

## **A relação entre a apneia do sono e doenças cardiovasculares**

### **The relation between sleep apnea and cardiovascular diseases**

DOI:10.34119/bjhrv4n2-050

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 03/03/2021

#### **Letícia Rezende de Moraes**

Estudante de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: leticiar92@hotmail.com

#### **Ana Carolina Azevedo de Magalhães**

Estudante de Medicina, pela Universidade Presidente Antônio Carlos

Instituição: Universidade Presidente Antônio Carlos

Endereço: Avenida Juiz de Fora, 1100, Bairro Granjas Bethânia, Juiz de Fora, Minas Gerais,

CEP: 36047-362

E-mail: anacarolinatr@hotmail.com

#### **Isabela Lopes Costa**

Estudante de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: isabela.cst@outlook.com

#### **Isabela Pacheco de Arruda Ribeiro**

Estudante de Medicina, pela União das Faculdades dos Grandes Lagos

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsem, 960, Jardim Novo Aeroporto - São José do Rio Preto, São Paulo, CEP: 15030-070

E-mail: isabelaparibeiro@gmail.com

#### **Isabelle de Oliveira Rodrigues**

Estudante de Medicina, pela Universidade Católica de Pernambuco

Instituição: Universidade Católica de Pernambuco

Endereço: Rua do Príncipe, 526, Bairro Boa Vista - Recife, Pernambuco, CEP: 50050-900

E-mail: bellerodrigues.br@hotmail.com

#### **José Rafael Araújo e Costa**

Estudante de Medicina, pela Faculdade de Medicina de Barbacena

Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena

Endereço: Praça Pres. Antônio Carlos, 8, Bairro São Sebastião- Barbacena, Minas Gerais,

CEP: 36202-336

E-mail: joserafaelsamonte@hotmail.com

**Laura Rodrigues Pinto Coelho**

Estudante de Medicina, pela Univaço

Instituição: Instituto Metropolitano de Ensino Superior

Endereço: Rua João Patrício de Araújo, 179, Bairro Veneza 1 - Ipatinga, Minas Gerais,

CEP: 35164-251

E-mail: laurarpcoelho@hotmail.com

**Letícia Ribeiro Silva**

Estudante de Medicina, pela Universidade de Itaúna

Instituição: Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431, km 45, s/n - Itaúna, Minas Gerais, CEP: 35680-142

E-mail: leticiaritauna@hotmail.com

**Vinícius dos Santos Sá Rodrigues**

Médico, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua Machado de Assis, 324, Bairro Cidade Nobre - Ipatinga, Minas Gerais,

CEP: 35162-386

E-mail: vssrodriguess@gmail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A apneia do sono ocorre devido ao colapso das vias aéreas superiores e possui importante associação a doenças cardiovasculares. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão literária realizada por meio de pesquisa na base de dados PubMed, tendo como descritores "sleep apnea syndromes" e "cardiovascular diseases" e publicações nos idiomas inglês e português com disponibilização do texto completo. **RESULTADOS:** Os estudos ocorreram entre os anos de 2016 e 2020, sendo 2019 o ano de maior índice. Todos os trabalhos são estudos de revisão e dentre os 24 artigos selecionados, 7 foram fundamentais para execução desta pesquisa e destacaram-se como principais referenciais teóricos. **DISCUSSÃO:** A apneia do sono é uma condição que provoca alterações na fisiologia respiratória, e isso pode acarretar em consequências cardiovasculares. Indivíduos com apneia do sono estão predispostos a diversas afecções cardiovasculares como: hipertensão arterial sistêmica, fibrilação atrial, morte súbita, doença coronariana e consequentemente insuficiência cardíaca, e isso pode ser explicado por diversos mecanismos. **CONCLUSÃO:** Os estudos mostraram que existe uma intensa correlação entre a apneia do sono e patologias cardiovasculares, que é explicada por alguns eventos que ocorrem no nosso corpo e geram um processo de remodelação da atividade elétrica do coração e também uma remodelação estrutural.

**Palavras-chaves:** “Síndrome da apneia do sono”, “Doenças Cardiovasculares”, “Apneia Obstrutiva do Sono”, “Apneia do Sono Tipo Central”.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Sleep apnea occurs due to the collapse of the upper airways and has an important association with cardiovascular diseases. **METHODOLOGY:** This is a literary review carried out through a search in the PubMed database, with the descriptors

"sleep apnea syndromes" and "cardiovascular diseases" and publications in English and Portuguese with full text available. **RESULTS:** The studies occurred between the years of 2016 and 2020, with 2019 being the year of greatest data. All works are review studies and among the 24 selected articles, 7 were fundamental for the execution of this research and stood out as the main theoretical references. **DISCUSSION:** Sleep apnea is a condition that causes changes in respiratory physiology, and this can lead to cardiovascular consequences. Individuals with sleep apnea are predisposed to several cardiovascular conditions such as: systemic arterial hypertension, atrial fibrillation, sudden death, coronary heart disease and consequently heart failure, and this can be explained by several mechanisms. **CONCLUSION:** Studies have shown that there is an intense correlation between sleep apnea and cardiovascular pathologies, which is explained by some events that occur in our body and generate a process of remodeling of the electrical activity of the heart and also a structural remodeling.

**Keywords:** "Sleep Apnea Syndromes", "Cardiovascular Diseases", "Sleep Apnea, Obstructive", "Sleep Apnea, Central".

## 1 INTRODUÇÃO

A apneia do sono caracteriza-se por episódios repetitivos de apneia e/ou hipopneia que ocorrem durante o sono, resultantes de colapsos das vias aéreas superiores (BIBBINS-DOMINGO K, et al., 2017; NIETO FJ, et al., 2000). Ela se manifesta por uma interrupção do fluxo de ar inspiratório durante 10 segundos ou mais, já a hipopneia, ocorre a partir de uma redução no fluxo de ar inspiratório (em pelo menos 30%) com duração de 10 segundos ou mais, associado a uma queda na saturação de oxi-hemoglobina arterial e/ou despertar do sono (BIBBINS-DOMINGO K, et al., 2017).

Atualmente, existem três tipos principais de classificação da apneia, as obstrutivas, as centrais e as mistas. A apneia central é resultante da ausência ou redução da atividade neural do tronco cerebral para os músculos da bomba inspiratória torácica (diafragma e músculos intercostais) e/ou músculos das vias aéreas superiores (KYGER MH, et al., 2014).

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é a mais prevalente, estima-se que acometa 34% dos homens e 17% das mulheres na população geral e 40% a 60% dos pacientes com doença cardiovascular (PEPPARD PE, et al., 2017; JOHNSON KG e JOHNSON DC, 2013). Os principais fatores de risco para a AOS são as anormalidades anatômicas, orofaríngeas ou craniofaciais, a obesidade, o tabagismo e o sexo masculino (JORDAN A, et al., 2014).

Durante o sono, para a manutenção da via aérea, há uma redução do tônus muscular, em que ocorre um relaxamento da musculatura permitindo que a língua caia posteriormente dentro da laringe, o que facilita a obstrução da via aérea superior nos

indivíduos suscetíveis (DEMPSEY JA, et al., 2010). A obesidade e fatores anatômicos provocam um adelgaçamento relativo das vias aéreas, o que também facilita a obstrução (ECKERT DJ, et al., 2011). Outrossim, é importante salientar que a redução do limiar de despertar do sono e a instabilidade do controle anatômico podem causar AOS em pacientes não obesos e sem anormalidades anatômicas (ECKERT DJ, et al., 2011; WELLMAN A, et al., 2004).

Já na apneia central do sono (ACS), há alterações da estimulação respiratória ou diminuição da capacidade de respirar sem obstrução das vias respiratórias causada por uma diminuição do estímulo central. (JAVAHERI S, et al., 2017). Pode-se citar a respiração de Cheyne-Stokes, que é uma forma de distúrbio central. (CHADDA KR, et al., 2018).

Evidências apontam uma associação causal da apneia do sono com a incidência de doenças cardiovasculares, as quais podem ser resultantes de perturbações fisiológicas agudas que em muitos casos caracterizam a patogênese da hipertensão arterial sistêmica, da doença arterial coronariana, de arritmias, e da insuficiência cardíaca (SOMERS VK, et al., 2008; JAVAHERI S, et al., 2017; FRIEDMAN O e LOGAN AG, 2009; KOHLER M e STRADLING JR, 2010).

A associação da apneia do sono com doenças cardiovasculares como hipertensão arterial e doenças coronarianas já é bem discutida nos estudos atuais. Nos casos de hipertensão arterial sistêmica percebe-se que a prevalência de AOS é superior a 30% em pacientes com hipertensão e quase 80% em pacientes hipertensos resistentes. Isso ocorre por meio da indução de hipoxemia intermitente e estresse oxidativo que causa lesão endotelial vascular e diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico, resultando no aumento da pressão arterial sistêmica e na presença de doenças coronarianas (HOU H, et al., 2018; RANDEATH W, et al., 2019).

Além do mais, há também fortes associações com arritmias cardíacas, sendo que os principais achados implicam nas flutuações do sistema nervoso autônomo relacionadas à AOS, tipificadas pela ativação parassimpática intensificada durante eventos respiratórios e surtos simpáticos subsequentes a eventos respiratórios, que contribuem para o aumento da propensão arritmica. Sendo presentes em 30%-60% dos pacientes com esse distúrbio do sono (MAY A, et al., 2016; MARINHEIRO R, et al., 2019). Tendo como base o exposto, o objetivo do presente estudo foi revisar a correlação da apneia do sono com os possíveis distúrbios cardiovasculares que essa pode gerar.

## 2 METODOLOGIA

Estudo de revisão literária mediante análise qualitativa de pesquisas feitas na base de dados eletrônicos U.S National Library of Medicine (PubMed). A busca bibliográfica ocorreu no mês de janeiro de 2021 e teve como critérios de inclusão: a) artigos; b) idiomas inglês e português; c) publicações realizadas no período de 2016 a 2021; d) publicações sem restrição de localidade; e) publicações que abordassem a correlação da apneia com doenças cardiovasculares. Como critérios de exclusão foram utilizados: a) artigos publicados somente na forma de resumos; b) artigos com tempo superior a 5 anos; c) artigos que não abordassem sobre o tema proposto.

Para determinar a estratégia de busca foram utilizados descritores identificados no *Descritores de Saúde (Decs)*, os quais foram combinados através do operador booleano AND: “sleep apnea syndromes” e “cardiovascular diseases”.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, totalizaram 130 produções, a partir disso, a seleção dos artigos consistiu em leitura do título, do resumo e dos artigos completos. Após a análise dos títulos e resumos, executou-se a fase de leitura de um total de 62 textos na íntegra, avaliando-se se atendiam ao tema proposto. Finalmente, 24 artigos foram escolhidos para esta revisão.

## 3 RESULTADOS

A partir da amostra final de 24 artigos, 1 (4,17%) foi publicado em Língua Portuguesa e 23 (95,83%) em Língua Inglesa. Quanto ao ano de publicação, 3 (12,5%) foram publicados em 2016, 7 (29,17%) em 2017, 5 (20,83%) em 2018, 8 (33,33%) em 2019 e 1 (4,17%) em 2020. Sendo assim, constata-se que em 2020 ocorreu o estudo mais recente e 2016 o mais antigo. Observa-se também que 2019 foi o ano de maior evidência, fato que ressalta a relevância e atualidade da temática na comunidade científica. Todos (100%) os trabalhos são estudos de revisão em que 1 (4,17%) foi publicado em periódico nacional e 23 (95,83%) em periódicos internacionais.

De acordo com o método de estudo aplicado, a seleção das pesquisas resultou em análise de título, autoria, ano de publicação, periódico publicado e metodologia de estudo. Assim, dentre as 24 leituras, 7 especificados na **Tabela 1**, destacaram-se nesta síntese como principais referenciais teóricos, diferenciados por uma quantidade de citações maior que 4 nesta revisão bibliográfica. Dessa maneira, sobressaiu o estudo de YOSHIHISA A. e TAKEISHI Y. com 12 menções.

Tabela 1 - Principais publicações que descrevem a relação entre a apneia do sono e doenças cardiovasculares.

<b>Título</b>	<b>Autoria</b>	<b>Ano</b>	<b>Revista</b>	<b>Metodologia</b>
The role of physical exercise in obstructive sleep apnea	ANDRADE FM e PEDROSA RP.	2016	Jornal brasileiro de pneumologia: publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia	Estudo de Revisão
Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications	BELAIDI E, et al.	2016	Pharmacology & therapeutics	Estudo de Revisão
OSA and cardiometabolic risk: What's the bottom line?	HOYOS CM, et al.	2017	Respirology (Carlton, Vic.)	Estudo de Revisão
Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences	JAVAHERI S, et al.	2017	Journal of the American College of Cardiology	Estudo de Revisão
Sleep apnoea in heart failure: To treat or not to treat?	NAUGHTON MT e KEE K.	2017	Respirology (Carlton, Vic.)	Estudo de Revisão
Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome	RANDERATH W, et al.	2019	European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society	Estudo de Revisão
Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Diseases	YOSHIHISA A e TAKEISHI Y.	2019	Journal of atherosclerosis and thrombosis	Estudo de Revisão

Fonte: MORAIS, LR, et al., 2021.

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 ABORDAGEM INICIAL DA APNEIA DO SONO E AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A apneia do sono é uma condição que provoca alterações na fisiologia respiratória, e isso pode acarretar em consequências cardiovasculares, inclusive esse distúrbio do sono apresenta alta prevalência na população com doenças cardiovasculares (JAVAHERI S, et al., 2017). Nos casos de apneia obstrutiva do sono, que ocorre frente a uma via aérea superior ocluída, há oscilações de pressão intratorácica que tentam vencer essa obstrução e também ocorre cessação do fluxo de ar. Já na apneia central do sono há uma diminuição do estímulo central. A conhecida respiração de Cheyne-Stokes, é uma forma de distúrbio central, e é identificada por fases intermitentes de apneia e hipopneia associadas a alterações na respiração (CHADDA KR, et al., 2018).

Atualmente, sabe-se que a qualidade do sono é um importante aliado para o sistema cardiovascular, pois durante o sono há um aumento da ação do sistema nervoso parassimpático e uma redução da ação do sistema nervoso simpático, acarretando na redução dos níveis pressóricos e também diminuição da frequência cardíaca, portanto a apneia do sono prejudica essa regulação fisiológica (JAVAHERI S, et al., 2017). Assim, na AOS ocorre aumento da atividade simpática, o que deixa o indivíduo mais suscetível a um aumento nos níveis de pressão arterial e na frequência cardíaca na fase pós-apneica (YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2019). Somado a isso, a apneia do sono pode gerar vias aéreas obstruídas, má oxigenação intermitente e hipercapnia (SHELL B, et al., 2016).

O que se sabe até o momento é que a AOS cursa com comprometimento do sistema cardiovascular por meio de diversos mecanismos como hipóxia, estresse oxidativo, ativação do sistema nervoso simpático, disfunção endotelial, aumento da pressão intratorácica e inflamação (JAVAHERI S, et al., 2017). Com isso, indivíduos com apneia do sono estão predispostos a diversas afecções cardiovasculares como: hipertensão arterial sistêmica, fibrilação atrial, morte súbita, doença coronariana e consequentemente insuficiência cardíaca (YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2019).

Em relação a hipertensão arterial sistêmica induzida pela apneia do sono, o mecanismo é iniciado por hipóxia intermitente, que irá estimular a ativação de áreas que controlam a ação simpática, como o núcleo do trato solitário e medula ventrolateral rostral. Nesses casos, existe uma atividade simpática adaptativa em pacientes com apneia do sono quando os níveis de oxigenação normais são estabelecidos, pois foi observado níveis pressóricos elevados mantidos e ação muscular simpática basal. Além disso, ocorre



também um aumento de angiotensina II na circulação, pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona pelo sistema nervoso simpático. Esses processos são responsáveis pelo aumento pressórico em pacientes com hipóxia crônica intermitente devido a apneia do sono (SHELL B, et al., 2016).

Além destes, o distúrbio respiratório do sono também está associado às arritmias cardíacas, e apesar de o efeito causal não ser completamente elucidado, pacientes com essa condição apresentam um risco duplicado de fibrilação atrial. As arritmias são geradas em consequência às mudanças de pressão intratorácica na tentativa de vencer uma via aérea superior ocluída, e também em virtude de um descompasso do sistema nervoso autônomo frente à episódios de apneia obstrutiva do sono. (MAY AM, et al., 2017).

De certa forma, o que se sabe sobre a relação entre a apneia e as doenças cardiovasculares, é que os eventos, que ocorrem no nosso corpo, decorrentes da apneia do sono como: hipóxia crônica intermitente, alteração de pressão transmural, ativação simpática e estresse oxidativo podem gerar um processo de remodelação da atividade elétrica do coração e também uma remodelação estrutural. A remodelação elétrica está associada a uma maior indução de fibrilação atrial, já a remodelação estrutural é um mecanismo que pode gerar insuficiência cardíaca, pois esse processo promove aumento ventricular e atrial (MAY AM, et al., 2017). Os pacientes AOS, apresentam oscilações de pressão intratorácica para vencer a via aérea obstruída. Em consequência a essa situação, o retorno venoso aumenta, gerando maior fluxo sanguíneo ao átrio direito, aumentando também a pressão. Associado a esse mecanismo, a maior ação simpática que ocorre durante os episódios de apneia gera um aumento na resistência vascular periférica, contribuindo para uma pós-carga aumentada (CHADDA KR, et al., 2018).

#### 4.2 APNEIA DO SONO E ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES

O desequilíbrio no sistema nervoso autônomo é mediado por quimiorreflexos, os centrais respondem à hipocapnia e os periféricos respondem à hipoxemia. Essa ação desencadeia um aumento da atividade quimiorreceptora e atenua a atividade barorreceptora. Dessa forma, a reatividade provocada somada ao aumento da sensibilidade quimiorreceptora corroboram para aumento do débito cardíaco, ativação do sistema renina-angiotensina, elevações agudas de pressão arterial, piora da resistência insulínica, lipólise, liberação de mediadores inflamatórios, diminuição de vasodilatação induzida por acetilcolina e aumento de catecolaminas urinárias e plasmáticas (MANSUKHANI MP, et al., 2019; ANDO SI, 2018; DRAGER LF, et al., 2017). Além



destas, também ocorre o recrutamento do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (KHALYFA A, et al., 2019).

De acordo com Hoyos CM, et al (2017), o processo de hipóxia crônica intermitente ocasionado pela apneia obstrutiva do sono pode aumentar fatores inflamatórios na circulação e impulsionar o estresse oxidativo. Essa condição de má-oxigenação pode favorecer também um aumento lipídico pelos seguintes mecanismos: inibição enzimática da lipoproteína lipase (cuja função é promover a quebra das lipoproteínas), diminuição da retirada de lipoproteínas com altos níveis de triglicérides, o que acarreta uma maior trigliceridemia (HOYOS CM, et al., 2017). Além destes, observa-se também uma disfunção endotelial mediada por substâncias inflamatórias, pelo processo de estresse oxidativo e atividade simpática (YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2019). Portanto, a aterosclerose pode se instalar, e os indivíduos desenvolverem doenças cardiovasculares. (HOYOS CM, et al., 2017).

A hipóxia intermitente e crônica causa a ativação de vias inflamatórias com desregulação metabólica e disfunção endotelial. Nessa situação, ocorre diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico levando ao maior risco de aterogênese, pois o óxido nítrico possui propriedades antiaterogênicas, além de prejudicar a vasodilatação vascular (TOMITA Y e KASAI T, 2020; KHALYFA A, et al., 2019). A inflamação também cursa com estresse oxidativo, que contribui para o aumento da espessura da camada íntima e média vascular, e pode estar relacionada a um aumento da carga de placas coronárias (YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2019). Outras substâncias como endotelina, angiopoietina-1, serotonina e NADPH oxidase estão relacionadas com a vasoconstrição vascular que corroboram também para o aumento da resistência vascular pulmonar (TIETJENS JR, et al., 2019).

Somado a isso, ocorre ativação do fator nuclear Kappa B com aumento de produção de citocinas, como interleucina-6 e interleucina-8, além do fator de necrose tumoral, amilóide A sérica e proteína C reativa que levam ao dano vascular endotelial e aumento da permeabilidade vascular com desenvolvimento e progressão de aterosclerose e insuficiência cardíaca. A permeabilidade vascular desencadeia a deposição de matriz extracelular com formação de fibrose, causando fibrose do músculo cardíaco, proliferação de músculo liso, adesão celular leucocitária e inflamação vascular (TOMITA Y e KASAI T, 2020; KHATTAK HK, et al., 2018).

Retomando ao que foi abordado anteriormente, a insuficiência cardíaca está relacionada com a AOS devido a vários fatores como a hipóxia intermitente, elevação da

pressão arterial, aumento de catecolaminas e as oscilações da pressão negativa intratorácica, devido inspiração com vias aéreas fechadas (DRAGER LF, et al., 2017). O aumento da pressão intratorácica aumenta o retorno venoso e a pré-carga, aumentando a pressão transmural do ventrículo direito, dilatando-o, e conseqüente comprometimento da vasculatura pulmonar, desvio de septo para a esquerda com dificuldade de ejeção do ventrículo esquerdo (YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2019; JAVAHERI S, et al., 2017). O aumento da pressão transmural em câmaras esquerdas e aorta intratorácica, somado a dificuldade e redução do volume sistólico aumenta a pós-carga, diminui a oferta de oxigênio para os tecidos e predispõe a hipertrofia de ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca. Essa diminuição da oferta de oxigênio pode predispor a isquemia cardíaca e morte súbita (KHATTAK HK, et al., 2018). Assim como, pode ocasionar hipertensão pulmonar, diretamente pelo comprometimento da vasculatura pulmonar e indiretamente pela insuficiência cardíaca esquerda (TIETJENS JR, et al., 2019).

Já no caso das arritmias, a AOS cursa com o seu aumento, dentre elas a fibrilação atrial e isso ocorre pois, a pressão intratorácica negativa somada a hipóxia tecidual, o aumento da pré-carga e pós-carga e o aumento de atividade simpática corroboram para distensão de átrios de paredes finas, o aumento de batimentos prematuros e a instabilidade elétrica. (TIETJENS JR, et al., 2019).

Por fim, a apneia obstrutiva do sono também cursa com hipercoagulabilidade, com aumento da concentração de fibrinogênio, aumento de moléculas de adesão, aumento de concentração de fatores de coagulação como fator FXIIa, FVIIa, trombina, antitrombina e fator de Von Willebrand. Também ocorre aumento de atividade de plaquetas e diminuição da atividade fibrinolítica. Desse modo, pacientes com apneia obstrutiva do sono tem risco de desenvolver trombose e embolia pulmonar (TOMITA Y e KASAI T, 2020; GARCIA-ORTEGA A, et al., 2019).

#### 4.3 APNEIA DO SONO, DOENÇAS CARDIOVASCULARES E OS SEUS REFLEXOS

Como já se sabe, episódios consecutivos de hipóxia, apneia e despertar desencadeiam diversos mecanismos hemodinâmicos, neuro-hormonais, trombóticos, metabólicos e inflamatórios que estão associados a um risco significativamente maior de hipertensão, isquemia miocárdica, arritmias e disfunção ventricular (ANDRADE FM e PEDROSA RP, 2016; RANDERATH W, et al., 2019; YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2019). Dessa forma, esses efeitos contribuem para o aumento da morbimortalidade dos

pacientes com AOS, distúrbio prevalente em cerca de 30% dos hipertensos, 30% dos pacientes com doença arterial coronariana e 35% daqueles com insuficiência cardíaca. Nesses indivíduos, a AOS é considerada como fator de risco independente para a progressão de doença cardiovascular e resultados adversos (YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2019).

Além de cursar com uma sintomatologia desconfortável, a AOS não tratada está amplamente associada ao diabetes, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (NAUGHTON MT e KEE K, 2017; HOU H, et al., 2018). Comprovou-se que, cerca de 70-83% dos hipertensos resistentes apresentam de forma concomitante a AOS, que é caracterizada como a principal causa de hipertensão arterial secundária (ANDRADE FM e PEDROSA RP, 2016; HOYOS CM, et al., 2017; HOU H, et al., 2018). Este é considerado o mecanismo mais provável para o aumento do risco cardiovascular (HOYOS CM, et al., 2017).

Estudos sugerem que uma via de resistência aos medicamentos anti-hipertensivos é ativada quando a AOS não é tratada, o que pode desencadear uma redução da eficácia dos medicamentos através de efeitos farmacocinéticos ou cronoterapêuticos (HOU H, et al., 2018). Em razão disso, a cronoterapia para o tratamento da Hipertensão, tem sido amplamente empregada nestes casos (BOWLES NP, et al., 2018).

Em geral, a administração noturna dos anti-hipertensivos obteve melhora nos perfis gerais da PA de 24 horas, independentemente da comorbidade, e sem demonstrar aumento de risco. Apesar disso, devem haver evidências mais robustas a fim de comprovar o benefício (BOWLES NP, et al., 2018).

Em pacientes com AOS severa, estudos demonstraram um aumento de 68% no risco de doença coronariana incidente, em homens, com idades entre 40-70 anos. Além disso, estima-se que a AOS ocorra em cerca de 45-70% dos pacientes com doença cardíaca isquêmica (HOYOS CM, et al., 2017). Provavelmente, o elemento de ligação entre a síndrome coronariana aguda e a AOS está nas propriedades antitrombóticas, antiproliferativas e antiinflamatórias do endotélio coronariano afetado, associado também aos fatores de risco ateroscleróticos (RANDERATH W, et al., 2019).

Portanto, em pacientes com síndrome coronariana aguda, a AOS parece aumentar o risco de desfecho desfavorável. Embora tenha sido demonstrado que a hipoxemia intermitente pode ter efeitos cardioprotetores, através do pré-condicionamento isquêmico e neoformação vascular, as evidências sugerem maior mortalidade, predisposição a arritmias malignas, e ao remodelamento miocárdico (RANDERATH W, et al., 2019).

Estima-se que um a cada três indivíduos com Insuficiência cardíaca apresenta AOS. Vale ressaltar que, a progressão da doença e o estado geral do paciente dependem diretamente das comorbidades, e o tratamento nesses casos deve englobar também o manejo padrão da AOS, além de medicamentos, dieta e reabilitação física (NAUGHTON MT e KEE K, 2017).

#### 4.4 O TRATAMENTO ATUAL DA APNEIA DO SONO

Na atualidade, o CPAP, um pequeno aparelho compressor de ar silencioso, é considerado a terapia de primeira linha para o tratamento da AOS (BELAIDI E, et al., 2016). O dispositivo fornece pressão positiva contínua ao longo do ciclo respiratório, e promove a melhora da apneia e hipopneia por impedir o colapso da faringe (YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2017). Essa terapia é administrada por meio de máscara nasal ou facial, presa e ajustável ao rosto (YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2019).

Estudos demonstraram que os marcadores de estresse oxidativo associados à AOS podem ser reduzidos com o uso do CPAP (BELAIDI E, et al., 2016) (YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2017), e embora este melhore comprovadamente a função cognitiva e de vigiância, seus benefícios cardiovasculares isolados ainda se mantêm incertos. Isso ocorre, pois, o resultado metabólico e cardiovascular da terapêutica são prejudicados pela baixa adesão do paciente, uso subótimo ou eficácia limitada (BELAIDI E, et al., 2016).

Dentre os pacientes com AOS, cerca de 15%, inicialmente, se mostram resistentes ao uso do CPAP e 20% dos que iniciam o tratamento, o interrompem ou utilizam de forma irregular ou subótima (BELAIDI E, et al., 2016). Por isso, é importante reforçar ao paciente os benefícios da terapêutica, e a necessidade do uso diário por tempo superior a 6 horas por noite (NAUGHTON MT e KEE K, 2017; YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2019).

Clinicamente, evidenciou-se que o tratamento com CPAP reduz a pressão arterial média em 2–3 mmHg na AOS em geral e 6–7 mmHg naqueles com hipertensão resistente associado a AOS, mas sem IC (NAUGHTON MT e KEE K, 2017; YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2019). Melhora o colesterol e o triglicérides e diminui a incidência de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais. Além disso, em pacientes com AOS e doença arterial coronariana pré-existente, o tratamento com CPAP pode proteger contra novos eventos cardiovasculares (YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2019).

Em estudos que analisaram a relação da insuficiência cardíaca com AOS, o tratamento com CPAP demonstrou reduzir a frequência cardíaca, a pressão arterial

noturna e uma melhora da função ventricular esquerda. Naqueles com edema agudo de pulmão, a pressão positiva impossibilitou colapso alveolar e reduziu o trabalho respiratório (COWIE MR e GALLAGHER AM, 2017; YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2017; YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2019). O CPAP também otimizou a modulação vagal da frequência cardíaca e possibilitou uma melhoria da oxigenação, da função cardíaca e da sobrevivência em pacientes com fração de ejeção reduzida (PAK VM, et al., 2019; RANDERATH W; BONSIGNORE MR e HERKENRATH S, 2019).

A falha terapêutica em alguns casos, como em obesos e naqueles com baixa adesão, reafirmam a necessidade de estratégias combinadas ou novos estudos a fim de se desenvolver métodos de maior eficácia (BELAIDI E, et al., 2016).

Dispositivos de avanço mandibular podem ser utilizados como alternativa ao CPAP em casos selecionados. Eles previnem o colapso entre a orofaringe e a base da língua durante o sono e também têm sido associados a benefícios cardiovasculares. No entanto, devem ser utilizados naqueles com dentição saudável (ANDRADE FM e PEDROSA RP, 2016; MARKLUND M, et al., 2019).

Programas de exercício destinados a pacientes com AOS tem sido uma boa alternativa terapêutica, pois apresentam baixo custo, fácil aplicabilidade e estão sendo associados a benefícios cardiovasculares, redução da gravidade da doença, diminuição da sonolência diurna e aumento da eficiência do sono (ANDRADE FM e PEDROSA RP, 2016).

É importante ressaltar que, mesmo que o exercício não altere de forma significativa as manifestações da AOS benefícios indiretos podem ser vistos, como a melhora do perfil metabólico, redução dos níveis pressóricos e queda do risco cardiovascular global (ANDRADE FM e PEDROSA RP, 2016). Medidas de mudança de hábitos de vida, como perda de peso, suspensão ou substituição de drogas que modificam a fisiologia respiratória, cessação do tabagismo, diminuição do consumo de álcool e prática regular de atividade física devem ser encorajadas no tratamento da AOS. Além disso, devem ser adotadas medidas de higiene do sono e o decúbito dorsal ao dormir, desestimulado (ANDRADE FM e PEDROSA RP, 2016).

Em contraste à AOS, as estratégias de tratamento da ACS ainda estão pouco claras. Sabe-se que, o tratamento otimizado da insuficiência cardíaca permite a melhora dessa condição, quando associada. Porém, em casos refratários, sem melhora significativa do quadro, se faz necessária a associação terapêutica (NAUGHTON MT e KEE K, 2017).

Dentre os tratamentos direcionados à ACS, destacam-se o uso do CPAP, terapias de suplementação noturna de oxigênio, estimulação atrial, uso de agentes farmacológicos, como, teofilina e acetazolamida, administração noturna de dióxido de carbono e estimuladores dos músculos respiratórios. Apesar de serem amplamente utilizados e haver estudos que sugerem o benefício do uso dessas terapêuticas, ainda são necessárias comprovações de maior impacto, para que se estabeleça o uso rotineiro com segurança e eficácia (NAUGHTON MT e KEE K, 2017; YOSHIHISA A e TAKEISHI Y, 2017).

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com base nos estudos clínicos existe uma intensa correlação entre a apneia do sono e doenças cardiovasculares, que é explicada por alguns eventos que ocorrem no nosso corpo e geram um processo de remodelação da atividade elétrica do coração e também uma remodelação estrutural. Embora exista um tratamento de primeira linha para AOS que melhore comprovadamente a função cognitiva e de vigilância, os benefícios cardiovasculares isolados ainda se mantêm incertos. A partir disso, outros estudos devem ser realizados para identificar outros tratamentos da AOS que sejam eficazes na sua totalidade.

## REFERÊNCIAS

- ANDO, S.I. Influence of hypoxia induced by sleep disordered breathing in case of hypertension and atrial fibrillation. *J Cardiol.*, v.72, n. 1, p. 10-18, jul. 2018.
- ANDRADE, F. M.; PEDROSA, R. P. The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol*, v. 42, n. 6, p. 457-464, 2016.
- BELAIDI, E. et al. Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications. *Pharmacol Ther*, v. 168, n. 6, p. 1-11, 2016.
- BIBBINS-DOMINGO K. et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*, v. 317, p. 407-414, 2017.
- BOWLES, N.P. et al. Chronotherapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep*, v. 20, n. 97, p. 37, 2018.
- CHADDA, K.R. et al. Arrhythmogenic mechanisms of obstructive sleep apnea in heart failure patients. *Sleep*, v. 41, n. 9, 2018.
- COWIE MR, GALLAGHER AM. Sleep Disordered Breathing and Heart Failure: What Does the Future Hold? *JACC Heart Fail*, v. 5, n. 10, p. 715-723, 2017.
- DEMPSEY JA, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.*, v. 90, p. 47-112, 2010.
- DRAGER L.F., et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation.*, v. 136, n. 19, p. 1840-1850, 2017.
- ECKERT D.J. et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci.*, v.120, p. 505-514, 2011.
- FRIEDMAN. O; LOGAN, A.G. The price of obstructive sleep apnea - hypopnea: hypertension and other ill effects. *Am J Hypertens.*, v. 22, p. 474-83, 2009.
- GARCÍA-ORTEGA A., et al. Obstructive sleep apnoea and venous thromboembolism: pathophysiological links and clinical implications. *Eur Respir J.*, v. 53, n. 2, Jan 2019.
- HOU, H. et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2018.
- HOYOS, C.M.; DRAGER, L.F.; PATEL S.R. OSA and cardiometabolic risk: What's the bottom line? *Respirology*, v. 22, n. 3, p. 420-429, 2017.
- JAVAHERI S. et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol.*, v. 69, p. 841-858, 2017.



JOHNSON KG, JOHNSON DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med.*, v. 6, p.131–137, 2010.

JORDAN A.S; MCSHARRY, D.G.; MALHOTRA, A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet.* v.383, p.736–747, 2014.

KHATTAK H.K., et al. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Tex Heart Inst J.*, v.45, n. 3, p.151-161, 2018.

KHALYFA A.; CASTRO-GRATTONI, A.L.; GOZAL D. Cardiovascular morbidities of obstructive sleep apnea and the role of circulating extracellular vesicles. *Ther Adv Respir Dis.*, v. 13, jan. 2019.

KOHLER M; STRADLING JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.*, v. 7, p.677-85, 2010.

KYGER, M.H et al. *Atlas of Clinical Sleep Medicine* (2nd edition), Saunders, Philadelphia, PA, p. 316-328, 2014.

MANSUKHANI M.P.; COVASSIN N.; SOMERS V.K. Apneic Sleep, Insufficient Sleep, and Hypertension. *Hypertension*, v.73, n. 4, p.744-756, abr. 2019.

MARINHEIRO, R. et al. Ventricular Arrhythmias in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Current Cardiology Reviews*, v. 15, n 1. p. 64-74, 2019.

MARKLUND, M.; BRAEM M.J.A.; VERBRAECKEN J.. Update on oral appliance therapy. *Eur Respir Rev*, v. 28, n. 153, p. 1-7, 2019.

MAY, A. M.; WAGONER D.R.V.; MEHRA R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest Journal*, v. 151, n 1. p. 225-241, 2017.

NAUGHTON, M.T.; KEE, K. Sleep apnoea in heart failure: To treat or not to treat? *Respirology*, v. 22, n. 2, p. 217-229, 2017.

NIETO F.J. et al. Association of sleep - disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community - based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA*, v. 283, p. 1829–36, 2000.

PAK, V.M. et al. Mechanisms of reduced sleepiness symptoms in heart failure and obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*, v. 28, n. 5, p. 1-17, 2019.

PEPPARD P.E, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.*, v.177, p. 1006–1014, 2013.

SOMERS V.K. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol.*, v.52, n. 8, p. 686–717, 2008.

RANDERATH, W. et al. Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome. *Eur Resp Rev*, v. 28, n. 1, p. 16, 2019.

SHELL B.; FAULK K.; CUNNINGHAM J.T.. Neural Control of Blood Pressure in Chronic Intermittent Hypoxia. *Curr Hypertens Rep.*, v.18, n. 3, 2016.

TIETJENS JR, et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc.*, v.8, n. 1, jan. 2019.

TOMITA Y., KASAI T. Relationship between cardio-ankle vascular index and obstructive sleep apnea. *Rev Cardiovasc Med.*, v. 21, n.3, p. 353-363, set. 2020.

WELLMAN A, et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 170, p. 1225–1232, 2004.

YOSHIHISA, A.; TAKEISHI, Y. Heart failure and sleep disordered breathing. *Fukushima J Med Sci*, v. 63, n. 2, p. 32-38, 2017.

YOSHIHISA, A.; TAKEISHI, Y. Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Diseases. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, v. 26, n.4, p. 315–327, 2019.