

# Perfil Cardiovascular em Pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono

## Cardiovascular Profile in Patients with Obstructive Sleep Apnea

Fátima Cintra<sup>1,2</sup>, Sergio Tufik<sup>1</sup>, Angelo de Paola<sup>2</sup>, Marcia C. Feres<sup>1</sup>, Luciane Mello-Fujita<sup>1</sup>, Wercules Oliveira<sup>2</sup>, Camila Rizzi<sup>1</sup>, Dalva Poyares<sup>1</sup>

Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP<sup>1</sup>, Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP<sup>2</sup>, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Apneia obstrutiva do sono (AOS) é um fator de risco para várias condições cardiovasculares incluindo aumento na mortalidade cardiovascular. Sendo assim, é essencial o conhecimento das principais repercussões cardiovasculares dos distúrbios respiratórios do sono durante uma avaliação clínica.

**Objetivo:** Analisar as características cardiovasculares de pacientes com AOS.

**Métodos:** Pacientes submetidos a polissonografia basal foram consecutivamente selecionados do banco de dados do Instituto do Sono entre março de 2007 e março de 2009. Todos os pacientes foram orientados a comparecer ao ambulatório para coleta de sangue, exame físico, eletrocardiograma de 12 derivações, espirometria, teste cardiopulmonar em esteira ergométrica e ecocardiograma transtorácico. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa e registrado no site <http://clinicaltrials.gov/> sob o número: NCT00768625.

**Resultados:** Foram analisados 261 pacientes e 108 controles. As principais características dos pacientes com AOS foram: obesidade, hipertensão, baixos níveis plasmáticos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e aumento no diâmetro do átrio esquerdo quando comparados com controles ( $3,75 \pm 0,42$ ;  $3,61 \pm 0,41$ ,  $p = 0,001$ ), respectivamente. Essas características associadas correspondem a um acréscimo de 16,6 vezes na probabilidade de ocorrência de AOS independentemente do relato de algum sintoma dessa desordem, como sonolência ou ronco.

**Conclusão:** Na amostra avaliada, o perfil cardiovascular dos pacientes com AOS mais encontrado foi: obesidade, hipertensão arterial, baixos níveis plasmáticos de HDL e átrio esquerdo com diâmetro aumentado. (Arq Bras Cardiol 2011;96(4):293-299)

**Palavras-chave:** Apneia do sono tipo obstrutiva, obesidade, hipertensão, dislipidemia

### Abstract

**Background:** Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a risk factor for several cardiovascular conditions including increased cardiovascular mortality. It is therefore essential to know the major cardiovascular effects of sleep-disordered breathing during a clinical evaluation.

**Objective:** To analyze the cardiovascular characteristics of patients with OSA.

**Methods:** Patients underwent baseline polysomnography and were consecutively selected from the database of the Sleep Institute between March 2007 and March 2009. All patients were instructed to attend the clinic for blood collection, physical examination, 12-lead electrocardiogram, spirometry, cardiopulmonary exercise testing on a treadmill and transthoracic echocardiography. The study was approved by the Research Ethics Committee and recorded at <http://clinicaltrials.gov/> under number: NCT00768625.

**Results:** We analyzed 261 patients and 108 controls. The main characteristics of patients with OSA were: obesity, hypertension, low plasma levels of high density lipoprotein (HDL) and increased left atrial diameter compared with controls ( $3.75 \pm 0.42$ ;  $3.61 \pm 0.41$ ,  $p = 0.001$ ), respectively. These associated characteristics correspond to a 16.6 increase in the likelihood of OSA regardless of reporting any symptoms of this disorder, such as sleepiness or snoring.

**Conclusion:** In the sample studied, the mostly found cardiovascular profile of patients with OSA was: obesity, hypertension, low plasma levels of HDL and left atrial diameter increased. (Arq Bras Cardiol 2011;96(4):293-299)

**Keywords:** Sleep apnea, obstructive; obesity; hypertension; dyslipidemia.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

### Correspondência: Fatima Cintra •

Av. Marcos Pentead de Ulhoa Rodrigues, 1001 - 91B - Tamboré - 06543-001 - Santana de Parnaíba, SP - Brasil  
E-mail: fatimacintra@cardiol.br, fatimacintra@interair.com.br

Artigo recebido em 28/04/10; revisado recebido em 07/12/10; aceito em 13/12/10.

### Introdução

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição comum causada por colapso intermitente da via aérea durante o sono que resulta em hipóxia repetitiva, despertar, piora na qualidade de sono e sonolência excessiva diurna. AOS é um fator de risco para várias condições cardiovasculares como hipertensão arterial<sup>1,2</sup>, insuficiência cardíaca congestiva<sup>3</sup>, acidente vascular cerebral<sup>4</sup>, doença arterial coronariana<sup>5</sup>, síndrome metabólica<sup>6</sup> e arritmias cardíacas<sup>7</sup>. Recentemente, a AOS foi associada ao aumento da mortalidade cardiovascular<sup>8-10</sup> em pacientes com a forma grave da doença sem tratamento. Além disso, tratamento adequado com CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) pode melhorar a sobrevida<sup>8</sup>. Dessa forma, torna-se essencial o conhecimento das principais repercussões cardiovasculares dos distúrbios respiratórios do sono durante uma avaliação clínica.

Além disso, é relatada baixa taxa de diagnóstico realizada por cardiologistas<sup>11</sup>. Isso pode ser parcialmente explicado pelo fato de inventários de investigação de distúrbios do sono não serem incluídos nas avaliações cardiológicas e as características cardiovasculares desses pacientes ainda estarem em investigação. Sendo assim, o objetivo deste estudo é analisar o perfil cardiovascular de pacientes com AOS.

### Métodos

#### População

Pacientes submetidos a polissonografia basal foram consecutivamente selecionados do banco de dados do Instituto do Sono, São Paulo, Brasil, entre março de 2007 e março de 2009. Os critérios de inclusão foram: idade superior a 30 anos, sedentários, ausência de hospitalizações recentes ou troca de medicações. Foram considerados critérios de exclusão: IMC > 40, doença pulmonar crônica definida como FEV1/FVC abaixo de 0,7<sup>12</sup> durante a espirometria, tabagismo, doenças sistêmicas graves e gravidez. Um índice de apneia/hipopneia (IAH) > 5 foi considerado diagnóstico para AOS. O grupo controle foi formado por pacientes com IAH < 5. Pacientes foram divididos de acordo com o IAH em: leve (5 a 15 eventos/h); moderado (15 a 30 eventos/h) e grave (> 30 eventos/h).

Todos os participantes foram orientados a evitar caféina e fumo e a comparecerem ao serviço com 8 horas de jejum para a coleta de sangue, exame físico, preenchimento da escala de sonolência de Epworth (ESE), eletrocardiograma de 12 derivações, espirometria, teste cardiopulmonar em esteira ergométrica, e ecocardiograma transtorácico. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de São Paulo e registrado no site <http://clinicaltrials.gov/> sob o número: NCT00768625.

#### Polissonografia

A polissonografia foi realizada utilizando o sistema digital EMBLA® (17 canais, Medicare Medical Devices). As seguintes variáveis foram monitoradas: eletroencefalograma (4 canais: C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), eletro-oculograma, (2 canais: LOC-A2, ROC-A1), eletromiograma (2 canais: submentoniano e músculo tibial anterior), eletrocardiograma (1 canal), ronco e sensor de posição corporal.

O fluxo aéreo foi monitorado utilizando um termistor e cânula e o esforço respiratório, através de cintas torácicas e abdominais. A saturação de oxigênio e o pulso foram registrados por oxímetro de pulso (Nonin®, model 9500, Plymouth, USA). Todas as polissonografias foram executadas e analisadas por técnicos segundo as diretrizes para estudos do sono<sup>13</sup>, e foram revisados por um médico especialista em fisiologia do sono. Os despertares foram definidos de acordo com diretrizes da *Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association*<sup>14</sup>, e os eventos respiratórios classificados usando critérios da *American Academy of Sleep Medicine*<sup>15</sup>.

#### Testes laboratoriais

Foram coletados 30 ml de sangue venoso para determinação dos seguintes parâmetros: *Brain Natriuretic Peptide* (BNP), hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), glicemia de jejum, colesterol e frações, triglicérides, ureia, creatinina, sódio e potássio.

#### Avaliação cardiológica

Pacientes e controles foram submetidos a avaliação cardiológica, em até três meses após a realização da polissonografia, incluindo: exame físico, pressão arterial, eletrocardiograma (ECG) com 12 derivações e índice tornozelo-braço (ITB). O ECG de 12 derivações foi realizado com avaliações de frequência cardíaca basal e intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc) usando a "fórmula de Bazett". O ITB foi obtido após 10 min de repouso na posição supina e a pressão sistólica realizada pelo Doppler no tornozelo, na artéria tibial e na artéria braquial. A pressão arterial sistólica mais elevada em cada perna foi então dividida pela pressão média sistólica em ambos os braços. Em caso de uma diferença de  $\geq 10$  mmHg entre os dois braços, o procedimento foi repetido, considerando-se a média das duas medidas.

Parâmetros antropométricos como peso, altura, circunferência abdominal e Índice de Massa Corpórea (IMC) foram também obtidos.

#### Teste cardiopulmonar em esteira ergométrica

Um subgrupo de 70 homens não obesos, definidos com um Índice de Massa Corporal (IMC) < 28, foi selecionado e submetido ao teste cardiopulmonar (ErgoPC13, Micromed®, Brasília, Brasil), sob monitorização eletrocardiográfica, pressórica e com oxímetro de pulso (Nonin®, modelo 9500, Plymouth, EUA), sendo analisadas as seguintes variáveis: consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>), produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>), ventilação/ minuto (VE), frequência respiratória (RR), e o volume corrente (VC) através de uma máscara (Vista CPX®, Vacumed, Ventura, CA, EUA).

#### Ecocardiograma transtorácico

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia transtorácica bidimensional (iE33® - Philips Electronics, Holanda), de acordo com as diretrizes da *American Society of Echocardiography*<sup>16</sup>. Medidas lineares dos diâmetros sistólico

e diastólico finais do ventrículo esquerdo foram obtidas, assim como a sua fração de ejeção, utilizando-se o método de Teichholz. O diâmetro ântero-posterior do átrio esquerdo foi medido da borda posterior da parede da raiz aórtica até a borda posterior do átrio esquerdo no final da sístole ventricular, num corte paraesternal longitudinal.

### Espirometria

Foram realizados testes de função pulmonar com espirômetro computadorizado (Koko<sup>®</sup>, Pulmonary Data Service Instrumentation, Inc., Louisville, KY, EUA), seguindo as recomendações vigentes<sup>12</sup> para excluir a doença pulmonar. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), a capacidade vital forçada (CVF) e a relação VEF1/CVF foram avaliados para cada indivíduo e registrados em valores absolutos e percentual do predito.

### Análise estatística

Os resultados foram apresentados com média e desvio-padrão. Os grupos foram comparados usando testes de ANOVA e Chi quadrado. Teste Post hoc de Bonferroni foram aplicados quando necessários. Valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado significativo.

Foi usada regressão logística para estimar a razão de chance (Odds Ratios). O modelo final foi aplicado aos pacientes com AOS moderada e severa (IAH >15), incluindo as variáveis que permaneceram significativas após ajuste para fatores de confusão, como: IMC, sexo e idade.

### Resultados

Foram selecionados 380 indivíduos. Onze foram excluídos; 2, em razão de história de asma brônquica; 8, por tabagismo; e 1, por suspeita clínica de angina instável. Um total de 261 pacientes (IAH > 5) e 108 controles foi analisado.

As características basais da população são apresentadas na tabela 1. Não houve diferenças quanto a idade, sexo, frequência de hipertensão arterial ou diabete. Pacientes com AOS apresentaram maior IMC ( $29,6 \pm 5,9$ ;  $27,1 \pm 4,3$ ) e circunferência abdominal ( $98,7 \pm 14,2$ ;  $91,0 \pm 11,1$ ) quando comparados com o grupo controle ( $p < 0,001$ ), respectivamente.

**Tabela 1 - Características basais do grupo AOS e controle**

	AOS (n = 261)	Controle (n = 108)	p
Idade (anos)	52,03 ± 9,27	53,27 ± 7,21	0,20
Sexo masculino	142	52	0,12
IMC	29,60 ± 5,92	27,08 ± 4,28	< 0,001
Circunferência cervical	37,08 ± 3,76	33,61 ± 3,73	< 0,001
Circunferência abdominal	98,70 ± 14,20	91,00 ± 11,16	< 0,001
Hipertensão arterial (%)	42	37	0,15
Diabete (%)	11	9	0,23

Os parâmetros polissonográficos são apresentados na tabela 2. Como esperado, o IAH foi maior em pacientes com AOS quando comparados com controles ( $28,0 \pm 22,2$  e  $2,9 \pm 1,4$ , respectivamente,  $p < 0,001$ ). A porcentagem de sono REM e estágio 1 do sono NREM diferiu entre os grupos (pacientes:  $96,9 \pm 15,4$ ; controles:  $99,9 \pm 5,9$ ,  $p = 0,05$  e pacientes:  $5,3 \pm 4,8$ ; controles:  $4,2 \pm 3,1$ ,  $p = 0,02$ , respectivamente).

A saturação mínima foi menor nos pacientes do que controles ( $82,9 \pm 1,4$ ,  $89,4 \pm 3,8$ , respectivamente,  $p < 0,001$ ). A latência do sono REM foi maior em pacientes com AOS do que os controles ( $121,1 \pm 73,3$ ,  $104,8 \pm 57,8$ ,  $p = 0,04$ ). Pacientes com AOS foram caracterizados por níveis elevados de pressão arterial sistólica e diastólica, quando comparados ao grupo controle. A frequência cardíaca basal, o intervalo QT corrigido e o ITB não apresentaram diferenças (tab. 3).

O diâmetro do átrio esquerdo foi maior em pacientes com AOS quando comparados com os controles ( $3,75 \pm 0,42$  e  $3,61 \pm 0,41$ , respectivamente,  $p = 0,001$ ). Outros parâmetros ecocardiográficos não apresentaram diferenças significativas.

As análises sanguíneas entre os grupos estão apresentadas na tabela 4. Foi observado maior glicemia em pacientes comparados aos controles ( $110,51 \pm 30,79$  e  $103,24 \pm 22,40$ , respectivamente,  $p = 0,002$ ). A fig. 1A mostra o nível de glicemia de jejum de acordo com a gravidade da AOS. Lipoproteína de alta densidade (HDL) foi menor em pacientes com AOS comparados aos controles ( $53,25 \pm 11,43$  e  $56,80 \pm 14,23$ , respectivamente,  $p = 0,001$ ). Análises *post hoc* novamente mostraram uma diferença significativa entre pacientes com AOS graves e controles ( $p = 0,001$ ) e AOS moderada e controles ( $p = 0,002$ ).

A fig. 1B mostra os níveis de HDL de acordo com a gravidade da AOS.

O teste ergoespirométrico foi realizado em 44 pacientes não obesos, com AOS, e 26 controles. Não foram encontradas diferenças quanto a idade ( $51,13 \pm 8,59$ ,  $48,16 \pm 9,16$ ,  $p = 0,18$ ), IMC ( $25,49 \pm 2,35$ ,  $25,27 \pm 1,85$ ,  $p = 0,69$ ),

**Tabela 2 - Parâmetros polissonográficos do grupo AOS e controle**

	AOS (n = 261)	Controle (n = 108)	p
IAH	28,02 ± 22,18	2,93 ± 1,40	< 0,001
Tempo total de sono (minutos)	349,18 ± 82,22	340,85 ± 85,11	0,38
Estágio 1 (%)	5,34 ± 4,88	4,21 ± 3,14	0,02
Estágio 2 (%)	57,76 ± 12,32	57,79 ± 10,69	0,98
Estágio 3 e 4 (%)	18,29 ± 10,07	19,96 ± 9,21	0,13
REM (%)	96,92 ± 15,46	99,97 ± 5,87	0,05
Eficiência do sono	80,91 ± 12,20	80,20 ± 12,03	0,64
Saturação mínima (%)	82,93 ± 1,40	89,43 ± 3,78	< 0,001
Saturação média (%)	92,35 ± 10,29	93,96 ± 8,81	0,21
Latência do sono (minutos)	19,34 ± 21,24	22,74 ± 25,68	0,19
Latência do REM (minutos)	121,12 ± 73,27	104,80 ± 57,80	0,04

pressão arterial sistólica ( $123,48 \pm 14,74$ ,  $120,60 \pm 11,30$ ,  $p = 0,40$ ), pressão arterial diastólica ( $81,27 \pm 8,93$ ,  $82,00 \pm 8,29$ , respectivamente,  $p = 0,74$ ), ou frequência cardíaca ( $78,41 \pm 14,42$ ,  $79,64 \pm 10,39$ ,  $p = 0,71$ ) entre os grupos.

**Tabela 3 - Características clínicas dos pacientes com AOS e controles**

	AOS (n = 261)	Controles (n = 108)	P
Pressão arterial sistólica (mmHg)	136,32 ± 19,88	129,62 ± 15,17	0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	87,13 ± 12,90	81,12 ± 9,30	<0,001
Frequência cardíaca (bpm)	69,86 ± 10,98	72,70 ± 10,54	0,26
Intervalo QT (ms)*	379,08 ± 42,33	377,50 ± 30,25	0,82
ITB	1,03 ± 0,32	1,05 ± 0,15	0,35
Escala sonolência de Epworth	10,37 ± 6,08	8,94 ± 5,27	0,09

**Tabela 4 - Análise sanguínea entre os grupos**

	AOS (n = 261)	Controles (n = 108)	P
Hemoglobina	14,93 ± 1,47	15,04 ± 2,31	0,55
Hematocrito	44,43 ± 15,04	44,62 ± 7,05	0,78
VHS	14,32 ± 13,79	13,61 ± 14,48	0,64
Glicemia	110,51 ± 30,79	103,24 ± 22,40	0,002
Colesterol total	210,54 ± 43,23	213,90 ± 40,32	0,48
LDL	129,86 ± 35,95	129,64 ± 32,84	0,95
HDL	53,25 ± 11,43	56,80 ± 14,23	<0,001
VLDL	27,47 ± 16,43	26,69 ± 12,53	0,66
Triglicérides	149,55 ± 91,03	145,02 ± 86,98	0,62
Creatina	0,90 ± 0,20	0,93 ± 0,79	0,58
Ureia	34,33 ± 9,58	33,01 ± 10,00	0,23
Sódio	140,49 ± 2,32	140,63 ± 2,49	0,60
Potássio	4,24 ± 0,40	4,20 ± 0,67	0,51
BNP	17,76 ± 16,22	14,31 ± 8,77	0,30

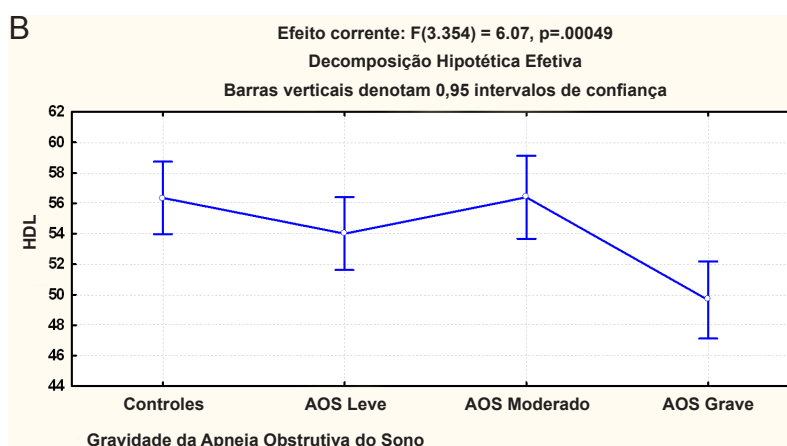
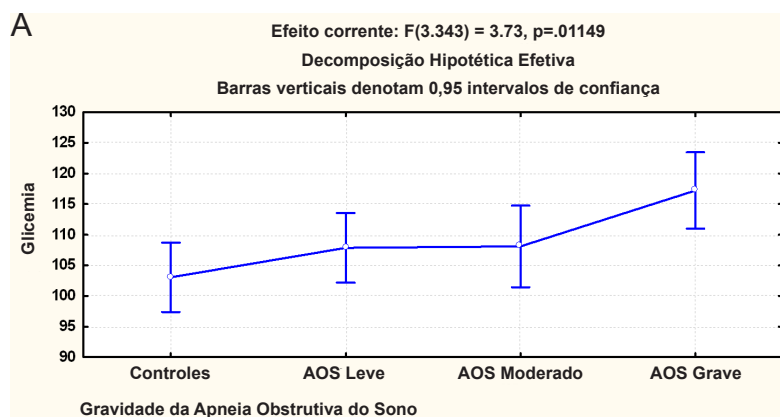


Fig. 1 - Parâmetros sanguíneos de acordo com a gravidade da AOS. (A) Glicemia de jejum em controles, AOS leve, moderada e grave. (B) Nível de HDL em todos os grupos.

Os dados relacionados ao pico de esforço são apresentados na tabela 5. Não houve diferença nas variáveis analisadas. Casos de isquemia do miocárdio ou arritmia cardíaca não foram observados. Associações univariadas entre as características cardiovasculares e AOS são apresentadas na tabela 6. A tabela 7 mostra a razão de chance, após o ajuste para fatores confundidores.

## Discussão

A AOS está relacionada a vários mecanismos fisiopatológicos deflagrados pela hipóxia<sup>17-19</sup> e fragmentação do sono<sup>9,20,21</sup>, incluindo ativação simpática<sup>17,22</sup>, inflamação<sup>23,24</sup>, disfunção endotelial<sup>25-27</sup>, alteração na coagulabilidade<sup>28</sup>, dentre outros. Esses mecanismos podem levar a consequências cardiovasculares, como hipertensão arterial<sup>29</sup>, arritmias cardíacas<sup>30</sup>, síndrome metabólica<sup>31</sup> e insuficiência cardíaca<sup>32</sup>.

**Tabela 5 - Análise do pico de esforço em pacientes com AOS e controles**

	AOS (n = 44)	Controles (n = 26)	p
VO <sub>2</sub> pico (L/min)	36,02 ± 8,77	34,88 ± 8,26	0,60
VCO <sub>2</sub> pico	36,27 ± 11,16	35,81 ± 8,77	0,87
SaO <sub>2</sub> pico (%)	94,38 ± 3,13	94,05 ± 3,09	0,75
Frequência cardíaca pico (bpm)	163,04 ± 14,49	168,36 ± 11,16	0,12
PA sistólica pico	183,37 ± 25,37	187,40 ± 24,62	0,52
PA diastólica pico	82,79 ± 12,96	84,40 ± 8,81	0,58
Pulso O <sub>2</sub> (ml.min-1.beat -1)	16,04 ± 3,65	15,85 ± 4,62	0,87

**Tabela 6 - Análise de fatores de risco cardiovascular em pacientes com AOS (IAH>15)**

Risco cardiovascular	Unidade de medida	Odds Ratio (95% IC)	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Eutrófico (≤25)	1,0	
	Sobrepeso (25,1 - 28)	1,9 (1,2 - 3,0)	<0,01
	Obeso (≥ 28)	3,7 (2,3 - 6,1)	<0,01
Circunferência abdominal (cm)	<102 para homem <88 para mulher	1,0	
	>102 para homem >88 para mulher	3,4 (2,4 - 5,0)	<0,01
HDL	>40 para homem >46 para mulher	1,0	
	<40 para homem <46 para mulher	3,0 (1,5 - 6,1)	<0,01
Glicemia (mg/dl)	≤99	1,0	
	100 - 126	2,1 (1,4 - 3,1)	<0,01
	>126	2,6 (1,44 - 4,7)	<0,01
Hipertensão arterial	Não	1,0	
	Sim	2,5 (1,7 - 3,5)	<0,01
Diâmetro do átrio esquerdo (cm)	<4,0	1,0	
	≥4,0	2,4 (1,5 - 4,0)	<0,01

Portanto, é difícil determinar uma característica cardiovascular única nos pacientes com AOS.

Este é o primeiro estudo que avaliou simultaneamente as características cardiovasculares em pacientes com AOS, incluindo a contribuição individual de cada parâmetro analisado, tais como: dados clínicos, antropométricos, ecocardiográficos e cardiopulmonares. Como resultado, o perfil cardiovascular dos pacientes com AOS inclui: obesidade, hipertensão, baixos níveis plasmáticos de HDL e aumento do diâmetro do átrio esquerdo. Juntas, essas características correspondem a 16,6 vezes mais chance para ocorrência de OSA, independentemente de investigação de qualquer sintoma dessa desordem (por exemplo, sonolência ou ronco).

Como esperado, as variáveis de polissonografias diferiram entre indivíduos AOS e não AOS. Indivíduos AOS apresentaram menor saturação de oxigênio e maiores IAH, estágio 1 do sono não REM e latência do sono REM. O último achado é provavelmente associado com a diminuição do sono REM nesse grupo. Interessantemente, o grupo AOS não foi significativamente mais sonolento do que indivíduos não AOS. Acreditamos que uma possível explicação para esse achado é que a escala de sonolência de Epworth (ESE) não está adequadamente adaptada à nossa população. No entanto, a pontuação média do grupo AOS foi ligeiramente superior ao dos não AOS e ficou acima do valor limite para a sonolência.

A hipertensão arterial é a mais comum consequência de AOS na prática clínica. Peppard e cols.<sup>29</sup> encontraram uma relação entre distúrbios respiratórios do sono e hipertensão, após ajuste para hábitos, idade, sexo, tabagismo e uso de álcool. Pacientes com sono leve e com grave transtorno respiratório tiveram cerca de duas a três vezes maior chance de apresentar hipertensão arterial quando comparados com indivíduos sem apneia ou hipopneia. Em um estudo caso-controle<sup>33</sup>, os investigadores estudaram a associação entre hipertensão resistente e distúrbios do sono avaliado pelo Questionário de Berlim e pela ESE, e demonstraram que alto risco para o diagnóstico de AOS foi altamente associado a hipertensão resistente.

**Tabela 7 - Modelo multivariável de risco cardiovascular para AOS (AHI>15)**

Risco cardiovascular	Unidade de medida	Odds Ratio (95% IC)	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Eutrófico (≤25)	1,0	
	Sobrepeso (25,1-28)	1,3 (0,7-2,5)	0,34
	Obeso (≥28)	1,9 (0,9-3,7)	0,06
HDL (mg/dl)	>40 para homem >46 para mulher	1,0	
	<40 para homem <46 para mulher	2,7 (1,1-6,9)	0,03
Hipertensão arterial	Não	1,0	
	Sim	1,8 (1,1-3,0)	0,01
Diâmetro do átrio esquerdo (cm)	<4,0	1,0	
	≥4,0	1,8 (1,0-3,1)	0,03

Quando, porém, a hipertensão arterial foi considerada isoladamente, nossos resultados mostraram que o risco de um diagnóstico de AOS aumentou apenas 1,8 vez. Embora a hipertensão arterial seja a consequência mais comum da AOS, a obesidade é um achado muito frequente nesses pacientes; assim, a possibilidade de ocorrência de AOS é reduzida quando a amostra é ajustada. Baixos níveis de HDL isoladamente correspondem a 2,7 vezes mais chances para o diagnóstico de AOS. Quando o cálculo leva em consideração a hipertensão e os níveis mais baixos de HDL em conjunto, no entanto, ocorre um aumento na probabilidade de AOS em 4,8 vezes em nosso estudo, para ambos os sexos.

A relação entre o HDL-colesterol e AOS tem sido estudada. Tan e cols.<sup>34</sup> mostraram alteração no HDL em pacientes com AOS, sendo o IAH o principal determinante dessa alteração. Em protocolos experimentais, Savransky e cols.<sup>35</sup> investigaram se a hipóxia intermitente crônica poderia induzir a aterosclerose em camundongos. Nove em cada dez ratos expostos a hipóxia intermitente e uma dieta rica em colesterol desenvolveram lesões ateroscleróticas, juntamente com aumentos significativos nos níveis de colesterol total e LDL-colesterol e uma diminuição nos níveis de HDL-colesterol. Por sua vez, nossos achados não foram reproduzidos por outros autores. Kono e cols.<sup>36</sup> não encontraram diferenças nos níveis de HDL-colesterol em pacientes com AOS comparados aos controles.

Outro achado interessante é o aumento significativo do diâmetro do átrio esquerdo nos indivíduos AOS, em comparação com os não AOS. Os mecanismos envolvidos na ampliação do átrio esquerdo permanecem sob investigação. Oliveira e cols.<sup>37</sup> relataram um prejuízo na função ventricular esquerda diastólica em indivíduos com AOS não hipertensos. O aumento na pressão de enchimento ventricular esquerdo poderia dificultar o esvaziamento atrial esquerdo, o que acabaria por iniciar um processo de remodelação estrutural e funcional no átrio esquerdo. Orban e cols.<sup>38</sup> estudaram as alterações agudas nos diâmetros cardíacos esquerdos durante uma simulação de AOS utilizando a manobra de Mueller. Imposição repentina da pressão negativa intratorácica grave levou a uma queda abrupta do volume atrial esquerdo e uma redução no desempenho sistólico do ventrículo esquerdo. As mudanças repetidas da pós-carga e volumes de câmara podem ter aumentado o diâmetro do átrio esquerdo em nosso grupo de pacientes, uma vez que a dimensão do átrio esquerdo pode ser contemplada como uma expressão morfológica do aumento das pressões de enchimento ventricular, que por sua vez está diretamente relacionado ao aumento da pós-carga<sup>39</sup>.

Além disso, Khan e cols.<sup>40</sup> identificaram retrospectivamente 47 pacientes com AOS recebendo CPAP que tinham ecocardiograma realizado antes e depois da polissonografia. O volume do átrio esquerdo não diminuiu significativamente ( $p = 0,65$ ) com uso de CPAP, ao passo que houve aumento dessa cavidade ( $p < 0,006$ ) nos pacientes que abandonaram o tratamento. Além disso, no grupo não tratado, o aumento do volume do átrio esquerdo não foi associado a alterações significativas na pressão arterial.

As medidas antropométricas mostraram uma diferença significativa no IMC, bem como a circunferência abdominal entre os grupos. Há um crescente debate sobre o papel da obesidade na OSA, com foco específico sobre se a obesidade é parte da síndrome OSA. A razão de chance da obesidade para a AOS foi de 1,9, semelhante à da hipertensão. Dessa forma, se a equipe médica cardiológica analisar o IMC por si só, pode estar subestimando a suspeita de AOS. É importante salientar que o grupo controle foi formado por indivíduos sem AOS (AIH < 5), o que é considerado uma limitação do estudo, uma vez que poderia incluir algumas formas leves de distúrbios respiratórios durante o sono.

Como conclusão, um marcador único e poderoso é improvável que seja encontrado em uma doença multifatorial como a AOS. Assim, as associações de características como obesidade, hipertensão arterial, baixos níveis plasmáticos de HDL e aumento do diâmetro do AE representam o perfil cardiovascular dos pacientes com AOS.

### Agradecimentos

Este estudo foi realizado com suporte da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), e da Associação Fundo de Incentivo a Psicofarmacologia (AFIP), São Paulo, Brasil

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP/AFIP.

### Vinculação Acadêmica

Esse artigo é parte do pós-doutorado de Fátima Cintra, pela Universidade Federal de São Paulo.

### Referências

1. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283(14):1829-36.
2. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.
3. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, 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(1):19-25.
4. Dziewas R, Humpert M, Hopmann B, Kloska SP, Lüdemann P, Ritter M, et al. Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims. *J Neurol*. 2005;252(11):1394-8.

5. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest*. 2008;133(4):927-33.
6. 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(9):735-41.
7. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J*. 2004;25(12):1070-6.
8. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
9. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuihan MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008;31(8):1079-85.
10. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
11. Namen AM, Dunagan DP, Fleischer A, Tillett J, Barnett M, McCall WV, et al. Increased physician-reported sleep apnea: the National Ambulatory Medical Care Survey. *Chest*. 2002;121(6):1741-7.
12. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36.
13. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, technique and scoring system for sleep stages of human sleep, Los Angeles Brain Information Service, Brain Information Institute, Los Angeles, CA; 1968.
14. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1992;15(2):173-84.
15. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
16. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR, et al. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(2):187-204.
17. Peled N, Greenberg A, Pillar G, Zinder O, Levi N, Lavie P. Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens*. 1998;11(11 Pt 1):1284-9.
18. Fletcher EC. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea: experimental hypoxia and sympathetic activity. *Sleep*. 2000;23(Suppl. 4):S127-31.
19. Remsburg S, Launois SH, Weiss JW. Patients with obstructive sleep apnea have an abnormal peripheral vascular response to hypoxia. *J Appl Physiol*. 1999;87(3):1148-53.
20. Bennett LS, Barbour C, Langford B, Stradling JR, Davies RJ. Health status in obstructive sleep apnea: relationship with sleep fragmentation and daytime sleepiness, and effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1884-90.
21. Colt HG, Haas H, Rich GB. Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1991;100(6):1542-8.
22. Guilleminault C, Poyares D, Rosa A, Huang YS. Heart rate variability, sympathetic and vagal balance and EEG arousals in upper airway resistance and mild obstructive sleep apnea syndromes. *Sleep Med*. 2005;6(5):451-7.
23. Patel AD, Cohen Z. Inflammation and obstructive sleep apnea: thinking outside of the fat. *Respiration*. 2008;76(4):375-6.
24. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117(17):2270-8.
25. Chung S, Yoon IY, Shin YK, Lee CH, Kim JW, Lee T, et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2007;30(8):997-1001.
26. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(11):1186-91.
27. Itzhaki S, Lavie L, Pillar G, Tal G, Lavie P. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia. *Sleep*. 2005;28(5):594-600.
28. Al Lawati NM, Ayas NT. Hypercoagulability: another potential mechanism of obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease? *Lung*. 2008;186(4):195-6.
29. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.
30. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome: prevalence and significance. *Am J Med*. 1982;73(3):317-21.
31. Yeh SY, Rahangdale S, Malhotra A. Metabolic syndrome, obstructive sleep apnea, and continuous positive airway pressure: a weighty issue. *Chest*. 2008;134(4):675-6.
32. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoen-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2002;122(4):1133-8.
33. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, de Abreu Silva EO, Moreira LB, Fuchs SC, et al. Risk for obstructive sleep apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):832-5.
34. Tan KC, Chow WS, Lam JC, Lam B, Wong WK, Tam S, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis*. 2006;184(2):377-82.
35. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL, Rodriguez A, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1290-7.
36. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest*. 2007;131(5):1387-92.
37. Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, Cintra FD, Vieira M, Ponchiroli A, et al. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(12):1355-61.
38. Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, Romero-Corral A, Korinek J, et al. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1557-61.
39. Cho JJ, Pyun WB, Shin GJ. The Influence of the left ventricular geometry on the left atrial size and left ventricular filling pressure in hypertensive patients, as assessed by echocardiography. *Korean Circ J*. 2009;39(4):145-50.
40. Khan A, Latif F, Hawkins B, Tawk M, Sivaram CA, Kinasewitz G. Effects of obstructive sleep apnea treatment on left atrial volume and left atrial volume index. *Sleep Breath*. 2008;12(2):141-7.