%, respectivamente) após controlo para idade, peso e hábitos tabágicos [107]. Em estudos longitudinais, as perturbações respiratórias relacionadas com o sono não tratadas agravam

significativamente o prognóstico dos doentes com doença coronária [108], ao passo que os doentes com doença coronária e SAOS tratados com CPAP têm uma melhor evolução clínica comparados com aqueles que recusam o tratamento. Por outro lado o tratamento da SAOS em doentes com doença coronária está associado a uma diminuição da ocorrência de novos eventos cardiovasculares e aumenta o período livre de tais eventos [109]. Um aumento da incidência da doença coronária em doentes sem sintomas coronários e diagnóstico recente da SAOS, e um efeito protector do tratamento com CPAP, foram recentemente relatados num estudo prospectivo de *follow up* de 7 anos [110]. Por outro lado a evidência também aponta para que a SAOS pode provocar angina ou isquémia miocárdica durante o sono em doentes com lesões coronárias [111]. Contudo face à elevada prevalência da SAOS e doença coronária, a frequência de sintomas de angina nocturna tem sido surpreendentemente baixa em doentes com SAOS [112]. Num estudo com 4.000 doentes estudados por polissonografia e monitorização electrocardiográfica a angina nocturna ocorreu em menos de 1% [112]. Além disso, a associação sintomática da SAOS e doença coronária tem sido apenas documentada em relatórios ou pequenos grupos de doentes [111]. Em resumo, os dados disponíveis de doentes com SAOS e angina nocturna concordam que a extensão das lesões coronárias é variável e os sintomas de angina são resolvidos com tratamento com CPAP [111]. É provável que alguns factores predisponentes adicionais ainda desconhecidos sejam necessários para a SAOS desencadear insuficiência coronária significativa durante o sono. Estudos experimentais em animais indicam que a exposição à hipoxia intermitente aumentou o tamanho do enfarte após reperfusão da isquémia, na ausência de mudanças significativas na pressão arterial *in vivo* ou evidência de disfunção vascular/endotelial [113]. No entanto, o modo de exposição à hipoxia intermitente pode influenciar significativamente a resposta à reperfusão da isquémia miocárdica [114]. Alterações electrocardiográficas assintomáticas podem ocorrer durante o sono indicando efeitos nocivos da SAOS no coração. Num grupo de

23 doentes com SAOS sem sintomas ou história de doença coronária, cerca de um terço mostrou depressão do segmento ST assintomática durante o sono, mas apenas um doente teve prova de esforço positiva, sugerindo uma baixa prevalência da doença coronária sintomática em SAOS [115]. Por outro lado, mais de um terço dos doentes com SAOS com lesões coronárias comprovadas por angiografia, apresentaram alterações do segmento ST durante o sono correlacionadas com a gravidade da hipoxemia [116] ou fragmentação do sono [117]. Estudos com registos simultâneos de polissonografia e electrocardiograma (ECG) demonstraram a ocorrência de episódios de isquémia nocturna em doentes com SAOS, sendo mais comum durante o sono REM, fase onde os eventos respiratórios são mais frequentes [116]. Em resumo, estudos epidemiológicos e clínicos mostram que a associação da SAOS e doença coronária é frequente e possivelmente relevante para o prognóstico. O mecanismo(s) pelo qual a SAOS exerce o seu efeito prejudicial permanece ainda por estabelecer e estudos futuros deverão prosseguir activamente no sentido da identificação de doentes com SAOS e elevado risco cardiovascular [1].

#### 7.4 DOENÇA CEREBRO VASCULAR

Dados epidemiológicos apontam para uma forte relação entre SAOS e doença cerebrovascular. A prevalência de perturbações respiratórias relacionadas com o sono em doentes com acidente agudo varia de 44% a 72% em diferentes grupos, e após a fase aguda continua superior à população em geral [118, 119]. A associação entre AVC ou acidente isquémico transitório (AIT) e uma história de ressonar intenso ou evidência polissonográfica da SAOS foi recentemente descrita [118, 119]. Um estudo prospectivo de coorte (*Winsconsin Sleep Study*) indicou claramente que um IAH superior ou igual a 20 foi associado a um aumento no risco de AVC quatro vezes superior, sustentando a hipótese que as perturbações respiratórias relacionadas com o sono precedem, e fazem aumentar a prevalência e incidência do risco de

ocorrência de AVC após diagnóstico da SAOS [120]. No coorte de *Caerphilly*, decorridos mais de 10 anos de *follow up* verificou-se um elevado risco de AVC em homens referindo mais do que um dos seguintes sintomas: presença de ressonar, apneias visualizadas, sonolência diurna, insónia, e cansaço das pernas [121]. Algumas incertezas sobre o papel da SAOS na patogénese do AVC devem-se ao facto de que as perturbações respiratórias relacionadas com o sono possam preceder, mas também perseguem a ocorrência de AVC [122]. O envolvimento patogénico da SAOS na doença cerebro vascular é sugerido pela relação directa encontrada entre a gravidade de dessaturação nocturna de oxigénio e a espessura média da íntima e/ou a ocorrência de placas ateroscleróticas nas artérias carótidas de doentes com SAOS, independente da ocorrência de HTA [123]. Uma associação independente da SAOS com AIT tem sido descrita em alguns estudos [124], e qualquer relação temporal entre SAOS e eventos cerebro vasculares deve ainda ser considerada como indefinida. Considerando a associação da SAOS e HTA, surpreendentemente, pouco se sabe sobre a evolução da pressão arterial em doentes com AVC, de acordo com presença ou ausência de perturbações respiratórias relacionadas com o sono. Segundo um relatório recente, o nível médio de pressão arterial nas 24 horas, de doentes com AVC agudo está correlacionado com a gravidade da apneia do sono, sendo o *status non-dippers* (isto é: uma redução nocturna inferior a 10% do valor da pressão arterial diurna) associado com a gravidade do AVC [125]. Estes dados referem-se a um período de tempo em que os eventos centrais são prevalentes, não havendo dados disponíveis sobre o perfil circadiano da pressão arterial em doentes com SAOS após um AVC.

A existência de uma elevada prevalência de perturbações respiratórias relacionadas com o sono em doentes com história de um primeiro AVC ou AIT foi recentemente confirmada [126].

Netzer *et al.* [127] demonstraram recentemente uma diminuição significativa do fluxo

sanguíneo da artéria cerebral média ocorrido durante o período de apneia obstrutiva e hipoapneia, mas não durante eventos centrais. Estas observações consideram que a base fisiopatológica dos eventos obstrutivos poderá ser um factor de risco na doença cerebrovascular aguda.

O presente estudo sobre risco de mortalidade em doentes com AVC sugere que as perturbações respiratórias relacionadas com o sono são um factor prognóstico independente relacionado com a mortalidade [128]. A SAOS poderá piorar o prognóstico após um AVC, conforme sugerido pela elevada mortalidade dos doentes com um IAH superior a 30 após AVC [128], e a melhoria da sobrevida aos 18 meses nos doentes com SAOS e IAH superior ou igual a 20, capazes de tolerar o tratamento com CPAP após AVC [129]. A SAOS não é só conhecida por causar HTA, mas está também associada a alterações hemodinâmicas agudas tais como diminuição da perfusão cerebral [130], hipercoagulabilidade [131], isquémia cerebral por hipoxia e aterosclerose. Por outro lado, a SAOS pode aumentar o risco de reincidência de acidente isquémico [132]. Doentes com AVC e SAOS mostram maior deterioração funcional e mais tempo de hospitalização durante a reabilitação em comparação com doentes sem perturbações respiratórias relacionadas com o sono [133]. Recentemente, Bassetti *et al.* [134] descreveram os dados de *follow up* de um grande número de doentes com AVC. O estudo constatou que um IAH  $\geq 30$  foi associado com: 1) diabetes e início nocturno do AVC associado a macro-angiopatia como uma das causas de AVC; 2) melhoria do IAH após a fase aguda do AVC; 3) aumento da mortalidade após AVC; 4) tolerância do CPAP a longo prazo em cerca de 10% dos doentes.

Em resumo, há evidência da associação das perturbações respiratórias relacionadas com o sono com doença cerebrovascular principalmente relacionada com a fisiopatologia de acontecimentos agudos. O conhecimento, sobre o papel a longo prazo das perturbações respiratórias relacionadas com o sono e eventuais alterações da história natural de AVC em

doentes tratados com CPAP é ainda limitado. Por último, embora não implique necessariamente a ocorrência de AVC, a SAOS pode predispor à morte durante o sono nos casos graves, por aumentar o limiar do despertar e prolongar os episódios de apneia causando hipoxemia cerebral [135].

### 7.5 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A SAOS pode ser um factor de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. No *Sleep Heart Study*, que envolveu mais de 6000 homens e mulheres, evidenciou-se que a presença da SAOS aumentou em 2,38 vezes a probabilidade de um indivíduo ter insuficiência cardíaca, independente de outros factores de risco [104]. Existem poucos estudos disponíveis relativos à associação da SAOS e insuficiência cardíaca. Em estudos de doentes com insuficiência cardíaca, a prevalência variou de 11% a 53% [136]. Um estudo recente mostrou que a presença da SAOS em doentes com insuficiência cardíaca está associada com um aumento da mortalidade no *follow up* de três anos [137], não sendo clara a sua relação.

Características clínicas da SAOS na insuficiência cardíaca são semelhantes às dos doentes com SAOS com função ventricular esquerda normal. Os doentes são geralmente obesos e têm uma história de risonar intenso. No entanto, apenas uma minoria refere sonolência diurna excessiva, [138] sugerindo que muitos doentes com insuficiência cardíaca têm SAOS relativamente assintomática. Nos doentes com insuficiência cardíaca sem SAOS, as alterações do controlo circulatório são exacerbados durante o sono, levando ao aumento das necessidades em oxigénio pelo miocárdio devido a hipoxia recorrente, que pode ela própria reduzir directamente a contractilidade miocárdica [139]. Consequentemente, este *stress* repetitivo coloca o doente com SAOS e insuficiência cardíaca em maior risco de agravar a disfunção ventricular, de arritmias, e, finalmente, de diminuir a sobrevida.

A relação entre SAOS e insuficiência cardíaca é complexa.

Por um lado, a apneia obstrutiva afecta negativamente a função cardíaca e pode causar alterações cardíacas a longo prazo, contribuindo, assim possivelmente para a patogénese da insuficiência cardíaca (Figura 2).

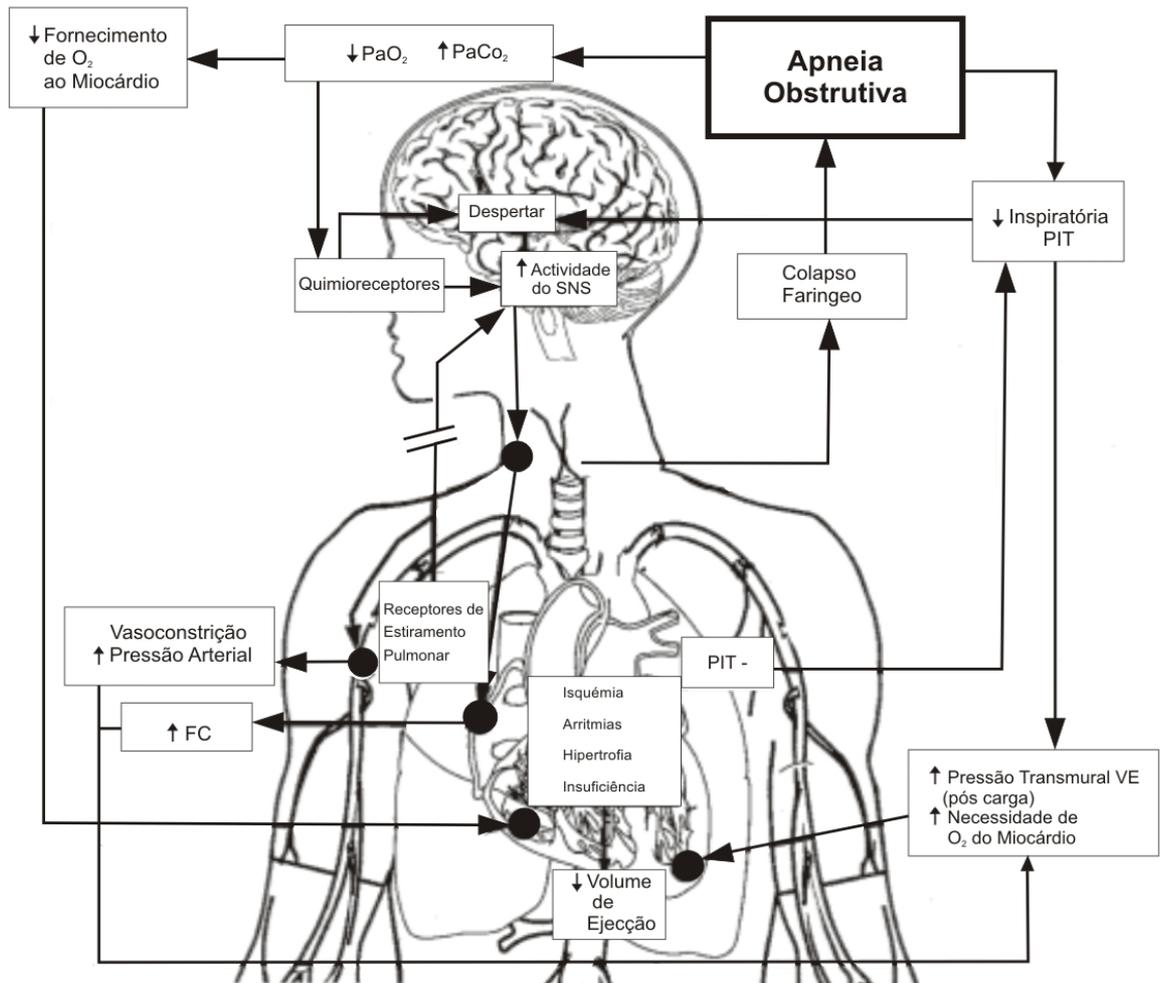


Figura 2 – Efeitos fisiopatológicos da apneia obstrutiva sobre o sistema cardiovascular.

A apneia obstrutiva aumenta a pressão transmural ventricular esquerda (isto é, pós carga) devido à pressão intratorácica negativa (PIT) e ao aumento da pressão arterial, secundários à hipoxia, despertares do sono e aumento da actividade do sistema nervoso simpático (SNS). A combinação do aumento da pós carga ventricular esquerda e do aumento da frequência cardíaca secundária ao aumento da actividade do sistema nervoso simpático aumenta as necessidades de O<sub>2</sub> do miocárdio perante uma redução de fornecimento de O<sub>2</sub> ao miocárdio. Estas condições predisõem um doente a isquémia cardíaca aguda e arritmias, e cronicamente podem contribuir para hipertrofia ventricular esquerda e, finalmente para insuficiência cardíaca. A resultante diminuição do volume de ejeção poderá provocar um maior aumento da actividade do sistema nervoso simpático [adaptado da referência 140].

Por outro lado, a insuficiência cardíaca poderá contribuir para a patogénese das perturbações respiratórias relacionadas com o sono na forma de apneia obstrutiva ou central [140-143]. Cerca de 40% a 63% dos doentes com insuficiência cardíaca têm apneia central do sono [138, 144].

A apneia central do sono refere-se em grande número de casos a uma respiração de *Cheyne-Stokes*, que é caracterizada por uma respiração crescendo-decrescendo, separada por períodos de apneia central. Os factores de risco da apneia central do sono em doentes com insuficiência cardíaca incluem o sexo masculino, a hipocapnia moderada, a fibrilhação auricular e uma idade superior a 60 anos [144]. A apneia central do sono nos doentes com insuficiência cardíaca confere um aumento da mortalidade [145]. De forma idêntica ao doente com SAOS, o CPAP é benéfico para os doentes com apneia central do sono, pois melhora a fracção de ejeção ventricular esquerda, reduz a mortalidade, e aumenta as taxas de sobrevivência de transplantes [146]. É provável que a SAOS cause insuficiência cardíaca por alguma combinação de *stress* oxidativo, aumento das pressões transmuralis cardíacas e aumento da actividade simpática. Por outro lado, parece que a insuficiência cardíaca causa apneia central do sono pelo aumento da oscilação de PaCO<sub>2</sub> abaixo e acima do limiar de apneia [147].

A avaliação do impacto da associação da SAOS e insuficiência cardíaca é clinicamente relevante, devido à sua crescente prevalência e à disponibilidade de tratamento efectivo para a SAOS. No entanto, se o tratamento com CPAP pode influenciar favoravelmente o prognóstico a longo prazo e a qualidade de vida dos doentes com SAOS e insuficiência cardíaca, a informação disponível baseou-se somente num *follow up* de 1 a 3 meses [148].

A SAOS afecta gravemente a função cardíaca. A pressão intratorácica oscila durante o esforço respiratório, aumentando o retorno venoso e a pós carga ventricular, enquanto a activação simpática secundária à hipoxia aumenta a pressão arterial e o consumo de oxigénio

do miocárdico no final da apneia. O aumento da pós carga ventricular esquerda durante a SAOS também ocorre num coração normal como demonstrado em modelos animais [75], mas as suas consequências são mais evidentes na insuficiência cardíaca. Nesse sentido, a SAOS afecta a pós carga ventricular esquerda principalmente em doentes com insuficiência cardíaca, e estes efeitos foram revertidos com a utilização de CPAP [149].

A longo prazo, a SAOS favorece o desenvolvimento da disfunção sistólica [75]. Em estudos controlo randomizados em doentes com insuficiência cardíaca e SAOS, o tratamento com CPAP durante algumas semanas aumentou a fracção ejeção ventricular esquerda e diminuiu a pressão arterial e activação simpática, sugerindo fortemente o papel patogénico da SAOS no agravamento da função cardíaca. Assim, o tratamento da SAOS em doentes com insuficiência cardíaca conduz à melhoria da função cardíaca, actividade simpática e qualidade de vida [150]. Contudo, são ainda desconhecidos os efeitos positivos de CPAP no sistema cardiovascular a longo prazo na melhoria do prognóstico dos doentes com SAOS e insuficiência cardíaca [151]. Um ponto interessante, criticamente discutido por Artz *et al.* [148], é a relevância clínica da sonolência diurna excessiva na abordagem terapêutica dos doentes com insuficiência cardíaca e SAOS.

Uma melhoria da qualidade de vida após o tratamento com CPAP só foi documentada em doentes com SAOS com sonolência diurna excessiva [150]. Mais dados sobre doentes com insuficiência cardíaca e SAOS, mas sem sonolência diurna excessiva são necessários para melhorar a decisão clínica para tratamento da SAOS.

Além disso, a interpretação dos dados clínicos é complicada pelo aumento da prevalência da insuficiência cardíaca com o envelhecimento progressivo da população e pela rápida evolução no seu tratamento. Neste momento, o impacto da SAOS na sobrevivência a longo prazo é pequeno em doentes com insuficiência cardíaca grave, [151] aumentando a morbilidade e mortalidade cardiovascular em doentes idosos [152]. No entanto, são

necessários mais estudos clínicos em amostras bem caracterizadas para obter informações conclusivas sobre o papel do prognóstico, no caso, da SAOS na insuficiência cardíaca.

A SAOS pode contribuir para a fisiopatologia da insuficiência cardíaca por potenciar a activação simpática. Doentes com insuficiência cardíaca e SAOS mostram uma maior actividade neuromuscular simpática diurna em comparação com doentes com insuficiência cardíaca, mas sem SAOS [153]. O tratamento com CPAP em doentes com insuficiência cardíaca e SAOS diminuiu a actividade neuromuscular simpática durante o dia, a pressão arterial sistólica e frequência cardíaca [154], a inibição do aumento do *output* vasoconstritor simpático central é um mecanismo pelo qual o tratamento com CPAP nocturno reduz a pressão arterial ao acordar, em doentes com insuficiência cardíaca e SAOS moderada a grave. Considerando que as diferenças nas características do doente ou metodologia adoptada podem conduzir a diferentes resultados nos estudos efectuados, esta área merece uma investigação mais aprofundada devido ao seu impacto no tratamento da insuficiência cardíaca.

## 7.6 ARRITMIAS

A SAOS é reconhecida como uma causa potencial de arritmias durante o sono [12, 155]. No sono normal, a redução da actividade simpática resulta numa diminuição da arritmogénese, assim como numa mais baixa frequência cardíaca e diminuição da pressão arterial. O sono de ondas lentas está associado a uma diminuição da actividade simpática e a um aumento da actividade parassimpática. Assim, o sono de ondas lentas é tipicamente um tempo de condução lenta do nóculo aurículo ventricular, ciclos cardíacos refractários alongados, e de bradiarritmias. Episódios de bradiarritmia ocorrem em doentes com SAOS, reflectindo possivelmente actividade reflexa parassimpática provocada por apneias. Num dos primeiros estudos de arritmias cardíacas efectuado em 400 doentes com SAOS, Guilleminault *et al.* [156] relataram bradiarritmias em 48% dos doentes com SAOS. Hoffstein *et al.*

encontraram uma prevalência semelhante de 58% de arritmias cardíacas durante o sono em doentes com SAOS, comparadas com 42% nos indivíduos sem SAOS. Doentes com arritmias têm hipoxemia noturna mais grave [157]. Becker *et al.* [158] relataram episódios de bloqueio cardíaco em 20% dos doentes com SAOS grave. Estudos posteriores, confirmaram e salientaram a tendência para bradiarritmias durante o sono REM e o estadio 2 do sono nREM. Na maioria dos doentes com SAOS, o bloqueio cardíaco pode ser abolido com CPAP [159, 160]. Mais recentemente, registos obtidos durante várias semanas consecutivas têm documentado bradiarritmia em 47% dos doentes com SAOS não tratada com uma grande variabilidade individual, registando uma maior prevalência comparando com estudos anteriores [161]. Além disso, o uso de CPAP aboliu as arritmias patológicas em doentes com SAOS dentro de um período de 24-48 h [162]. Uma elevada prevalência da SAOS foi encontrada em doentes que apresentavam um registo de *Holter* com bradiarritmias isoladas durante o sono. Para esses doentes, um estudo do sono deverá ser efectuado antes de implantar um *pacemaker* porque a terapia com CPAP poderá ser suficiente para evitar arritmias associados à SAOS [163].

No entanto, nem todos os estudos relataram uma associação significativa entre os distúrbios do ritmo cardíaco que exigem implantação de um *pacemaker* e perturbações respiratórias relacionadas com o sono [164]. Há poucos estudos relativos à associação de bradiarritmias com as perturbações respiratórias relacionadas com o sono na população em geral. Em indivíduos do *Sleep Heart Health Study*, não foram mostradas diferenças significativas das arritmias entre grupos expostos e não expostos a perturbações respiratórias relacionadas com o sono, mas o bloqueio aurículo-ventricular segundo grau tipo I e a percentagem de *pacemakers* implantados tende a ser maior no grupo com um IAH igual ou superior a 30 [165].

Outros estudos têm colocado a hipótese de que a SAOS poderia aumentar a prevalência de

arritmias nocturnas ventriculares por hipoxia intermitente durante o sono.

O único estudo populacional sobre o presente tema, relata o aumento do risco de taquicardia ventricular e de complexos ventriculares ectópicos em doentes com SAOS moderada a grave em comparação com indivíduos sem SAOS [165]. Além disso, as extrasístoles ventriculares diminuem 58% após um mês de tratamento com CPAP em doentes com SAOS e insuficiência cardíaca [166]. Estes dados estão de acordo com os efeitos esperados de hipoxemia sobre o coração [167] e ajudam a explicar a patogénese da morte súbita nocturna em doentes com SAOS [63, 64]. Indivíduos com SAOS têm um pico de morte súbita de causas cardíacas durante as horas de sono, que contrasta com o oposto de morte súbita de causas cardíacas durante este período em indivíduos sem SAOS e na população em geral [63].

A relação entre a fibrilhação auricular e as perturbações respiratórias relacionadas com o sono está melhor compreendida do que a relação entre arritmias intermitentes e SAOS [12]. Gami *et al.* [168] verificaram que 49% de 151 doentes submetidos a cardioversão electiva por fibrilhação auricular, tinham perturbações respiratórias significativas relacionadas com o sono, e a sua prevalência no grupo foi maior do que no grupo de doentes do *General Cardiology* (32%) que foram agrupados por idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial, diabetes, e insuficiência cardíaca. Este mesmo grupo de investigadores registou previamente que os doentes com perturbações respiratórias relacionadas com o sono e a fibrilhação auricular são mais susceptíveis de se manter no ritmo sinusal depois da cardioversão sempre que essas perturbações do sono foram tratadas com CPAP [169]. Tendo em vista as arritmias cardíacas, parece que a bradicardia e a fibrilhação auricular estão muito aumentadas em doentes com perturbações respiratórias relacionadas com o sono, e que o tratamento com CPAP reduz a ocorrência ou recorrência destes eventos. A verdadeira incidência da maioria das arritmias cardíacas associadas com as perturbações respiratórias

relacionadas com o sono é desconhecida porque a natureza destes episódios e a escassez de grandes estudos exigem monitorização a longo prazo [12].

A associação da SAOS com fibrilhação auricular, e a possibilidade de que o *pacinig* auricular poderia melhorar as perturbações respiratórias relacionadas com o sono, são áreas de recente pesquisa clínica. Uma elevada prevalência da SAOS foi identificada em doentes com fibrilhação auricular. O estudo refere ainda que existem importantes implicações clínicas, tanto mais que o número de doentes com obesidade e fibrilhação auricular está a aumentar. É também importante ter em conta os dados mais recentes sobre o aumento da recorrência de fibrilhação auricular em doentes com SAOS não tratada e o menor risco de recorrência com terapia com CPAP. Seria importante identificar a grande proporção de doentes com fibrilhação auricular que têm SAOS, para beneficiarem desse tratamento. A presença da SAOS deve ser considerada em todos os doentes com fibrilhação auricular, e a selecção deverá ser garantida em doentes com fibrilhação auricular que são obesos ou hipertensos [168]. Mas nem todos os estudos registam esta prevalência [170].

A SAOS e a fibrilhação auricular partilham muitos factores de risco e comorbilidades, incluindo o sexo masculino, a HTA, a insuficiência cardíaca congestiva, e a doença coronária [171]. Os registos têm demonstrado cessação da fibrilhação auricular após uma fase sem perturbações respiratórias, apontando para que a alteração do ritmo cardíaco tenha sido induzida pela SAOS. Pensa-se que a ausência de tais estímulos levou à estabilização eléctrica auricular, retorno ao ritmo sinusal [172], ao desaparecimento da fibrilhação auricular e do bloqueio cardíaco após o início do tratamento com CPAP em SAOS grave [173]. O papel patogénico da SAOS é indiciado por um aumento de quatro vezes na prevalência de fibrilhação auricular em indivíduos com um IAH igual ou superior a 30, sendo descrito por investigadores do *Sleep Heart Health Study* [165]. Por último, a relevância clínica do papel da SAOS na fibrilhação auricular é indicada pela elevada taxa de recorrência de fibrilhação

auricular em doentes com SAOS cujo tratamento foi inadequado, testando-se a hipótese de que o tratamento da SAOS pode estar associado com menor recorrência [169]. No entanto, a fibrilhação auricular é também um factor de risco para a apneia central do sono [174], sugerindo que a sua associação com a SAOS pode reflectir um efeito geral das apneias do sono em vez de ser específico para a SAOS.

Garrigue *et al.* [175] propuseram que nos doentes com SAOS, o *overdrive* do *pacings* auricular reduz significativamente o número de eventos de apneia do sono obstrutiva ou central sem reduzir o tempo total de sono; e descreveram que o IAH diminuía quando os doentes eram submetidos a marcha em comparação com condições em repouso. Posteriormente, outros estudos referem que o *overdrive* do *pacings* auricular não tem qualquer efeito significativo sobre a SAOS, não confirmando portanto os resultados anteriores [176, 177].

## 8. SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO, RISCO CARDIOVASCULAR E SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica ou síndrome X é um termo usado para descrever uma combinação de cinco variáveis: obesidade abdominal (aumento do perímetro abdominal), aumento de triglicéridos ( $> 150$  mg/dl), diminuição de HDLc ( $< 40$  mg/dl no homem ou  $< 50$  mg/dl na mulher), HTA, e resistência à insulina ou intolerância à glicose (glicémia em jejum  $> 110$  mg/dl) [178]. Qualquer indivíduo com três destes cinco critérios será classificado como tendo síndrome metabólica. Esta síndrome é um factor de risco para a doença cardiovascular particularmente a HTA. Além de ser um factor de risco para doenças cardiovasculares, a SAOS é também um factor de risco para intolerância à glicose [54]. Muitos doentes com SAOS têm critérios de síndrome metabólica e vice versa.

Recentemente tem-se debatido se a SAOS é considerada ou não uma alteração anatómica. Os pontos de vista a favor e contra são baseados na premissa de que a obesidade é um factor puramente anatómico/mecânico. Embora a obesidade possa afectar a anatomia, inclusive das vias aéreas superiores, parece que o papel da obesidade na génese da SAOS é essencialmente através da sua actividade metabólica e que o tipo de gordura predominante na SAOS, tal como na síndrome metabólica, é a gordura visceral [179, 180)].

Num estudo longitudinal de 4 anos em *Wisconsin* que avaliou 690 indivíduos, um aumento de 10% do peso corporal esteve associado com um aumento de seis vezes do risco da SAOS [181]. Nesse mesmo estudo, a redução de 10% do peso reduziu em 26% o IAH.

Estudos epidemiológicos recentes referem uma associação da duração do sono e o IMC. Oito estudos independentes indicaram que um sono habitualmente de curta duração e ou superficial pode aumentar o risco de obesidade, e quatro estudos revelaram um aumento do risco de diabetes tipo 2 em sono de curta duração [182]. A figura 3 representa um esquema dos mecanismos da privação do sono que podem resultar num aumento do risco de resistência

à insulina e diabetes, quer afectando directamente os parâmetros de tolerância à glicose ou indirectamente por distúrbios na regulação do apetite, levando a uma ingestão elevada de alimentos e aumento de peso.

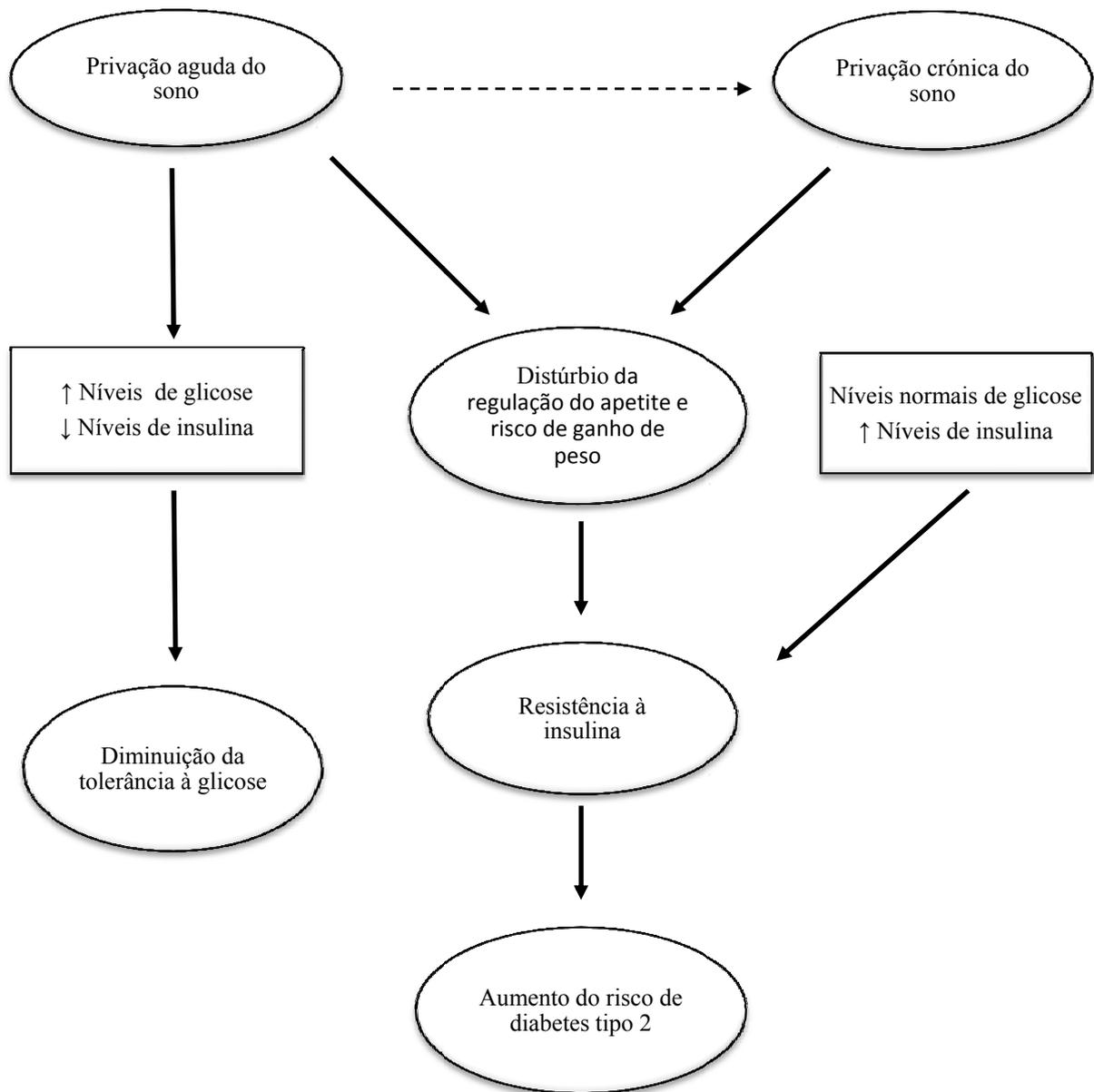


Figura 3 – Mecanismos pelos quais a privação do sono pode resultar no aumento do peso, alteração do metabolismo da glicose e diabetes tipo 2 [adaptado da referência 182].

Interações hormonais envolvem o sono e seu metabolismo, e o estilo de vida actual afecta os ciclos do sono e vigília, com a finalidade de diminuir progressivamente os períodos de sono, em todas as idades, comparada com as décadas anteriores. Vários artigos têm sido recentemente publicados sobre o relacionamento entre SAOS e síndrome metabólica [29, 182, 183], dando especial atenção ao aumento do risco cardiovascular. No final dos anos 90 a associação da SAOS e síndrome metabólica foi designada como síndrome Z [69]. Cada vez existe uma maior evidência de que a SAOS e a hipoxia intermitente podem afectar independentemente o metabolismo.

## 8.1 RESISTÊNCIA À INSULINA

A síndrome metabólica foi reconhecida como síndrome da resistência à insulina sendo esta um estado precursor de diabetes.

Ip *et al.* [184] relataram que marcadores de gravidade da SAOS (IAH e SaO<sub>2</sub> mínima) estavam associados à resistência à insulina, enquanto Punjabi *et al.* [185] descreveram que em homens ligeiramente obesos e saudáveis da população geral, as perturbações respiratórias relacionadas com o sono estavam associadas à resistência à insulina. Dados transversais do *Sleep Heart Health Study* encontraram resultados semelhantes em coortes da população, sugerindo que as perturbações respiratórias relacionadas com o sono estão independentemente associadas com a intolerância à glicose e resistência à insulina e pode levar a diabetes tipo 2 [186].

Uma série de estudos epidemiológicos têm sido realizados para avaliar a prevalência da SAOS em várias etnias e grupos raciais. Assim, estudos realizados em doentes que rersonam confirmaram a associação de perturbações respiratórias relacionadas com o sono e a resistência à insulina ou diabetes em homens coreanos [187] e indianos não obesos [188].

Em todos os estudos, a associação foi independente da obesidade, muito embora a obesidade seja conhecida por aumentar o risco de intolerância à glicose. Os doentes obesos com SAOS são mais resistentes à insulina do que os doentes apenas obesos. Assim, a SAOS agrava a sensibilidade à insulina nos obesos, independentemente do grau e distribuição da adiposidade. Resultados semelhantes foram encontrados em indivíduos com suspeita da SAOS [189]. Outros estudos efectuados em crianças com suspeita de perturbações respiratórias relacionadas com o sono, demonstraram que a resistência à insulina e a dislipidémia parecem ser determinadas mais pelo grau de adiposidade do corpo do que pela gravidade das perturbações respiratórias relacionadas com o sono, pelo que a diminuição de peso deverá ser encorajada [190]. Doenças caracterizadas por episódios de hipoxia crónica

estão associadas com intolerância à glicose. Oltmanns *et al.* observaram que em indivíduos saudáveis, a hipoxia, parece ter um papel importante na intolerância à glicose [191]. O tratamento com CPAP restabelece rapidamente a sensibilidade à insulina, especialmente em doentes não obesos [192], mas paradoxalmente durante a aplicação aguda de CPAP em doentes com SAOS, obesos e não diabéticos observou-se um aumento do nível de glicose [193]. Resumindo, a SAOS agrava o metabolismo da glicose, mas este efeito é reversível com tratamento.

## 8.2 DIABETES TIPO 2

Estudos epidemiológicos recentes demonstraram que a diabetes tipo 2 está frequentemente associada com a SAOS e a sonolência diurna [184-186, 194]. Um grande estudo populacional de mais de 1.000 doentes, apresentado na Conferência *Internacional of American Thoracic Society* em 2007, sugeriu que a SAOS está independentemente associada com a incidência de diabetes tipo 2, e que aumentando a gravidade da SAOS há um maior risco de desenvolver diabetes [195]. Dois grandes estudos longitudinais populacionais utilizaram indivíduos que ressonam como um substituto marcador da SAOS e investigaram o desenvolvimento de diabetes tipo 2 durante um período de 10 anos. Ambos os estudos utilizaram métodos de controlo por idade, aumento de peso, álcool, fumo, actividade física, e outros factores de confundimento. No primeiro estudo envolvendo 2.688 homens suecos na faixa etária dos 30-69 anos, foi demonstrado que ressonar habitualmente é um factor de risco independente para a incidência de diabetes [196]. O segundo estudo de coorte provém do *Nurses Health Study*, incluindo 69.852 mulheres enfermeiras nos Estados Unidos com idades compreendidas entre os 40-65 anos. Os autores descobriram que um ressonar regular estava associado com duas vezes mais risco de desenvolver diabetes tipo 2 [197].

A SAOS está associada com uma elevada frequência de diabetes tipo 2 e intolerância à

glicose, cuja prevalência é respectivamente de 30,1% e 20% [198], e estudos em indivíduos que ressonam chegaram a conclusões idênticas [197, 199]. Em estudos prospectivos, o risco de desenvolver diabetes foi maior em doentes que ressonam do que em doentes que não ressonam [196, 197], especialmente em indivíduos obesos [196]. No entanto, o tratamento da SAOS com CPAP no doente diabético pode melhorar a resposta à insulina [200-202].

### 8.3 METABOLISMO LIPÍDICO E ESTEATOSE HEPÁTICA

Recentemente tem sido estudada a alteração do metabolismo lipídico e a esteatose hepática na SAOS. Após o tratamento com CPAP dos doentes com SAOS, o colesterol total tende a diminuir [203]. Também é possível que o HDLc em doentes com SAOS seja funcionalmente menos eficaz na prevenção da oxidação lipoproteína de baixa densidade [204]. Existe uma associação significativa entre IAH e níveis séricos de HDLc, independente da idade, sexo, IMC, diabetes e medicação para diminuir os lípidos. Foi encontrada uma relação independente entre a mudança do IAH e a mudança do HDLc ou triglicéridos respectivamente. Todos os doentes com níveis séricos alterados de lípidos/lipoproteína melhoraram significativamente com terapêutica com CPAP. Este estudo demonstrou a influência da SAOS e da sua terapêutica sobre os níveis de HDLc. Efectivamente, o HDLc aumentou após o tratamento com CPAP e esta mudança estava correlacionada com a diminuição do IAH [205]. De acordo com Singh *et al.* [206], a prevalência da SAOS foi de 50% em doentes com esteatose hepática não alcoólica, enquanto que a SAOS grave representa um factor de risco para o aumento das enzimas do fígado e esteatose hepática independentemente do peso corporal [207]. Num estudo efectuado por Chin *et al.* 35% dos doentes obesos com SAOS mostraram níveis anormais de aminotransferase sérica, revertendo para valores normais durante o tratamento com CPAP [208]. Estudos experimentais efectuados em ratos também sugerem que a hipoxia intermitente tem alguma relevância na

patogénese da dislipidémia [209, 210], sustentando um papel independente da SAOS, em adição à obesidade, na patogénese da esteatose hepática não alcoólica [211].

## 9. MECANISMOS BÁSICOS DE DOENÇA CARDIOVASCULAR NA SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Os mecanismos subjacentes às doenças cardiovasculares em doentes com SAOS continuam por esclarecer. A patogénese é provavelmente um processo multifactorial envolvendo uma gama de diversos mecanismos como a hiperactividade do sistema nervoso simpático, activação das vias selectivas da inflamação, *stress* oxidativo, disfunção endotelial, alterações da coagulação do sangue e desregulação metabólica.

### 9.1 HIPERACTIVIDADE DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

Muitos estudos referem hiperactividade simpática em doentes com SAOS [45, 212]. Os episódios repetidos de obstrução das vias aéreas superiores, característicos da SAOS provocam hipoxia intermitente e grandes oscilações na pressão intratorácica desencadeando respostas autónomas, incluindo a hiperactividade do sistema nervoso simpático. Em doentes com SAOS foi descrito um aumento dos níveis de catecolaminas urinárias cujos níveis diminuem após traqueostomia [45]. Existe uma relação directa entre hipoxemia e aumento da actividade simpática [213, 214] e a elevada actividade neuromuscular simpática foi atenuada durante a apneia com a administração de O<sub>2</sub> [214]. Sendo os quimiorreflexos um importante mecanismo da regulação respiratória e função cardiovascular autónoma, Narkiewicz *et al.* [212] demonstraram que a SAOS está associada a uma potenciação selectiva das respostas autónomas, hemodinâmicas e ventilatórias e à activação quimiorreflexa periférica por hipoxia comparados com controlos normais. Outros registos indicam uma diminuição significativa nos níveis de catecolaminas plasmáticas e urinárias após terapia com CPAP [215, 216]. Os doentes com SAOS têm elevados níveis de actividade neuromuscular simpática que diminuem significativamente após tratamento prolongado com CPAP [46].

Há uma evidência de que a sensibilidade reflexa baroreceptora espontânea está reduzida na

SAOS grave. Isto sugere que em tais doentes a disfunção baroreflexa, e não só a estimulação quimiorreceptora por hipoxia podem estar envolvidas na activação simpática que ocorre durante o sono. Tal disfunção pode contribuir para um aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular nesses doentes, [217] e pode ser revertida com CPAP. Esta melhoria é particularmente evidente com o tratamento a longo prazo [218], embora um pequeno melhoramento também possa ser detectado após a aplicação de CPAP durante pouco tempo [219].

O estudo do papel da hiperactividade simpática na patogénese da HTA em SAOS foi baseado em modelos animais. Nestes, foi encontrado um aumento da pressão arterial, cujo valor diminui quando foi abolida a oclusão da via aérea [76, 220]. Estas alterações da pressão arterial não foram observadas com um despertar induzido e recorrente sem oclusão da via aérea, indicando que os eventos obstrutivos associados ao despertar foram responsáveis pelos efeitos observados [220]. Estas alterações da pressão arterial foram impedidas por bloqueio cirúrgico e farmacológico do nervo eferente do simpático da artéria renal e/ou da medula adrenal em modelos de ratos com hipoxia intermitente [221, 222].

## 9.2 INFLAMAÇÃO

Na SAOS têm sido avaliados dois marcadores de inflamação sistémica, a proteína C reactiva (PCR) e o factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). A PCR, um importante marcador sérico de inflamação, é sintetizada pelo fígado e regulada por uma citocina, a interleucina (IL)-6 [223]. Considerando que a inflamação tem um papel de relevo na patogénese de eventos cardiovasculares, a avaliação dos marcadores de inflamação tem sido proposta como um método para melhorar a predição do risco desses eventos. Estudos prospectivos têm demonstrado que a PCR é um forte predictor dos futuros eventos coronários em mulheres aparentemente saudáveis [224]. Também em homens aparentemente saudáveis, níveis

elevados de PCR predizem futuros riscos de desenvolvimento de doença arterial periférica sintomática, sustentando assim a hipótese de que a inflamação crónica é importante na patogénese da aterotrombose [225].

Os níveis de PCR e IL-6 são significativamente mais elevados em doentes com SAOS do que nos indivíduos controlo, estando estes níveis relacionados com a gravidade da SAOS, e desempenhando um papel importante para a inflamação na patogénese da doença cardiovascular [226, 227]. Além disso, o tratamento com CPAP melhorou a arquitectura e a qualidade de sono e diminuiu os níveis de IL-6 e PCR, tendo-se concluído que os níveis destes marcadores são elevados em doentes com SAOS, mas são reduzidos mediante tratamento com CPAP [226].

O TNF- $\alpha$  é outra citocina inflamatória, que é regulada pelo factor de transcrição nuclear, o principal regulador do gene inflamatório [228], e que contribui para o desenvolvimento da aterosclerose [229]. Níveis elevados de TNF- $\alpha$  têm sido referidos como estando relacionados com o risco cardiovascular [230]. Os níveis de TNF- $\alpha$  estão elevados na SAOS e diminuem com CPAP [229], e tanto as células T como os monócitos foram referidos como uma potencial fonte desta citocina [231]. Além disso, a SAOS pode estar associada com um gene de polimorfismo TNF- $\alpha$  que resulta numa elevada produção de TNF- $\alpha$  [232].

Em doentes com SAOS, a hipoxia activa a adesão molecular na superfície celular do endotélio e dos leucócitos, resultando em lesão do sistema cardiovascular, por aumentar os níveis de adesão molecular intercelular 1, de adesão molecular de células vasculares, e de L-selectina, que melhoram com o uso de CPAP [233].

As citocinas inflamatórias, tais como o TNF- $\alpha$  e a IL-6 causam a adesão molecular [234], dando mais uma prova do importante papel da inflamação na morbidade cardiovascular da SAOS.

O principal estímulo para a activação das vias da inflamação parece ser a hipoxia

intermitente, uma vez que a hipoxia crónica promove mecanismos adaptativos [235].

### 9.3 STRESS OXIDATIVO

A SAOS está associada com *stress* oxidativo e com disfunção do miocárdio. A hipoxia intermitente crónica, componente da SAOS é suficiente para originar estes efeitos.

Estudos em ratos demonstraram que a hipoxia intermitente crónica origina *stress* oxidativo que posteriormente leva à disfunção ventricular esquerda [236]. Da mesma forma, a hipoxia intermitente crónica associada ao *stress* oxidativo tem mostrado resultar em apoptose celular dos neurónios corticais em ratos [237]. O *stress* oxidativo pode ser responsável por uma redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), potencializa a peroxidação lipídica [238] e os níveis de 8-isoprostano que estão aumentados nas vias aéreas e no plasma de doentes com SAOS, sendo consideravelmente reduzidos depois da terapia com CPAP. O *stress* oxidativo pode ter um papel chave na ligação entre SAOS e o elevado risco de doença cardiovascular. A medição de 8-isoprotano no ar expirado poderá ajudar a identificar os doentes com alto risco de desenvolvimento de doença cardiovascular [239].

### 9.4 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio vascular controla várias funções por intermédio de mediadores vasoactivos em resposta a estímulos físicos ou bioquímicos e é o principal regulador da hemostase vascular. O endotélio mantém o equilíbrio entre a vasodilatação e a vasoconstrição. Se este balanço pende para a vasoconstrição, ocorre disfunção endotelial, originando lesão da parede arterial. Sabe-se que a disfunção endotelial ocorre em resposta a factores de risco cardiovasculares e que precede ou acelera o desenvolvimento de aterosclerose [240]. Esta disfunção tem um valor preditivo de episódios cardiovasculares em doentes com dor torácica e/ou doença coronária [241]. A disfunção endotelial parece também ocorrer em doentes adultos jovens

com SAOS com pouca evidência de doença cardiovascular, na sequência de estudos que avaliaram a velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral e a espessura íntima-média, diâmetro e distensibilidade [242]. Doentes com SAOS têm um enfraquecimento da vaso-resistência e da vasodilatação endotelial dependente. Isto pode ter implicações com a patogénese da HTA e insuficiência cardíaca.

Observa-se uma moderada vaso-resistência e dilatação do endotélio-dependente em doentes com SAOS, quando comparados com os indivíduos controlo. Isto é evidente na ausência de outras doenças, sugerindo que a SAOS é uma causa independente de disfunção endotelial. Considera-se que alterações na vaso-resistência e na função endotelial podem preceder, e possivelmente predis põem para a HTA e insuficiência cardíaca em doentes com SAOS.

Existe portanto um papel para esta disfunção na patogénese de complicações cardiovasculares em SAOS apoiado por vários estudos [243, 244]. O tratamento com CPAP melhora a função endotelial [245].

O maior vasodilatador libertado pelo endotélio é o NO [246], e uma diminuição da sua produção pode ser um sinal precoce de aterosclerose.

Os níveis plasmáticos de NO são reduzidos em doentes com SAOS e podem ser aumentados com o tratamento a curto ou longo prazo com CPAP [247, 248]. A disfunção endotelial é frequentemente observada em doentes com HTA, hiperlipidémia, diabetes ou fumadores e estas comorbilidades podem limitar a importância da SAOS como um factor de risco independente para disfunção endotelial.

## 9.5 ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO DO SANGUE

Na SAOS há indícios de um estado de hipercoagulabilidade e excesso da activação plaquetária que pode ajudar a explicar o aumento da prevalência de doenças cardiovasculares

nessa população [249]. O aumento dos níveis de circulação de factores de coagulação activados foram referidos por Robinson *et al.* [203] em doentes com SAOS não tratada, contribuindo potencialmente para o risco vascular, mas o tratamento com CPAP parece não resultar. Em dois estudos recentemente realizados em doentes com SAOS não tratada, o aumento do nível D-dímero e a sua relação com a gravidade da hipoxemia nocturna, sugere que um estado de hipercoagulabilidade está envolvido no risco cardiovascular da SAOS [250, 251]. Outros estudos referem aumento da viscosidade do plasma e do fibrinogénio em adultos, directamente relacionado com a gravidade da SAOS [252]; um aumento do fibrinogénio em crianças com perturbações respiratórias relacionadas com o sono [253]; e a diminuição da activação das plaquetas após o tratamento com CPAP [254, 255]. Contudo, subsistem algumas incertezas sobre o papel independente da SAOS no aumento da coagulabilidade do sangue, devido à coexistência de outros factores de risco cardiovascular [254], à falta de associação entre os marcadores como o fibrinogénio e os índices de gravidade de perturbações respiratórias relacionadas com o sono em crianças [253] e à incompleta normalização da coagulação após o tratamento com CPAP [203, 254].

## 9.6 DISFUNÇÃO METABÓLICA

A disfunção metabólica decorre de factores relacionados com a SAOS, tais como uma maior actividade simpática, fragmentação do sono e hipoxia intermitente. Os fenómenos de hipoxia intermitente provocam resistência à insulina e perturbação das vias da leptina [17].

### 9.6.1 INTOLERÂNCIA À GLICOSE

Alguns estudos têm encontrado aumento da resistência à insulina e diminuição da tolerância à glicose na SAOS, independente do peso corporal [184, 256], e um aumento do IAH associado ao agravamento da resistência à insulina independente da obesidade [185]. Em

doentes não diabéticos com SAOS, a circulação de produtos finais da glicação avançada (*advanced glycation endproducts* - AGEs) têm sido referidos como correlacionados com a gravidade da SAOS [257] e uma relação causa-efeito entre hipoxia e intolerância à glicose tem sido demonstrada por estudos em indivíduos saudáveis [191].

Estudos com animais revelaram que a hipoxia intermitente pode acelerar a progressão da resistência à insulina e intolerância à glicose associadas à obesidade, que parece ser dependente da disrupção das vias da leptina [258].

#### 9.6.2 VIA DA LEPTINA

A leptina é uma hormona derivada do adipócito e está envolvida na regulação do peso corporal através do controlo do apetite e da energia despendida. A leptina pode também estar relacionada com a fisiopatologia da síndrome da resistência à insulina, que por sua vez está associada com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Níveis elevados de leptina plasmática são um forte prognóstico de enfarte agudo do miocárdio no homem [259].

A actividade proangiogénica da leptina sugere a hipótese que a sua produção pode ser regulada pela hipoxia [260]. Doentes com SAOS e hipercapnia têm níveis circulantes de leptina mais elevados do que os indivíduos sem hipercapnia quando comparados com o mesmo IMC [261], e dados semelhantes foram obtidos na síndrome de hipoventilação da obesidade [262].

A hipoxemia durante o sono pode ser o principal determinante da circulação dos níveis de leptina, embora a localização dos depósitos de gordura no corpo possam contribuir para os elevados níveis de leptina em doentes com SAOS que não são obesos [263].

Foi referido que o tratamento efectivo com CPAP está associado com uma redução dos níveis de leptina. No entanto, não só se verificou uma importante e independente correlação entre a mudança dos níveis de leptina com tratamento e a alteração do IMC, mas também com

a mudança no IAH [264], embora noutro estudo seja sugerido que a leptina é um factor hormonal influenciado pelo CPAP em doentes com SAOS, independentemente das alterações do IMC [265].

O IAH não tem uma contribuição adicional para os níveis de leptina o que sugere que um aumento dos níveis de leptina na SAOS pode estar relacionado com quantidades mais elevadas de gordura visceral e/ou citoquinas. Também há evidência que os níveis de leptina à tarde são relativamente mais elevados nos doentes com SAOS comparados com indivíduos controlo [29].

## 10. CONCLUSÃO

A SAOS e a doença cardiovascular são altamente prevalentes nos países ocidentalizados. Há uma grande evidência de que a SAOS é um factor de risco independente para a HTA, no entanto, também está associada a doença cardíaca isquémica, a insuficiência cardíaca e provavelmente a AVC. Contudo, é necessário reunir mais informação epidemiológica na Europa, sendo a Acção para a Cooperação no campo do *Scientific and Technical Research* (COST) um passo importante. Os mecanismos básicos envolvidos no aumento do risco cardiovascular na SAOS não são claros. Estando no entanto a SAOS associada com alterações da regulação cardiovascular autónoma, caracterizadas por um aumento da actividade do sistema nervoso simpático, variações da frequência cardíaca e aumento da variabilidade da pressão arterial.

A hipoxia intermitente crónica componente da SAOS está associada ao *stress* oxidativo e processos inflamatórios, tendo estes um papel importante na evolução da aterogénese e doença vascular subsequente.

Estudos efectuados em modelos animais ainda não foram completamente testados em populações humanas com SAOS, necessitando de um maior empenhamento na investigação pela comunidade científica, com o objectivo de identificar terapêuticas inovadoras que melhorem a saúde da população.

Numa perspectiva futura, considero como prioritário de um modo geral a continuação dos estudos em curso, assim como uma maior investigação em crianças, mulheres e idosos. Apesar do progresso dos últimos anos, na identificação de possíveis mecanismos que expliquem a associação entre SAOS e doenças cardiovasculares, ainda existem muitas deficiências relacionadas com o insuficiente tamanho da amostra, falta de controlo das populações e insuficiência para verificar as potenciais variáveis encontradas, como por exemplo o IMC, o que origina achados contraditórios. Em termos gerais, existe a necessidade

de realização de estudos em grande escala em doentes com SAOS e que sejam controlados para factores confundidores. Estes estudos terão que avaliar a interacção dos vários factores de risco que podem levar ao desenvolvimento de doença cardiovascular na SAOS, como por exemplo quais os efeitos da privação do sono. De referir ainda as perturbações respiratórias relacionadas com o sono noutros grupos específicos, nomeadamente crianças, cujo estilo de vida mais sedentário e cuja ingestão de calorias em excesso, provocam uma maior prevalência de obesidade e síndrome metabólica.

Sobre a fisiopatogenia da SAOS no sexo feminino, pouco se sabe, uma vez que a maioria dos estudos efectuados têm incidido essencialmente sobre indivíduos do sexo masculino, meia idade e obesos, pelo que as várias hipóteses já formuladas necessitam de mais pesquisa e avaliação.

A SAOS tem grande prevalência nos idosos, contudo, considerando as várias patologias que os afectam e a falta de informação clínica, não nos permite estabelecer a sua relação com a morte provocada por episódios cardiovasculares agudos, pelo que considero importante mais investigação nesta faixa etária.

Considero ainda como prioridades específicas desta investigação futura, a realização de mais estudos que explorem adequadamente os mecanismos moleculares das vias inflamatórias tais como as que se relacionam com o TNF- $\alpha$  e a PCR.

O papel da hipoxia intermitente, fragmentação do sono e dos efeitos nos diferentes tipos e tamanhos dos vasos sanguíneos não está bem esclarecido, sendo necessários mais estudos nesta área de investigação, apesar de se ter verificado um aumento do importante papel da hiperactividade do sistema nervoso simpático na fisiopatologia da disfunção vascular na SAOS, nos últimos anos.

Outras áreas potencialmente importantes para futuros estudos são a da hipercoagulabilidade e sua ligação com a SAOS, a evidência da disfunção endotelial na

SAOS e os mecanismos da disfunção metabólica nos doentes com esta síndrome.

## **11. BIBLIOGRAFIA**

- 1 McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007 Jan;29(1):156-78.
- 2 Thurnheer R. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease – time to act! *Swiss Med Wkly* 2007 Apr 21;137(15-16):217-22.
- 3 American Academy of Sleep Medicine (AASM). *International Classification of Sleep Disorders*. Westchester, AASM; 2005.
- 4 Hosselet JJ, Ayappa I, Norman RG, Krieger AC, Rapoport DM. Classification of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:398–405.
- 5 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;22:667-89.
- 6 Stradling JR, Davies RJO. Sleep 1. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 2004;59:73–8.
- 7 Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnoea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999;340:847–51.
- 8 Finn L, Young T, Palta M, Fryback DG. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 1998;21:701–6.
- 9 Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T et al. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:861–5.
- 10 Schwartz DJ, Kohler WC, Karatinos G. Symptoms of depression in individuals with obstructive sleep apnea may be amenable to treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 2005;128:1304–9.
- 11 Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstrutive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003 Oct 8;290(14):1906-14.
- 12 Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005;9:131–40.
- 13 Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378–84.
- 14 Wieber S. The cardiac consequences of the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Mt Sinai J Med* 2005;72(1):10-2.

- 15 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2007 Jun;25(6):1105-87.
- 16 Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–53.
- 17 Wolk R, Somers K. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol* 2007 Jan;92(1):67-78.
- 18 Wittman V, Rodenstein DO. Health care costs and the sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 2004;8:269–79.
- 19 Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Brin YS, Simon T, Tal A, Reuveni H. Determinants affecting health-care utilization in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* 2005;128:1310–4.
- 20 Smith R, Ronald J, Dealvaive K, Walld R, Manfreda J, Kryger MH. What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis? *Chest* 2002;12:164–72.
- 21 Krieger J, Meslier N, Lebrun T, et al. Accidents in obstructive sleep apnea patients treated with nasal continuous positive pressure: a prospective study. *Chest* 1997;112:1561–6.
- 22 Ayas NT, Fitzgerald JM, Fleetham JA et al. Cost-effectiveness of continuous positive airway pressure therapy for moderate to severe obstructive sleep apnea/hypopnea. *Arch Intern Med* 2006;166:977–84.
- 23 Pelletier-Fleury N, Meslier N, Gagnadoux F et al. Economic arguments for the immediate management of moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2004;23:53–60.
- 24 Ferretti A, Giampiccolo P, Cavalli A, Milic-Emili J, Tantucci C. Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. *Chest* 2001;119:1401–8.
- 25 Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2408–13.
- 26 Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005;99:1592–9.
- 27 Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217–39.
- 28 Villanueva AT, Buchanan PR, Yee BJ, Grunstein RR. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2005;9:419–36.
- 29 Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9:211–24.

- 30 Netzer NC, Hoegel JJ, Loube D et al. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care. *Chest* 2003;124:1406–14.
- 31 Obstructive sleep apnoea syndrome. Action B26 website: [www.costB26.net](http://www.costB26.net).
- 32 Wiegand L, Zwilich CW. Obstructive sleep apnea. In Bone RC (Ed) *Disease-a-Month*. St. Louis, Mosby Year Book; 1994, volume XL, 4, p.199-252.
- 33 American Academy of Sleep Medicine (AASM). *The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events*. Westchester, IL; 2007.
- 34 Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996;334(4):99-104.
- 35 Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230–5.
- 36 Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19(12):2271-7.
- 37 Bhama JK, Spagnolo S, Alexander EP, Greenberg M, Trachiotis GD. Coronary revascularization in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Heart Surg Forum* 2006;9(6):E813-7.
- 38 Trinder J. Respiratory and cardiac activity during sleep onset. In: Bradley TD, Floras JS, editors. *Sleep apnea: implications in cardiovascular and cerebrovascular disease*. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 337–54.
- 39 Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:909–39.
- 40 Orem J, Osorio I, Brooks E, Dick T. Activity of respiratory neurons during NREM sleep. *J Neurophysiol* 1985;54:1144–56.
- 41 Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain* 1991;114:1281–95.
- 42 Leung R, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* vol 164 2001;2147-65.
- 43 Ringler J, Basner RC, Shannon R, Schwartzstein R, Manning H, Weinberger SE et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990;69:2143–48.
- 44 Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:1071–7.
- 45 Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987;10:35–44.

- 46 Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;100:2332–5.
- 47 Marrone O, Bonsignore MR. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2002;6:175–93.
- 48 Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980;3:221–4.
- 49 Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990;97:27–32.
- 50 Pendlebury ST, Pepin JL, Veale D, Levy P. Natural evolution of moderate sleep apnoea syndrome: significant progression over a mean of 17 months. *Thorax* 1997;52:872–8.
- 51 Zaninelli A, Fariello R, Boni E, Corda L, Alicandri C, Grassi V. Snoring and risk of cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 1991;32:347–51.
- 52 Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi 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;166:159–65.
- 53 Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076–84.
- 54 Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000;16:128–33.
- 55 Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735–41.
- 56 He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94:9–14.
- 57 Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005;25:514–20.
- 58 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;353:2034–41.
- 59 Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest* 1988;94:1200–4.
- 60 Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A et al. Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J* 2000;15:326–31.

- 61 Marti S, Sampol G, Munoz X et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002;20:1511–8.
- 62 Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005;128:624–33.
- 63 Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206–14.
- 64 Seppälä T, Partinen M, Penttilä A, Aspholm R, Tiainen E, Kaukianen A. Sudden death and sleeping history among finnish men. *J Intern Med* 1991;229:23–8.
- 65 Robinson GV, Stradling JR, Davies RJ. Sleep. 6: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax* 2004;59:1089–94.
- 66 Dart RA, Gregoire JR, Gutterman DD, Woolf SH. The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing. *Chest* 2003;123:244–60.
- 67 Lattimore JL, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:429–37.
- 68 Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000;55:736–40.
- 69 Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998;53:S25–8.
- 70 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–72.
- 71 Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479–82.
- 72 Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829–36.
- 73 Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21:241–7.
- 74 Wright JT Jr, Redline S, Taylor AL et al. Relationship between 24-h blood pressure and sleep disordered breathing in a normotensive community sample. *Am J Hypertens* 2001;14:743–8.
- 75 Parker JD, Brooks D, Kozar LF et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1888–96.

- 76 Fletcher EC. Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J Appl Physiol* 2001;90:1600–5.
- 77 Norman D, Loredó JS, Nelesen RA et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:840–5.
- 78 Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña JJ, 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;29:951-7.
- 79 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;50:417-23.
- 80 Baguet JP, Hammer L, Levy P et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005;23:521–7.
- 81 Sharabi Y, Scope A, Chorney N, Grotto I, Dagan Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens* 2003;16:236–9.
- 82 Haas DC, Foster GL, Nieto FJ et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension. *Circulation* 2005;111:614–21.
- 83 Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD et al. Relationship of systolic BP to obstructive sleep apnea in patients with heart failure. *Chest* 2003;123:1536–43.
- 84 Planes C, Leroy M, Fayet G, Aegerter P, Foucher A, Raffestin B. Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood pressure fluctuations in hypertensive subjects. *Eur Respir J* 2002;20:151–7.
- 85 Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1990;8:941–6.
- 86 Sullivan JM, Vander Zwaag RV, el-Zeky F, Ramanathan KB, Mirvis DM. Left ventricular hypertrophy: effect on survival. *J Am Coll Cardiol* 1993;33:508–13.
- 87 Ganau A, Devereux RB, Pickering TG et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990;81:25–36.
- 88 Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1632–6.
- 89 Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1433–9.

- 90 Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112:375–83.
- 91 Sullivan CE, Issa F, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied by the nares. *Lancet* 1981;1:862–5.
- 92 Enright PL, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan JR, Quan SF. Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study. Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:901–4.
- 93 Amin RS, Kimball TR, Bean JA et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1395–9.
- 94 O'Brien LM, Gozal D. Autonomic dysfunction in children with sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005;28:747–52.
- 95 Tam CS, Wong M, Mcbain R, Bailey S, Waters KA. Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health* 2006;42:277–82.
- 96 O'Brien LM, Serpero LD, Tauman R, Gozal D. Plasma adhesion molecules in children with sleep-disordered breathing. *Chest* 2006;129:947–53.
- 97 de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, Waters KA. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr* 2002;140:654–9.
- 98 Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1098–103.
- 99 Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:950–6.
- 100 Gozal D, Lipton AJ, Jones KL. Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2002;25: 59–65.
- 101 Kelly A, Marcus CL. Childhood obesity, inflammation, and apnea. What is the future for our children? *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:202-3.
- 102 Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson Å, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999;14:179–84.
- 103 Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659–63.

- 104 Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19–25.
- 105 Hedner J, Ejnell H, Sellgren J et al. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl* 1988;2:847-52.
- 106 Working Group on OSA and Hypertension. Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation: what is the relationship? *Blood Press* 1993;2:166-82.
- 107 Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index. An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:81–6.
- 108 Mooe T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910–3.
- 109 Milleron O, Pilliere R, Foucher A et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728–34.
- 110 Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28:596–602.
- 111 Bonsignore MR, Smirne S, Marrone O, Insalaco G, Salvaggio A, Bonsignore G. Myocardial ischemia during sleep. *Sleep Med Rev* 1999;3:241–55.
- 112 Philip P, Guilleminault C. ST segment abnormality, angina during sleep and obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:558–9.
- 113 Joyeux-Faure M, Stanke-Labesque F, Lefebvre B et al. Chronic intermittent hypoxia increases infarction in the isolated rat heart. *J Appl Physiol* 2005;98:1691–6.
- 114 Béguin PC, Joyeux-Faure M, Godin-Ribuot D, Lévy P, Ribouot C. Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia. *J Appl Physiol* 2005;99:1064–9.
- 115 Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341–5.
- 116 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 air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1744–9.
- 117 Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Racionero MA et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep-apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest* 2005;127:15–22.
- 118 Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004;3:333–42.

- 119 Turkington PM, Elliott MW. Sleep disordered breathing following stroke. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004;61:157–61.
- 120 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;172:1447–51.
- 121 Elwood P, Hack M, Pickering J, Hughes J, Gallacher J. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:69–73.
- 122 Gibson GJ. Sleep disordered breathing and the outcome of stroke. *Thorax* 2004;59:361–3.
- 123 Suzuki T, Nakano H, Maekawa J et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep* 2004;27:129–33.
- 124 McArdle N, Riha RL, Vennelle M et al. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease. A case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 2003;34:2916–21.
- 125 Selic C, Siccoli MM, Hermann DM, Bassetti CL. Blood pressure evolution after acute ischemic stroke in patients with and without sleep apnea. *Stroke* 2005;36:2614–8.
- 126 Parra O, Arboix A, Bechich S et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375–80.
- 127 Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl K. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing. *Stroke* 1998;29:87–93.
- 128 Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, Garcia-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004;24:267–72.
- 129 Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ, Cabero-Salt L, Salcedo-Maiques E. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005;128:2123–9.
- 130 Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology* 1998;51:1051–6.
- 131 Bobinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy. *Chest* 1995;108:625–30.
- 132 Dziewas R, Humpert M, Hopmann B et al. Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims. *J Neurol* 2005;252:1394–8.

- 133 Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003;26:293–7.
- 134 Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke. Diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006;37:967–72.
- 135 Dyken ME, Yamada T, Glenn CL, Berger HA. Obstructive sleep apnea associated with cerebral hypoxemia and death. *Neurology* 2004;62:491–3.
- 136 Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006;106:21–8.
- 137 Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(15):1625-31.
- 138 Javaheri S, Parker TJ, Liming JD et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154–9.
- 139 Kusuoka H, Weisfeldt ML, Zweier JL et al. Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal Ca<sup>2+</sup>-activated force by inorganic phosphate. *Circ Res*. 1986;59:270–82.
- 140 Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671–8.
- 141 Pinski MR. Sleeping with the enemy: the heart in obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;121:1022–4.
- 142 Naughton MT. Heart failure and obstructive apnoea. *Sleep Med Rev* 1998;2:93–103.
- 143 Caples SM, Wolk R, Somers VK. Influence of cardiac function and failure on sleep-disordered breathing: evidence for a causative role. *J Appl Physiol* 2005;99:2433–9.
- 144 Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101–6.
- 145 Lanfranchi PA, Somers VK, Braghioroli A et al. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 2003;107:727–32.
- 146 Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61–6.
- 147 Quan SF, Bersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung Blood Institute. *Circulation* 2004;109:951–7.

- 148 Arzt M, Bradley TD. Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1300–8.
- 149 Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 1998;98:2269–75.
- 150 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;169:361–6.
- 151 Roebuck T, Solin P, Kaye DM, Bergin P, Bailey M, Naughton MT. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J* 2004;23:735–40.
- 152 Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR et al. Morbidity, mortality and sleep disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep* 1996;19:277–82.
- 153 Spaak J, Egri ZJ, Kubo T et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 2005;46:1327–32.
- 154 Usui K, Bradley TD, Spaak J et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnoea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2008–11.
- 155 Grimm W, Becker HF. Obesity, sleep apnea syndrome, and rhythmogenic risk. *Herz* 2006;31:213–8.
- 156 Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnoea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490–4.
- 157 Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring and sleep apnea. *Chest* 1994;106:466–71.
- 158 Becker HF, Koehler U, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax* 1998;53:Suppl. 3 S29–32.
- 159 Koehler U, Becker HF, Grimm W, Heitmann J, Peter JH, Schafer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnoea. *Am Heart J* 2000;139:142–8.
- 160 Koehler U, Fus E, Grimm W et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998;11:434–9.
- 161 Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Heart J* 2004;25:1070–6.

- 162 Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2000;118:591–5.
- 163 Stegman SS, Burroughs JM, Henthorn RW. Asymptomatic bradyarrhythmias as a marker for sleep apnea: appropriate recognition and treatment may reduce the need for pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:899–904.
- 164 Fietze I, Rotting J, Quispe-Bravo S et al. Sleep apnea syndrome in patients with cardiac pacemaker. *Respiration* 2000;67:268–71.
- 165 Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910–6.
- 166 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;60:781–5.
- 167 Adlakha A, Shepard JW Jr. Cardiac arrhythmias during normal sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med* 1992;13:437–58.
- 168 Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364–7.
- 169 Kanagala R, Murali N, Friedman PA et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589–94.
- 170 Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Venho KK, Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study. *Chest* 2004;125:879–85.
- 171 Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108:9–12.
- 172 Schulz R, Eisele HJ, Seeger W. Nocturnal atrial fibrillation in a patient with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:174.
- 173 Bridgman JC, Heddle WF. Severe nocturnal bradycardia with daytime tachycardia in obstructive sleep apnoea. *Med J Aust* 2006;184:93–4.
- 174 Ferrier K, Campbell, Yee B et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest* 2005;128:2116–22.
- 175 Garrigue S, Bordier P, Jais P et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:404–12.
- 176 Pepin JL, Defaye P, Garrigue S, Poezevara Y, Levy P. Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2005;25:343–7.

- 177 Unterberg C, Luthje L, Szych J, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S. Atrial overdrive pacing compared to CPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Heart J* 2005;26:2568–75.
- 178 Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Evaluation Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16;285(19):2486-97.
- 179 Schwab RJ. Pro/con editorials. Pro: sleep apnea is not an anatomic disorder. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(3):270–3.
- 180 Strohl KP. Pro/con editorials. Con: sleep apnea is an anatomic disorder. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(3):270–3.
- 181 Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-21.
- 182 Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005;99:2008–19.
- 183 Svatikova A, Wolk R, Gami AS, Pohanka M, Somers VK. Interactions between obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005;5:53–8.
- 184 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;165:670–6.
- 185 Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677–82.
- 186 Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521–30.
- 187 Shin C, Kim J, Kim J et al. Association of habitual snoring with glucose and insulin metabolism in nonobese Korean adult men. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:287–91.
- 188 Udawadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:168–73.
- 189 Tassone F, Lanfranco F, Gianotti L et al. Obstructive sleep apnoea syndrome impairs insulin sensitivity independently of anthropometric variables. *Clin Endocrinol* 2003;59:374–9.
- 190 Tauman R, O'Brien LM, Ivanenko A, Gozal D. Obesity rather than severity of sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipidemia in snoring children. *Pediatrics* 2005;116:e66–e3.

- 191 Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1231–7.
- 192 Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156–62.
- 193 Czupryniak L, Loba J, Pawlowski M, Nowak D, Bialasiewicz P. Treatment with continuous positive airway pressure may affect blood glucose levels in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005;28:601–3.
- 194 Katsumata K, Okada T, Miyao M, Katsumata Y. High incidence of sleep apnea syndrome in a male diabetic population. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;13:45–51.
- 195 Botros N, Shah N, Mohsenin V, Roux F, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:A359.
- 196 Elmasry A, Janson C, Lindberg E, Gislason T, Tageldin M, Boman G. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med* 2000;248:13–20.
- 197 Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002;155:387–93.
- 198 Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156–60.
- 199 Enright PL, Newman AB, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Boyle PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults. *Sleep* 1996;19:531–8.
- 200 Brooks B, Cistulli PA, Borkman M et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1681–5.
- 201 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;165:447–52.
- 202 Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004;71:252–9.
- 203 Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004;59:777–82.
- 204 Tan KC, Chow WS, Lam JC et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis* 2006;184:377–82.

- 205 Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006;27:121–7.
- 206 Singh H, Pollock R, Uhanova J, Kryger M, Hawkins K, Minuk GY. Symptoms of obstructive sleep apnea in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2005;50:2338–43.
- 207 Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005;41:1290–6.
- 208 Chin K, Nakamura T, Takahashi K et al. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med* 2003;114:370–6.
- 209 Li J, Thorne LN, Punjabi NM et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res* 2005;97:698–706.
- 210 Li J, Grigoryev DN, Ye SQ et al. Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice. *J Appl Physiol* 2005;99:1643–48.
- 211 Barcelò A, Miralles C, Barbé F, Vila M, Pons S, Agustí AGN. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000;16:644–7.
- 212 Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99:1183–9.
- 213 Smith ML, Niedermaier ON, Hardy SM, Decker MJ, Strohl KP. Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. *J Auton Nerv Syst* 1996;56:184–90.
- 214 Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, Waravdekar N, Zwillich C, Sinoway L. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol* 1995;79:581–8.
- 215 Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995;8:222–9.
- 216 Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004;23:255–62.
- 217 Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, et al. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens* 1997;15:1621–6.
- 218 Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G et al. CPAP treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe OSAS. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:279–86.
- 219 Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G et al. Baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnoea: effects of acute CPAP. *Eur Respir J* 2006;27:128–35.

- 220 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;99:106–9.
- 221 Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension* 1999;34:309–14.
- 222 Bao G, Metreveli N, Li R, Taylor A, Fletcher EC. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: role of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 1997;83:95–101.
- 223 Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:37–42.
- 224 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–43.
- 225 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425–8.
- 226 Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H 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;107:1129–34.
- 227 Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002;122:1162–7.
- 228 Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998;16:225–60.
- 229 Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T et al. Elevated production of tumor necrosis factor- $\alpha$  by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;126:1473–9.
- 230 Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M et al. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149–53.
- 231 Ciftci TU, Kopturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004;28:87–91.
- 232 Riha RL, Brander P, Vennelle M et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  (–308) gene polymorphism in obstructive sleep apnoea–hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2005;26:673–8.
- 233 Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1999;87:10–4.

- 234 Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res* 2005;66:265–75.
- 235 Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112:2660–7.
- 236 Chen L, Einbinder E, Zhang Q, Hasday J, Balke CW, Scharf SM. Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:915–20.
- 237 Xu W, Chi L, Row BW et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience* 2004;126:313–23.
- 238 Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004;27:123–8.
- 239 Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O et al. 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* 2003;124:1386–92.
- 240 Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
- 241 Vogel RA. Heads and hearts: the endothelial connection. *Circulation* 2003;107:2766–8.
- 242 Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:613–8.
- 243 Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102:2607–10.
- 244 Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:348–53.
- 245 Ohike Y, Kozaki K, Iijima K 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;69:221–6.
- 246 Joyner MJ, Dietz NM. Nitric oxide and vasodilation in human limbs. *J Appl Physiol* 1997;83:1785–96.
- 247 Schulz R, Schmidt D, Blum A et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000;55:1046–51.
- 248 Pinto P, Bárbara C, Patarrão R, Guarino M, Macedo P, Gomes MJM et al. Decreased plasma levels of nitric oxide (NO) derivatives in obstructive sleep apnea (OSA) patients: Response to automatic positive airway pressure therapy (APAP). *Eur Resp J* 2007;332S.
- 249 von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003;124:1956–67.

- 250 Shitrit D, Peled N, Shitrit AB et al. An association between oxygen desaturation and D-dimer in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Haemost* 2005;94:544–7.
- 251 von Kanel R, Loredó JS, Powell FL, Adler KA, Dimsdale JE. Short-term isocapnic hypoxia and coagulation activation in patients with sleep apnea. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;33:369–77.
- 252 Steiner S, Jax T, Evers S, Hennersdorf M, Schwalen A, Strauer BE. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk. *Cardiology* 2005;104:92–6.
- 253 Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E et al. Morning levels of fibrinogen in children with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2004;24:790–7.
- 254 Shimizu M, Kamio K, Haida M et al. Platelet activation in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of nasal-continuous positive airway pressure. *Tokai J Exp Clin Med* 2002;27:107–12.
- 255 Hui DS, Ko FW, Fok JP et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;125:1768–75.
- 256 Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151–8.
- 257 Tan KC, Chow WS, Lam JC et al. Advanced glycation endproducts in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006;29:329–33.
- 258 Polotsky VY, Li J, Punjabi NM et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol* 2003;552:253–64.
- 259 Soderberg S, Ahren B, Jansson JH et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med* 1999;246:409–18.
- 260 Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Honigmann MR, Flores-Riveros J. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. *J Biol Chem* 2002;277:34601–9.
- 261 Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:543–9.
- 262 Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax* 2002;57:75–6.
- 263 Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:716–21.
- 264 Sanner BM, Kollhosser P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004;23:601–4.

265 Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003;22:251–7.