

Evidências científicas sobre as consequências cardiovasculares da apneia obstrutiva do sono em crianças

Scientific evidence on the cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea in children

DOI:10.34119/bjhrv5n3-019

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Ana Luiza Ferraz Moura

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: Rua Dona Queridinha, 326, Itapoã. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: anaferraz321@hotmail.com

Izadora Machado Bragança

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)

Endereço: Rua Pedro Dutra, 203, Jaraguá, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: izadoramachado33@hotmail.com

Danielle Lopes Barrozo

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)

Endereço: Rua Doutor José Esteves Rodrigues, 15, Itapoã. Belo Horizonte, Minas Gerais
Brasil

E-mail: danilopes7890@gmail.com

Leticia Gabrielly Resende da Mata

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)

Endereço: Avenida José Cleto, 291, Santa Cruz

E-mail: Leticia Gabrielly Resende Mata@gmail.com

Tiago Alves de Souza

Acadêmico do curso de Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)

Endereço: Rua Dr. Mário Magalhães, 684

E-mail: 98souzatiago@gmail.com

Carolina de Araújo Motta

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)

Endereço: Rua Curitiba, 1726, apto 801, Lurdes. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: carolinaaraujomotta@hotmail.com

William Wiebelling Carvalho

Acadêmico do curso de Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)

Endereço: Rua Dr. Mário Magalhães, 684. Itapoã. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: williamwcarvalho@gmail.com

Thalita Baptisteli Fernandes

Instituição: Acadêmica do curso de Medicina

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Rua Itapagipe, 572, Concórdia

E-mail: tatabf99@gmail.com

Welshe Braga Ribeiro Chaves

Acadêmico do curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)

Endereço: Rua Miguel Davi, 1118, Novo Horizonte, Marabá, Pará, Brasil

E-mail: welshe_braga@hotmail.com

Velton Braga Ribeiro Chaves

Acadêmico do curso de Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Marabá (FACIMPA AFYA)

Endereço: Rua Miguel Davi, 1118. Novo Horizonte, Marabá, Pará, Brasil

E-mail: veltonbraga123@gmail.com

Pedro Henrique Sulz Marx

Acadêmico do curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)

Endereço: Praça Dom Cristiano, 290, apto 103. Divinópolis, Residence Village Cathedral

CEP: 35500-004

E-mail: Peeusulz@outlook.com

José Flávio Carneiro Dos Santos

Acadêmico do curso de Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG)

Endereço: Rua Fernandes Tourinho, 221, apto 1805

E-mail: joseflaviiodossantosmed@hotmail.com

RESUMO

As evidências sugerem que a presença de apneia obstrutiva do sono em crianças leva a consequências adversas específicas ao sistema cardiovascular, os mecanismos não foram completamente elucidados. Tanto a disfunção cardíaca quanto a vascular estão presentes em crianças com apneia obstrutiva do sono, e essas anormalidades parecem ser mediadas, direta ou indiretamente, por alterações em vias específicas, incluindo os sistemas quimiorreflexo e barorreflexo e uma resposta inflamatória sistêmica. Como as alterações na estrutura e função cardiovascular não são observadas em todas as crianças com apneia obstrutiva do sono, outras pistas genéticas e ambientais provavelmente contribuem para a progressão e gravidade da doença. Outras consequências cardiovasculares da apneia obstrutiva do sono são mediadas por uma cascata de eventos, incluindo regulação positiva de uma resposta inflamatória sistêmica, aumento na produção de radicais livres de oxigênio e alterações na coagulação e fibrinólise. As crianças e adolescentes com AOS podem desenvolver alterações na estrutura e função cardíaca,

à medida que pesquisas mais sofisticadas no campo da apneia obstrutiva do sono pediátrica forem realizadas, haverá uma melhor compreensão dos mecanismos exatos que levam à progressão fisiopatológica da doença, potencialmente levando a intervenções terapêuticas direcionadas.

Palavras-chave: apneia obstrutiva do sono, crianças, cardiovascular.

ABSTRACT

Evidence suggests that the presence of obstructive sleep apnea in children leads to specific adverse consequences for the cardiovascular system, the mechanisms have not been fully elucidated. Both cardiac and vascular dysfunction are present in children with obstructive sleep apnea, and these abnormalities appear to be mediated, directly or indirectly, by changes in specific pathways, including the chemoreflex and baroreflex systems and a systemic inflammatory response. As changes in cardiovascular structure and function are not seen in all children with obstructive sleep apnea, other genetic and environmental clues likely contribute to disease progression and severity. Other cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea are mediated by a cascade of events, including upregulation of a systemic inflammatory response, increased production of oxygen free radicals, and changes in coagulation and fibrinolysis. Children and adolescents with OSA may develop changes in cardiac structure and function, as more sophisticated research in the field of pediatric obstructive sleep apnea is carried out, there will be a better understanding of the exact mechanisms that lead to the pathophysiological progression of the disease, potentially leading to targeted therapeutic interventions.

Keywords: obstructive sleep apnea, kids, cardiovascular.

1 INTRODUÇÃO

A associação entre apneia obstrutiva do sono (AOS) e disfunção cardiovascular na população pediátrica tem sido objeto de muita investigação¹. As evidências sugerem que a presença de AOS em crianças leva a consequências adversas específicas ao sistema cardiovascular, embora isso ainda não tenha sido comprovado em ensaios clínicos randomizados. Além disso, os mecanismos não foram completamente elucidados. Tanto a disfunção cardíaca quanto a vascular estão presentes em crianças com AOS, e essas anormalidades parecem ser mediadas, direta ou indiretamente, por alterações em vias específicas, incluindo os sistemas quimiorreflexo e barorreflexo e uma resposta inflamatória sistêmica. Como as alterações na estrutura e função cardiovascular não são observadas em todas as crianças com AOS, outras pistas genéticas e ambientais provavelmente contribuem para a progressão e gravidade da doença¹.

O momento do sono normal, são observadas flutuações na frequência cardíaca e na pressão arterial (PA) e variam com o estágio do sono. No sono de movimento não rápido dos olhos (NREM), as alterações autonômicas incluem uma redução na atividade do sistema

nervoso simpático, levando a diminuições tanto da frequência cardíaca quanto da PA². Por outro lado, o sono de movimento rápido dos olhos (REM) é caracterizado por flutuações, com aumentos transitórios da frequência cardíaca e da PA para níveis observados durante a vigília². Embora o sono REM resulte em variabilidade e diversas alterações na atividade nervosa simpática, há uma ativação geral do sistema simpático², essas variações nos parâmetros cardiovasculares são alteradas na presença de AOS^{1,2}.

O presente artigo tem como objetivo descrever as mudanças na saúde cardiovascular em crianças com AOS e revisar os mecanismos neurais e inflamatórios que estão implicados na progressão fisiopatológica da doença.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Obstructive sleep apnea; Kids; Cardiovascular. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 14 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1993 a 2022, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as mudanças na saúde cardiovascular em

crianças com apneia obstrutiva do sono e revisar os mecanismos neurais e inflamatórios que estão implicados na progressão fisiopatológica da doença.

3 DESENVOLVIMENTO

A AOS é caracterizada por episódios de apnéia com graus variados de hipoxemia e hipercapnia durante o sono com movimentos oculares não rápidos e movimentos oculares rápidos. Esses episódios intermitentes de cessação parcial ou completa do fluxo aéreo perturbam o controle autônomo normal do sistema cardiovascular³. Além disso, dessaturações de oxigênio e elevações nos níveis de dióxido de carbono causam surtos na atividade simpática e alterações cardiovasculares associadas³. As alterações da pressão intratorácica durante a AOS também contribuem para os efeitos no sistema cardiovascular. As obstruções das vias aéreas superiores que ocorrem com AOS, com contrações diafragmáticas contínuas, levam a pressões intratorácicas excessivamente negativas que alteram a hemodinâmica, como a pós-carga do ventrículo esquerdo (VE). A expansão da aorta também ocorre na presença dessas alterações de pressão intratorácica, movimento que ativa os barorreceptores e impede a entrada simpática adicional durante esses eventos apneicos. Os períodos alternados de respiração normal seguidos de apneias levam a alterações episódicas no enchimento diastólico do VE, volume sistólico e aumento da resistência vascular. Essas alterações culminam no aumento da variabilidade da pressão arterial, muitas vezes em conjunto com cada evento apneico. Acredita-se que a exposição crônica a flutuações agudas anormais na PA durante e logo após o curso de cada evento apneico leva, eventualmente, à perda da "diminuição" noturna normal da PA média noturna em comparação com a PA diurna. Ao longo de meses a anos, isso pode levar a um aumento do risco de hipertensão^{2,3}.

Uma das principais consequências da AOS não tratada na população pediátrica é o aumento da variabilidade da frequência cardíaca e a elevação da frequência cardíaca durante o sono e a vigília. Essas anormalidades podem apresentar características de AOS em crianças e indicar disfunção autonômica sutil, mas clinicamente importante. Como exemplo, em um estudo, os índices de frequência cardíaca de crianças com AOS foram maiores do que aqueles obtidos de crianças sem AOS. Em um estudo separado, crianças obesas com AOS, em comparação com crianças obesas sem AOS, apresentaram frequência cardíaca média elevada⁴. Mais importante, o aumento da variabilidade na frequência cardíaca foi significativamente associado à presença de AOS, independentemente da idade ou grau de obesidade⁴. O aumento da variabilidade da frequência cardíaca também foi demonstrado anteriormente durante todos os estágios do sono em crianças com AOS moderada a grave em

comparação com controles saudáveis. Essas alterações na variabilidade da frequência cardíaca em crianças com AOS são evidentes mesmo durante o sono estável (ou seja, durante os períodos sem eventos respiratórios), demonstrando a influência contínua da desregulação autonômica na frequência cardíaca, mesmo quando os eventos apneicos não estão ocorrendo^{3,4}.

As crianças com AOS, em comparação com crianças saudáveis, são mais propensas a desenvolver PA mais altas durante a vigília e o sono⁵. Anormalidades que podem ser identificadas pelo monitoramento ambulatorial da PA de 24 horas incluem PA média elevada e aumento da variabilidade da PA durante o dia e a noite, com diminuição da queda da PA noturna, picos de PA matinais elevados e aumento da carga de PA. Em adultos, a AOS está claramente associada à hipertensão pulmonar. Aproximadamente 20% dos adultos com AOS moderada a grave apresentam hipertensão pulmonar, que é tipicamente leve em pacientes, a menos que haja doença pulmonar coexistente ou síndrome de hipoventilação por obesidade. Em crianças, existem apenas dados limitados que sugerem uma associação entre AOS e hipertensão pulmonar. No entanto, a elevação da pressão arterial pulmonar foi observada no contexto de distúrbios respiratórios do sono em crianças e uma série de casos descreveu cor pulmonale em 11 crianças com graus variados de hipertrofia adenotonsilar e obstrução das vias aéreas superiores. Esses estudos foram limitados pelo pequeno tamanho, métodos para avaliação da AOS ou técnicas indiretas usadas para determinar a presença de hipertensão pulmonar. Além disso, outras séries de casos sugerem que o tratamento da AOS reverte efetivamente a hipertensão pulmonar, medida pela ecocardiografia em adultos ou crianças. Estudos maiores e mais sofisticados são necessários para identificar a frequência e os mecanismos que levam ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar em crianças com AOS^{4,5}.

As alterações estruturais e funcionais do coração estão presentes em crianças e adolescentes com AOS, tais como níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP), o BNP é elevado em crianças e adultos com distúrbios respiratórios do sono. O BNP é liberado no contexto de distensão da parede cardíaca. As elevações do BNP provavelmente refletem o aumento do volume cardíaco e da carga pressórica devido à obstrução intermitente das vias aéreas superiores durante o sono e podem contribuir para o aumento da prevalência de enurese noturna observada em crianças e adultos com AOS. As crianças com AOS apresentam evidências de alterações estruturais do VE em comparação com controles saudáveis e crianças com ronco primário⁶.

Os adultos com AOS têm uma taxa aumentada de arritmias, particularmente fibrilação atrial e um fenômeno de bradicardia-taquicardia relacionado a eventos respiratórios. Outras arritmias comumente associadas incluem taquicardia ventricular não sustentada, bloqueio de

condução atrioventricular de segundo grau e parada sinusal. As arritmias também são observadas em crianças submetidas à polissonografia para AOS, mas não está claro se isso está aumentado na população geral, após contabilizar comorbidades como a síndrome de Down^{4,6}.

A disfunção endotelial parece contribuir para consequências cardiovasculares em crianças com AOS. As mudanças na PA observadas durante eventos obstrutivos resultam na liberação de uma série de quimiocinas e mediadores vasoativos que alteram a função fisiológica normal da camada endotelial. Como exemplo, a endotelina é um peptídeo que induz vasoconstrição, serve como marcador de estresse endotelial e está elevado em adultos com AOS. Estudos examinando variantes genéticas em crianças descobriram que vários polimorfismos de nucleotídeo único no gene da endotelina estavam significativamente associados à disfunção endotelial, e esses polimorfismos foram mais comuns em crianças com AOS. Além disso, crianças com AOS leve, em comparação com indivíduos controles sem ronco, apresentam velocidades de fluxo da artéria braquial mais altas, sugerindo que mesmo AOS leve causa disfunção endotelial cardiovascular⁷.

A obesidade e AOS em crianças estão independentemente associadas à disfunção endotelial, e o risco de disfunção endotelial aumenta quando as duas estão presentes simultaneamente. É importante ressaltar que a disfunção endotelial, medida pelo teste de hiperemia pós-oclusiva, é reversível em crianças com AOS após adenotonsilectomia⁸. Os processos que levam à disfunção endotelial em crianças com AOS não foram totalmente identificados; no entanto, acredita-se que a regulação positiva em uma resposta inflamatória sistêmica, além do estresse oxidativo, seja a base da progressão fisiopatológica da doença⁸. Em um estudo, a rigidez vascular, medida pelo tempo de trânsito do pulso, não foi significativamente diferente em crianças com AOS em comparação com crianças saudáveis. No entanto, houve diferenças significativas tanto nos reagentes de fase aguda quanto nas citocinas pró-inflamatórias, sugerindo que anormalidades nesses mediadores podem aparecer antes das outras sequelas clínicas^{7,8}. Mais trabalhos são necessários para determinar o significado de tais alterações e como esses substitutos da disfunção endotelial podem servir como marcadores diagnósticos para AOS ou AOS persistente.

Os mecanismos propostos para o desenvolvimento das consequências para o sistema cardiovascular são complexos e não foram completamente desvendados. Esses mecanismos provavelmente envolvem a desregulação de uma variedade de processos, incluindo controle neural, inflamação sistêmica e estresse oxidativo. Os múltiplos moduladores do sistema simpático, incluindo os sistemas quimiorreflexo e barorreflexo, funcionam juntos para permitir o controle neural apropriado dos sistemas cardiovascular e circulatório. As interações desses

complexos circuitos de retroalimentação resultam em um controle rígido da função cardíaca e vascular. No cenário de eventos obstrutivos repetitivos, esse controle é perturbado, levando a maiores variabilidades na frequência cardíaca, pressão arterial e resistência vascular. Em crianças com AOS, acredita-se que a exposição crônica a esses episódios intermitentes de hipóxia e hipercárbica interrompe esses sistemas de controle neural, resultando em disfunção cardiovascular^{6,7,8}.

O sistema quimiorreflexo controla a função respiratória e cardiovascular durante o estresse associado a eventos apneicos no cenário da AOS, agindo através de quimiorreceptores centrais dentro do sistema nervoso central. Os episódios de dessaturação de oxigênio e elevações nos níveis de dióxido de carbono também desencadeiam quimiorreceptores periféricos alojados nos corpos carotídeos, levando a alterações na frequência ventilatória, frequência cardíaca e vasoconstrição da vasculatura periférica^{5,8}. Os eventos obstrutivos são caracterizados por lentificação cardíaca e diminuição da PA durante os eventos, com aumento da frequência cardíaca e da PA ao término dos eventos. A hiperventilação compensatória também surge no término das apnéias e hipopnéias, a partir da ativação de quimiorreceptores centrais e periféricos durante os períodos de hipercapnia. A ativação dos quimiorreceptores periféricos também tem sido associada ao desenvolvimento a longo prazo de hipertensão em adultos com AOS⁹, enfatizando a importância da desregulação neural aguda repetida no eventual desenvolvimento de doença cardiovascular em pacientes com AOS não tratada. Em crianças, os quimiorreceptores periféricos parecem ter um papel maior em condições hipóxicas em comparação com indivíduos adultos e a função do sistema quimiorreceptor parece atenuar com a idade e maturação^{8,9}.

O controle neural do sistema cardiovascular também é mediado pelo sistema barorreflexo. Este sistema consiste em barorreceptores nos grandes vasos que respondem às flutuações da pressão arterial. Sob condições fisiológicas normais, a ativação dos barorreceptores pelo aumento da pressão resulta em uma redução compensatória da atividade simpática, aumento da atividade parassimpática e reduções na frequência cardíaca e na rigidez vascular. Em crianças saudáveis sem AOS, o barorreflexo torna-se particularmente sensível à noite, e isso ajuda a controlar rigidamente a frequência cardíaca e a PA. Em crianças com AOS moderada a grave, a sensibilidade barorreflexa noturna é diminuída¹⁰. Essas alterações provavelmente contribuem para as anormalidades da PA observadas em crianças com AOS. Assim, melhora gradual na desregulação do sistema barorreflexo é observada após adenotonsilectomia em crianças com AOS, embora a normalização não esteja completa seis meses após a cirurgia¹⁰. À medida que a influência homeostática do sistema barorreflexo é

interrompida na AOS, há uma resposta aumentada dos quimiorreceptores centrais e periféricos. Assim, distúrbios nos sistemas quimiorreflexo e barorreflexo trabalham de forma aditiva para produzir essas alterações no sistema cardiovascular^{9,10}.

Algumas das consequências adversas da AOS não tratada em crianças têm sido atribuídas à regulação positiva de um processo inflamatório sistêmico e desregulação imunológica, causada por episódios intermitentes de hipóxia e fragmentação do sono. A elevação sistêmica de uma série de mediadores inflamatórios, incluindo proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina-6 (IL-6), foi demonstrada em crianças com AOS. Enquanto isso, a IL-10, que é uma citocina anti-inflamatória, é menor em crianças com AOS em comparação com indivíduos saudáveis sem doença. Em um estudo, adolescentes com AOS moderada a grave, em comparação com aqueles com AOS mais leve, apresentaram níveis mais elevados de PCR circulante e esses níveis foram relacionados à gravidade da hipoxemia durante o sono, independentemente do índice de massa corporal. Em outro estudo, os níveis sistêmicos de reagentes de fase aguda e citocinas inflamatórias foram comparados entre crianças saudáveis e aquelas com AOS moderada a grave. Foram observadas diferenças na variação diurna dos biomarcadores inflamatórios, e esses biomarcadores também tiveram efeitos diferentes na rigidez vascular. Esses dados sugerem que, ainda que indiretamente, uma resposta inflamatória sistêmica é induzida ou regulada positivamente pela presença de AOS em crianças^{9,10}.

Acredita-se que a hipóxia intermitente na presença de AOS resulte em aumento do estresse oxidativo. Durante episódios de hipóxia, que podem ser menos extensos e mais curtos em crianças do que em adultos, o tecido se adapta à diminuição dos níveis de oxigênio. Durante o período de recuperação, a concentração de oxigênio no tecido aumenta acentuadamente. Acredita-se que as espécies reativas de oxigênio aumentam devido a esta fase de reoxigenação, levando a períodos repetitivos de estresse oxidativo^{8,10}. Em circunstâncias fisiológicas normais, as espécies reativas de oxigênio produzidas pela redução do oxigênio servem a uma variedade de funções, incluindo a promoção do crescimento celular e a quebra de moléculas biológicas. No entanto, esses níveis elevados também parecem ser prejudiciais ao tecido.

Alguns pequenos estudos fornecem evidências de estresse oxidativo em pacientes com AOS. A AOS foi associada a vários marcadores de estresse oxidativo, incluindo metabólitos de oxigênio reativos ao diacron, liberação de superóxido de neutrófilos, peróxido de hidrogênio no condensado da respiração exalada e níveis aumentados de radicais livres e atividade de enzimas de eliminação¹¹. Mais significativamente, esses níveis foram reduzidos após o

tratamento cirúrgico da AOS por adenotonsilectomia, sugerindo que os mecanismos para eliminar os radicais livres são alterados no contexto da obstrução das vias aéreas¹¹. Em suma, a produção de radicais livres parece ter um papel importante no desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular em crianças com AOS.

4 DISCUSSÃO

Em um estudo, 17% das crianças com AOS apresentavam hipertensão diurna ou noturna e todas essas crianças apresentavam PA sem queda durante o sono. As PAs noturnas e diurnas elevadas e a variabilidade da PA se correlacionam com a gravidade da AOS. Além disso, o tratamento da AOS com adenotonsilectomia reduz modestamente a PA média, medida pelo monitoramento ambulatorial de 24 horas^{5,11}. Esses achados sugerem que a AOS tem um forte efeito adverso na PA em crianças, e o efeito piora com o aumento da gravidade da AOS.

A hipertensão é definida como PA sistólica ou diastólica \geq percentil 95 para crianças de 1 a 13 anos e \geq 130/80 para adolescentes com 13 anos ou mais, em pelo menos três ocasiões. Embora as crianças com AOS apresentem uma variedade de anormalidades da PA, conforme descrito acima, muitas dessas anormalidades não atendem aos critérios diagnósticos para hipertensão. Assim, uma meta-análise de estudos pediátricos não foi capaz de estabelecer uma relação direta entre AOS e risco de hipertensão. No entanto, as evidências sugerem que a AOS tem efeitos importantes no sistema cardiovascular, conforme resumido acima. Essas alterações na PA observadas em crianças com AOS podem ser mediadas em parte pela sensibilidade reduzida do sistema barorreflexo. Os mecanismos que permitem essas elevações da PA sem progressão para hipertensão na população pediátrica não são compreendidos. Esses achados podem estar relacionados ao momento do início da doença, gravidade da AOS ou duração da carga da doença. Como exemplo, um estudo identificou diferenças nas variações diurnas de biomarcadores em crianças com AOS em comparação com controles saudáveis, um padrão que sugere que o sistema barorreflexo ajuda a manter a homeostase do sistema cardiovascular, pelo menos nos estágios iniciais da AOS. É possível que, ao longo do tempo, os efeitos crônicos da doença perturbem esse equilíbrio, levando a achados clínicos mais significativos. Apesar de todos os dados que descrevem os efeitos da AOS sobre a PA durante a infância, as consequências a longo prazo da AOS na infância na hipertensão do adulto não estão bem estabelecidas. A PA na infância parece predizer a PA do adulto, mas com considerável variabilidade¹², sugerindo que as anormalidades da PA em crianças são reversíveis. Esses achados destacam a importância do tratamento precoce da AOS nessa população pediátrica.

Em um estudo que examinou a ecocardiografia em quase 200 crianças com AOS agendadas para adenotonsilectomia e 174 controles saudáveis pareados por idade e sexo, as crianças com AOS apresentaram evidência de remodelação do VE, com geometria anormal do VE e aumento significativo da massa do VE em comparação com os controles^{11,12}. Em outro estudo, a espessura da parede do VE, a dimensão diastólica final do VE e a espessura do septo interventricular foram significativamente maiores entre crianças com AOS em comparação com controles primários de ronco, a dimensão do VE foi melhorada após o tratamento cirúrgico da AOS¹².

As alterações na função cardíaca também foram demonstradas em crianças com AOS^{6,12}. No mesmo grande estudo que comparou cerca de 200 crianças com AOS a 174 controles, aquelas com AOS tiveram reduções dependentes da dose na função diastólica e sistólica do VE no pré-operatório^{6,12}. Medidas de relaxamento ativo, retração elástica e alongamento do VE, que contribuem para a função diastólica, pioraram com o aumento da gravidade da AOS. A função diastólica melhorou no pós-operatório, enquanto a remodelação do VE não. Cumulativamente, esses dados enfatizam que a AOS tem efeitos importantes na estrutura e função cardíacas, mas os mecanismos dessas alterações ainda não são bem compreendidos. Estudos prospectivos maiores são necessários para delinear as vias que levam ao dano de órgãos-alvo no cenário de AOS crônica não tratada. Não há estudos em larga escala que demonstrem associação entre AOS em crianças e insuficiência cardíaca¹².

Em uma série de casos, aproximadamente 1% (61/5.230) das crianças submetidas a polissonografias apresentaram arritmias que levaram ao encaminhamento à cardiologia. A arritmia mais comum foram as contrações ventriculares prematuras. Entre os encaminhados, 8% (5/61) foram diagnosticados com doença cardíaca significativa^{10,11,12}.

Os estados de hipercoagulabilidade, devido a alterações na coagulação ou fibrinólise, são conhecidos por estarem associados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Vários achados apoiam a noção de que a hipercoagulabilidade também contribui para a doença cardiovascular no cenário da AOS. A agregação plaquetária *in vitro*, uma medida da disfunção plaquetária, é maior em homens adultos com AOS em comparação com controles saudáveis. Entre as crianças com AOS e ronco, em comparação com crianças saudáveis sem AOS ou ronco, os níveis de fibrinogênio matinal são elevados. Além disso, a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) nasal pode reduzir os níveis circulantes da atividade de coagulação do fator VII¹³. Juntos, esses dados sugerem que respostas aumentadas nas vias de coagulação, juntamente com mudanças na resistência vascular, podem desempenhar

um papel importante no desenvolvimento e progressão das sequelas clínicas associadas à AOS não tratada e enfatizam a importância da terapia para AOS.

Embora a AOS possa levar a alterações na pressão arterial, frequência cardíaca e estrutura e função cardíaca em crianças, essas alterações raramente estão presentes em crianças. No entanto, irregularidades observadas no eletrocardiograma (ECG) durante a polissonografia ocasionalmente justificam uma investigação adicional. Em um estudo, aproximadamente 1% (61/5230) das crianças submetidas a polissonografias apresentaram arritmias que levaram ao encaminhamento para cardiologia¹⁴. As variantes normais comuns incluem contrações atriais prematuras isoladas, batimentos prematuros ventriculares, arritmia sinusal e atraso de condução do ventrículo direito (bloqueio incompleto do ramo direito). Estes não refletem doença cardíaca subjacente e geralmente não requerem avaliação adicional. Um encaminhamento para cardiologia deve ser considerado para todas as crianças com quaisquer outros achados anormais no ECG, como evidência de hipertrofia ventricular esquerda e/ou direita. Pacientes com hipertensão sistêmica diagnosticada pelo médico também merecem avaliação adicional. Para pacientes com AOS grave (índice de apneia-hipopneia > 10 eventos/hora) ou aqueles com outras comorbidades significativas que predisõem à doença cardíaca (como a presença de síndrome de Down), pode ser útil realizar um ECG e ecocardiograma antes de um encaminhamento para a equipe de cardiologia. Evidências ecocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda ou hipertensão pulmonar também devem ser avaliadas por um especialista em cardiologia¹⁴.

5 CONCLUSÃO

Em indivíduos saudáveis **sem** apneia obstrutiva do sono, os moduladores do sistema nervoso autônomo, incluindo os sistemas quimiorreflexo e barorreflexo, controlam rigidamente a função cardiovascular e circulatória durante o sono. Durante o sono com movimentos oculares não rápidos, a frequência cardíaca e a pressão arterial tendem a diminuir. Durante o sono de movimento rápido dos olhos, a frequência cardíaca e a PA tornam-se altamente variáveis. No geral, o sono normal está associado a uma PA mais baixa (o fenômeno noturno de "mergulho") em comparação com a vigília. Em indivíduos **com** AOS, episódios de obstrução parcial ou completa das vias aéreas causam hipóxia intermitente, hipercapnia e oscilações na pressão intratorácica. Essas alterações interrompem o controle neural autônomo, mediado por quimiorreceptores centrais e periféricos e um sistema barorreflexo. Isso resulta em aumento da frequência cardíaca e variabilidade da frequência cardíaca, diminuição da PA atenuada (também chamada de "sem queda") e PA média elevada, em comparação com indivíduos

saudáveis. Com o tempo, e com a exposição repetida a esse complexo processo de doença, essas alterações agudas na frequência cardíaca e na PA podem levar à hipertensão que persiste no estado de vigília.

Outras consequências cardiovasculares da AOS são mediadas por uma cascata de eventos, incluindo regulação positiva de uma resposta inflamatória sistêmica, aumento na produção de radicais livres de oxigênio e alterações na coagulação e fibrinólise. Isso é agravado pelas consequências prejudiciais ao endotélio, bem como pelas alterações na resistência vascular periférica. As crianças e adolescentes com AOS podem desenvolver alterações na estrutura e função cardíaca. Embora não tenham sido realizados grandes estudos longitudinais acompanhando crianças com AOS até a idade adulta, está claro que o tratamento da AOS nesses anos de formação pode ter resultados de saúde duradouros e dramáticos. À medida que pesquisas mais sofisticadas no campo da AOS pediátrica forem realizadas, haverá uma melhor compreensão dos mecanismos exatos que levam à progressão fisiopatológica da doença, potencialmente levando a intervenções terapêuticas direcionadas.

REFERÊNCIAS

- [1] O'Driscoll DM, Horne RS, Davey MJ, et al. Increased sympathetic activity in children with obstructive sleep apnea: cardiovascular implications. *Sleep Med* 2011; 12:483.
- [2] Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328:303.
- [3] Gozal D, Hakim F, Kheirandish-Gozal L. Chemoreceptors, baroreceptors, and autonomic deregulation in children with obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 185:177.
- [4] Van Eyck A, Van Hoorenbeeck K, De Winter BY, et al. Sleep disordered breathing and autonomic function in overweight and obese children and adolescents. *ERJ Open Res* 2016; 2.
- [5] Ng DK, Leung LC, Chan CH. Blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:467; author reply 467.
- [6] Domany KA, Huang G, Hossain MM, et al. Effect of Adenotonsillectomy on Cardiac Function in Children Age 5-13 Years With Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol* 2021; 141:120.
- [7] Kontos A, van den Heuvel C, Pamula Y, et al. Delayed brachial artery dilation response and increased resting blood flow velocity in young children with mild sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2015; 16:1451.
- [8] Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, et al. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation* 2007; 116:2307.
- [9] Loredó JS, Clausen JL, Nelesen RA, et al. Obstructive sleep apnea and hypertension: are peripheral chemoreceptors involved? *Med Hypotheses* 2001; 56:17.
- [10] Crisalli JA, McConnell K, Vandyke RD, et al. Baroreflex sensitivity after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea during wakefulness and sleep. *Sleep* 2012; 35:1335.
- [11] Doğruer ZN, Unal M, Eskandari G, et al. Malondialdehyde and antioxidant enzymes in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy. *Clin Biochem* 2004; 37:718.
- [12] Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008; 117:3171.
- [13] Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1972.
- [14] Baldassari CM, Beydoun HA, Peak J, Reed JH. Is cardiology evaluation necessary in children with electrocardiogram abnormalities noted on polysomnogram? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150:684.