

**SÍNDROMA DE APNEIA HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO  
SONO E ÓXIDO NÍTRICO: QUE RELAÇÃO?**

*Dissertação de candidatura ao grau de Doutor em Medicina apresentada à  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa*

**Paula Pinto**

**2009**

**Orientador:** Professora Doutora Maria João Marques Gomes. Professora Catedrática da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.

**Co-orientador:** Professora Doutora Maria Cristina de Brito Eusébio Bárbara Prista Caetano. Professora Auxiliar Convidada com Agregação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.

**O financiamento desta tese decorreu do Projecto de Investigação SABIO da Fundação de Ciências e Tecnologia: “Marcadores Biológicos no Síndrome de Apneia do Sono”.**

*Aos meus pais*

*Ao Rui*

*“Os homens compartilham um único  
mundo, a não ser durante o sono,  
onde cada um habita o seu próprio”*

Heráclito

## ÍNDICE

<b>PREFÁCIO</b>	<b>8</b>
<b>ABREVIATURAS USADAS</b>	<b>10</b>
<b>RESUMO/ABSTRACT</b>	<b>12</b>
<b>CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>1. Síndrome de apneia hipopneia obstrutiva do sono – um problema de saúde pública</b>	<b>16</b>
<b>2. Síndrome de apneia hipopneia obstrutiva do sono e mortalidade cardiovascular</b>	<b>28</b>
<b>3. Associação da síndrome de apneia hipopneia obstrutiva do sono e a patologia cardio e cerebrovascular</b>	<b>31</b>
3.1. Hipertensão arterial	34
3.2. Cardiopatia isquêmica	35
3.3. Disritmia	36
3.4. Insuficiência cardíaca	36
3.5. Acidente vascular cerebral	38
3.6. Aterosclerose	39
3.7. Síndrome metabólico	40
<b>4. Mecanismos fisiopatológicos</b>	<b>40</b>
4.1. Adaptação à hipoxia	43
4.2. Activação simpática	50
4.3. Disfunção endotelial	54

4.4. Stress oxidativo	65
4.5. Inflamação	67
4.6. Disfunção metabólica	68
<b>5. Hipóteses de trabalho e objectivos</b>	<b>69</b>
<b>CAPÍTULO II – MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>71</b>
<b>1. População</b>	<b>71</b>
<b>2. Protocolo</b>	<b>73</b>
<b>3. Desenho do estudo</b>	<b>74</b>
<b>4. Métodos</b>	<b>76</b>
4.1. Avaliação clínica e nutricional	76
4.2. Estudo polissonográfico	77
4.3. Adaptação a CPAP e <i>follow-up</i>	79
4.4. Avaliação da pressão arterial	81
4.5. Doseamento dos níveis plasmáticos de nitratos	83
4.6. Doseamento de catecolaminas urinárias	88
4.7. Análise estatística	89
<b>CAPÍTULO III – RESULTADOS</b>	<b>90</b>
<b>1. Caracterização clínica e nutricional da população</b>	<b>90</b>
<b>2. Avaliação polissonográfica</b>	<b>92</b>
<b>3. Avaliação da pressão arterial</b>	<b>94</b>
<b>4. Adaptação ao CPAP</b>	<b>101</b>
<b>5. Nitratos plasmáticos</b>	<b>104</b>

<b>6. Catecolaminas urinárias</b>	<b>108</b>
<b>CAPÍTULO IV – DISCUSSÃO</b>	<b>112</b>
<b>1. População</b>	<b>112</b>
<b>2. Avaliação polissonográfica</b>	<b>115</b>
<b>3. Adaptação ao CPAP</b>	<b>117</b>
<b>4. Nitratos plasmáticos</b>	<b>119</b>
<b>5. Catecolaminas urinárias</b>	<b>122</b>
<b>6. Pressão arterial</b>	<b>125</b>
<b>CAPÍTULO V – CONCLUSÕES</b>	<b>129</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>130</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b>	<b>181</b>

## PREFÁCIO

O sono tem sido uma área que desde sempre me tem fascinado, talvez muito por estar envolto num certo mistério científico. De facto, apesar de ser imprescindível à vida de um ser humano, tão pouco se sabe sobre a sua fisiopatologia.

Após ter efectuado o exame de saída da especialidade de Pneumologia, tive o privilégio da Professora Maria João Marques Gomes me ter dado a oportunidade de começar a trabalhar com a Professora Doutora Cristina Bárbara, que foi a responsável no meu Hospital pela implementação do laboratório de sono e pela organização de toda a actividade clínica nesta área. Iniciei então todo o meu percurso clínico na temática do sono, com destaque para a síndrome de apneia do sono, nas suas vertentes diagnóstica e terapêutica. Para além de toda a actividade assistencial desenvolvida, tive ainda a oportunidade de realizar um estágio com o Dr. Josep Montserrat no Hospital Clinic em Barcelona, que se revelou de extrema utilidade, por todos os ensinamentos relativos à tecnologia e ao funcionamento dos vários equipamentos de CPAP de ajuste automático de pressão e por me ter proporcionado a oportunidade de colaborar na elaboração de um artigo científico publicado no *Am J Respir Crit Care Med*. Esta aprendizagem contribuiu para a escolha do equipamento de CPAP utilizado no tratamento da síndrome de apneia do sono dos doentes participantes na tese.

A experiência clínica adquirida ao longo dos anos com o acompanhamento de um elevado número de doentes com síndrome de apneia do sono, levou-me a questionar sobre determinados temas não resolvidos nesta área, nomeadamente se a terapêutica com CPAP reduzirá o risco cardiovascular nos doentes com síndrome de apneia do sono ligeira/moderada. E foi assim que surgiu a ideia de estudar os metabolitos plasmáticos do óxido nítrico e as catecolaminas urinárias, em doentes com diferentes graus de

gravidade desta patologia com o objectivo de avaliar a disfunção endotelial e simpática presente nestes doentes e que são alguns dos mecanismos envolvidos na associação de patologia cardiovascular e síndrome de apneia do sono.

## **ABREVIATURAS USADAS**

**AASM** – *American Academy of Sleep Medicine*

**A** – Adrenalina

**CHLN-HPV** – Centro Hospitalar Lisboa Norte-Hospital Pulido Valente

**CPAP** – *Continuous Positive Airway Pressure*

**EEG** – Electroencefalograma

**EOG** – Electroculograma

**EMG** – Electromiograma

**FCML** – Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa

**HTA** – Hipertensão arterial

**IAH** – Índice de Apneia Hipopneia

**ICER** - *Incremental Cost Effectiveness Ratio*

**IL** - Interleucina

**IMC** – Índice de massa corporal

**MAPA** – Monitorização ambulatória da pressão arterial

**NA** - Noradrenalina

**NO** – Óxido Nítrico

**NOS** – Sintetase do Óxido Nítrico

**ODI** – índice de dessaturação de oxigénio

**PA** – Pressão arterial

**PAS** – Pressão arterial sistólica

**PAD** - Pressão arterial diastólica

**PSG** – Polissonografia

**RDI** – Índice de Distúrbios Respiratórios

**RERAs** – Despertares relacionados com o esforço respiratório

**SAHOS** – Síndrome de Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono

**VMA** – Ácido vanilmandélico

## RESUMO

A síndrome de apneia hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS), pela sua prevalência e consequências clínicas, nomeadamente as de natureza cardiovascular, é actualmente considerada um problema de saúde pública.

A patogénese da doença cardiovascular na SAHOS não está ainda completamente estabelecida, mas parece ser multifactorial, envolvendo diversos mecanismos que incluem a hiperactividade do sistema nervoso simpático, a disfunção endotelial, a activação selectiva de vias inflamatórias, o stress oxidativo vascular e a disfunção metabólica.

A terapêutica com CPAP diminui grandemente o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. O CPAP está inequivocamente indicado para o tratamento da SAHOS grave, no entanto, não é consensual a sua utilização nos doentes com SAHOS ligeira/moderada sem hipersonolência diurna associada. Tendo em conta este facto, é fundamental que as indicações terapêuticas do CPAP nestes doentes tenham uma relação custo-eficácia favorável. Assim, dado o posicionamento do estado da arte relativamente ao estudo da disfunção endotelial e da activação do sistema nervoso simpático estar centrada maioritariamente nos doentes com SAHOS grave, desenvolvemos este estudo com o objectivo de comparar os níveis plasmáticos de nitratos, os níveis de catecolaminas urinárias e os valores de pressão arterial nos doentes com SAHOS ligeira/moderada e grave e avaliar a resposta destes parâmetros ao tratamento com CPAP durante um mês.

Realizámos um estudo prospectivo, incidindo sobre uma população de 67 doentes do sexo masculino com o diagnóstico de SAHOS (36 com SAHOS ligeira/moderada e 31 com SAHOS grave). O protocolo consistia em 3 visitas: antes da terapêutica com CPAP (visita 1), uma semana após CPAP (visita 2) e um mês após CPAP (visita 3). Nas

visitas 1 e 3, eram submetidos a três colheitas de sangue às 11 pm, 4 am e 7 am para doseamento dos nitratos plasmáticos e na visita 2 apenas às 7 am. Nas visitas 1 e 3 era também efectuada uma colheita de urina de 24 horas para o doseamento das catecolaminas urinárias e eram submetidos a uma monitorização ambulatória da pressão arterial de 24 horas (MAPA). Foi ainda estudado um grupo controlo de 30 indivíduos do sexo masculino não fumadores sem patologia conhecida e sem evidência de SAHOS.

Antes da terapêutica com CPAP, verificou-se uma diminuição significativa dos níveis de nitratos ao longo da noite quer nos doentes com SAHOS ligeira/moderada, quer nos doentes com SAHOS grave. No entanto, esta redução diferia nos 2 grupos de doentes, sendo significativamente superior nos doentes com SAHOS grave ( $27,6 \pm 20,1\%$  vs  $16,5 \pm 18,5\%$ ;  $p < 0,05$ ). Após um mês de tratamento com CPAP, verificou-se um aumento significativo dos valores de nitratos plasmáticos apenas nos doentes com SAHOS grave, mantendo-se os níveis de nitratos elevados ao longo da noite, já não existindo o decréscimo desses valores ao longo da mesma.

Os valores de noradrenalina basais eram significativamente superiores nos doentes com SAHOS grave comparativamente com os doentes com SAHOS ligeira/moderada ( $73,9 \pm 30,1 \mu\text{g}/24\text{h}$  vs  $48,5 \pm 19,91 \mu\text{g}/24\text{h}$ ;  $p < 0,05$ ). Após um mês de terapêutica com CPAP, apenas se verificou uma redução significativa nos valores da noradrenalina nos doentes com SAHOS grave ( $73,9 \pm 30,1 \mu\text{g}/24\text{h}$  para  $55,4 \pm 21,8 \mu\text{g}/24\text{h}$ ;  $p < 0,05$ ).

Os doentes com SAHOS grave apresentaram valores de pressão arterial mais elevados do que os doentes com SAHOS ligeira/moderada, nomeadamente no que diz respeito aos valores de pressão arterial média, sistólica média de 24 horas, diurna e nocturna e diastólica média de 24 horas, diurna e nocturna. Após um mês de terapêutica com CPAP, verificou-se uma redução significativa dos valores tensionais apenas nos doentes com SAHOS grave, para a pressão média ( $-2,32 \pm 5,0$ ;  $p = 0,005$ ), para a sistólica média

de 24 horas ( $-4,0 \pm 7,9$ mmHg;  $p=0,009$ ), para a pressão sistólica diurna ( $-4,3 \pm 8,8$ mmHg;  $p=0,01$ ), para a pressão sistólica noturna ( $-5,1 \pm 9,0$ mmHg;  $p=0,005$ ), para a pressão diastólica média de 24 horas ( $-2,7 \pm 5,8$ mmHg;  $p=0,016$ ), para a pressão diastólica diurna ( $-3,2 \pm 6,3$ mmHg;  $p=0,009$ ) e para a pressão diastólica noturna ( $-2,5 \pm 7,0$ mmHg;  $p=0,04$ ). Os níveis tensionais dos doentes com SAHOS grave após CPAP atingiram valores semelhantes aos dos doentes com SAHOS ligeira/moderada, relativamente a todos os parâmetros avaliados no MAPA.

Este estudo demonstrou que antes do tratamento com CPAP, existe uma redução dos níveis de nitratos ao longo da noite não só nos doentes com SAHOS grave mas também nos doentes com SAHOS ligeira/moderada. No entanto, a terapêutica com CPAP leva a um aumento significativo dos valores de nitratos plasmáticos apenas nos doentes com SAHOS grave, mantendo-se os níveis de nitratos elevados ao longo da noite, já não existindo o decréscimo desses valores ao longo da mesma.

O tratamento com CPAP durante um mês, apenas reduz os níveis de noradrenalina urinária e os valores de pressão arterial nos doentes com SAHOS grave.

## **ABSTRACT**

In severe obstructive sleep apnea (OSA) reduced circulating nitrate, increased levels of urinary norepinephrine (U-NE) and changes in systemic blood pressure (BP) have been described and are reverted by Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). However, the consequences of mild/moderate OSA on these parameters and the CPAP effect upon them are not well known.

We aimed to: 1) compare the levels of plasma nitrate (NO<sub>x</sub>) and U-NE of mild/moderate and severe male OSA patients 2) compare BP in these patient groups; and 3) determine whether CPAP improves sympathetic dysfunction, nitrate deficiency and BP in these patients.

This prospective study was carried out in 67 consecutive OSA patients (36 mild/moderate and 31 severe patients) and NO<sub>x</sub> (11 pm, 4 am, 7 am), 24-h U-NE and ambulatory blood pressure monitoring were obtained before and after 4 weeks of CPAP. Baseline: NO<sub>x</sub> levels showed a significant decrease ( $p < 0.001$ ) during the night in both groups of patients. The U-NE and BP were significantly higher in the severe group. Post CPAP: After one month of CPAP, there was a significant increase of NO<sub>x</sub>, a reduction of U-NE and BP only in severe patients.

This study shows that in contrast to severe OSA patients, those with mild/moderate OSA, which have lower values of BP and U-NE at baseline, do not benefit from a 4 weeks CPAP treatment as measured by plasma nitrate, 24-h U-NE levels and BP.

## CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

### **1. Síndrome de apneia hipopneia obstrutiva do sono – um problema de saúde pública**

Em 1976 quando *Guilleminault* descreveu pela primeira vez a síndrome de apneia obstrutiva do sono<sup>1</sup>, a comunidade científica estava longe de imaginar o impacto que esta patologia viria a ter no futuro. Nos últimos anos a investigação nesta área tem vindo a ser cada vez mais aprofundada, tendo motivado inclusivamente uma alteração à própria nomenclatura da síndrome.

Foi adicionado o conceito de hipopneias e o posterior reconhecimento das consequências clínicas das mesmas levou a que se passasse a usar a expressão síndrome de apneia hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS). Esta entidade encontra-se inserida no grupo dos distúrbios respiratórios relacionados com o sono, segundo a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono da Associação Americana de Medicina do Sono (AASM)<sup>2</sup>.

Este distúrbio é caracterizado por episódios recorrentes de cessação total ou parcial do fluxo aéreo oro-nasal, secundários a um colapso da via aérea superior durante o sono. Contrariamente à traqueia e aos brônquios, cuja patência é mantida por um suporte cartilágneo, a permeabilidade da via aérea superior depende exclusivamente da acção dos músculos dilatadores. O estado do sono predispõe ao estreitamento da via aérea superior e em indivíduos susceptíveis pode levar ao colapso da mesma por hipotonia dos músculos dessa região anatómica e à diminuição da resposta reflexa às pressões sub atmosféricas geradas durante a inspiração<sup>3-7</sup>. O colapso completo da via aérea superior é geralmente precedido durante anos de um estreitamento dessa zona que conduz à

roncopatia. Deste modo, quando é feito o diagnóstico da SAHOS, muitas vezes tardio, os doentes já apresentam uma longa história de roncopatia, frequentemente iniciada na infância.

Durante os episódios de apneia, os esforços respiratórios mantêm-se, apesar de infrutíferos, desenvolvendo-se subsequentemente hipoxémia até que se produza um despertar que reverta novamente a patência da via aérea superior. Estes ciclos de apneia/hipoxémia/despertar podem ocorrer inúmeras vezes durante a noite ao longo de vários anos, levando às consequências clínicas graves da síndrome.

A SAHOS é duas a três vezes mais frequente no sexo masculino do que no feminino e na população com idade superior a 65 anos<sup>8,9</sup>.

As principais causas responsáveis pela SAHOS são a obesidade, as anomalias da estrutura maxilo-facial, nomeadamente o retrognatismo e o micrognatismo e nas crianças a hipertrofia das amígdalas e adenóides<sup>10</sup>. A obesidade constitui o factor de risco de SAHOS preponderante, afectando a função respiratória e promovendo o colapso das vias aéreas durante o sono<sup>11</sup>, estimando-se que um ganho de 10% no peso aumenta em seis vezes o risco de desenvolvimento de SAHOS<sup>12</sup>. Apesar de estar descrita uma relação entre a frequência de eventos respiratórios e o aumento do peso corporal<sup>13,14</sup>, na população asiática essa correlação não é tão evidente, sugerindo a possibilidade de factores raciais poderem afectar a prevalência de SAHOS através de alterações craneo-faciais<sup>15,16</sup>.

O diagnóstico *gold standard* da SAHOS exige a realização de uma polissonografia (PSG) efectuada num laboratório de sono por um Técnico de Cardiopneumologia treinado nesta área, durante a qual são monitorizadas de forma contínua e simultânea múltiplas variáveis neurofisiológicas e cardiopulmonares<sup>17</sup>. Estas incluem o registo dos estádios do sono, do fluxo aéreo oro-nasal, dos movimentos torácicos e abdominais, do

ronco, do ritmo cardíaco e da saturação de oxigénio. Tendo em conta a prevalência da SAHOS e o reduzido número de centros de sono com polissonografia convencional, não conseguindo dar resposta em tempo útil às enormes listas de espera para a realização deste exame, tem havido uma procura crescente de métodos de diagnóstico mais simplificados, que podem ser efectuados no domicílio. Deste modo, a Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) estabeleceu 4 níveis de diagnóstico para a SAHOS de acordo com o número de parâmetros avaliados e o local onde é realizado o exame<sup>18-20</sup>.

**Estudo de nível I** - constitui a PSG completa com electroencefalograma (EEG), realizada num laboratório de sono;

**Estudo de nível II** - é uma PSG completa com EEG mas realizada em ambulatório. Monitoriza os mesmos parâmetros dos estudos de nível I, permitindo a criação de um ambiente de sono mais natural para os doentes. Tem, no entanto, o inconveniente de poderem surgir problemas técnicos, que podem conduzir à repetição do exame.

**Estudo de nível III** - é um estudo de sono cardiorespiratório realizado em ambulatório. Inclui a monitorização de um menor número de parâmetros, nomeadamente fluxo aéreo nasal, saturação de oxigénio, frequência cardíaca e posição corporal. Como não contempla a utilização de EEG, tem como desvantagens a ausência de registo quer das fases do sono, quer dos despertares, sendo assim impossível avaliar a qualidade de sono do doente. Também não consegue identificar outras patologias do sono, para além da SAHOS.

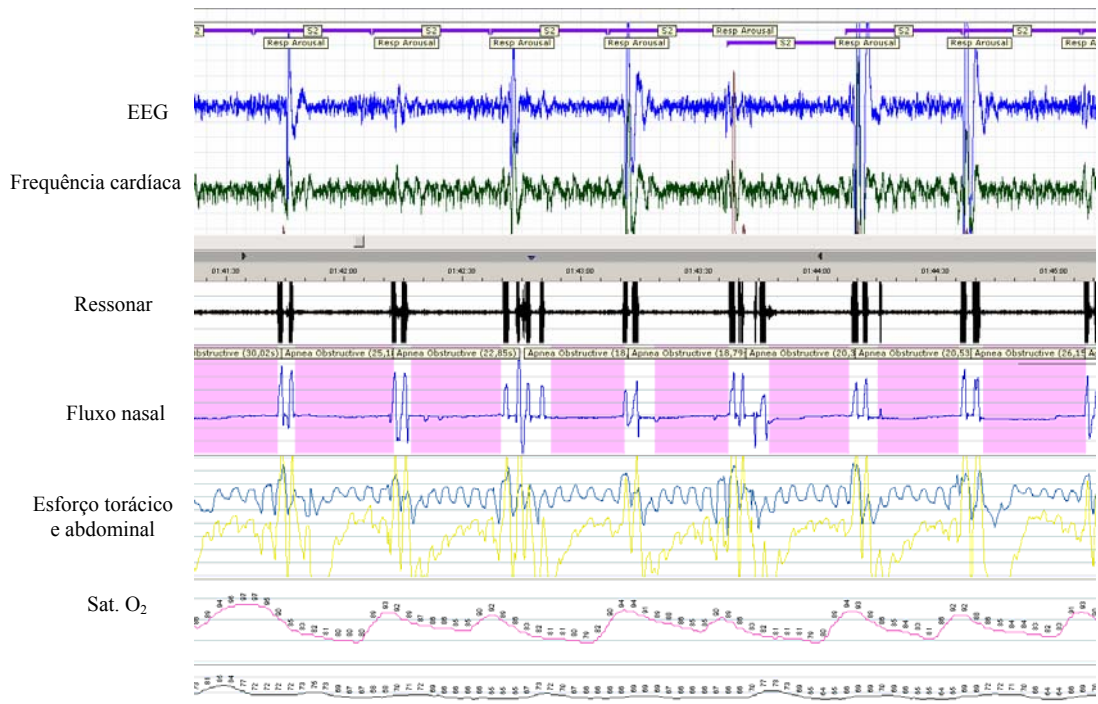
**Estudo de nível IV** - é um estudo domiciliário muito limitado, incluindo apenas a monitorização da saturação de oxigénio e a frequência cardíaca. Pode ser utilizado como método de rastreio, mas não para o diagnóstico da SAHOS.

No entanto, há que salientar que para as poligrafias cardiorespiratórias de nível III poderem ser utilizadas para o diagnóstico da SAHOS têm que ser interpretadas por médicos experientes em medicina do sono<sup>21,22</sup>.

O diagnóstico da SAHOS requer a identificação e a caracterização dos eventos respiratórios característicos desta entidade. Assim, considera-se:

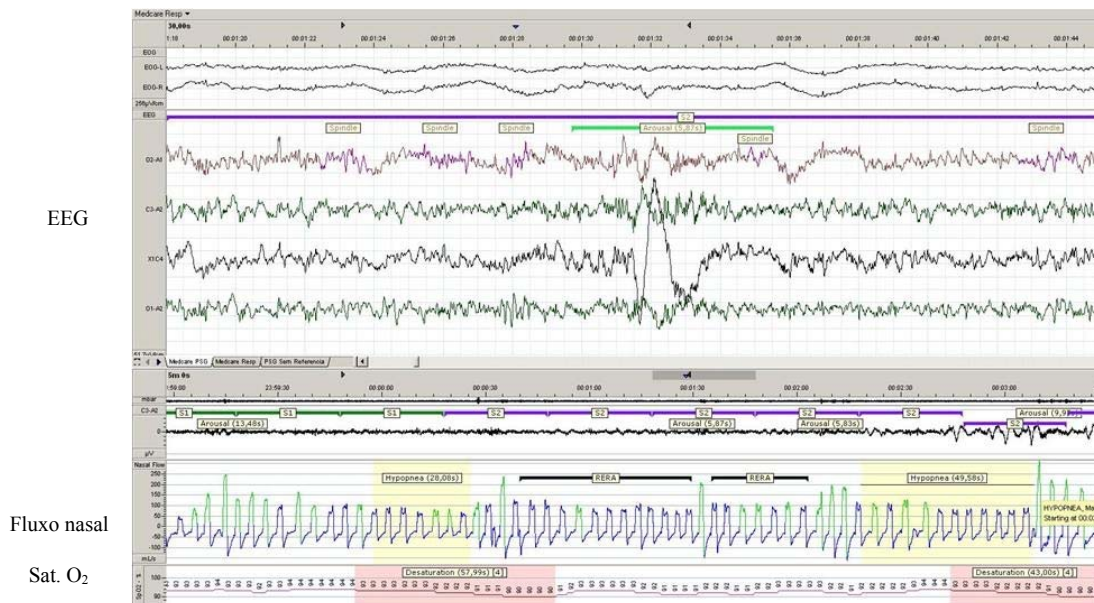
**Apneia** - uma redução do fluxo aéreo oro-nasal superior a 90% com uma duração superior a 10 segundos (Figura 1) e **hipopneia** - uma diminuição  $\geq 30\%$  no fluxo aéreo oro-nasal, acompanhada de uma redução da saturação de oxigénio em pelo menos 4% do valor da vigília, por um período superior a 10 segundos.

As apneias obstrutivas são definidas como a ausência de fluxo aéreo oro-nasal, com manutenção dos movimentos toraco-abdominais. Pelo contrário, as apneias centrais correspondem a apneias com ausência dos referidos movimentos. Consideram-se apneias mistas, quando os movimentos toraco-abdominais estão ausentes no início do evento e surgem no final do mesmo.



**Figura 1.** Traçado polissonográfico de apneias num doente com SAHOS

Os despertares relacionados com o esforço respiratório, designados habitualmente por **RERAs** são definidos quando se verifica uma sequência de deformações da onda de fluxo aéreo oro-nasal, com uma duração de pelo menos 10 segundos e que terminam num despertar (Figura 2)<sup>23</sup>.



**Figura 2.** Traçado polissonográfico de RERAs num doente com SAHOS

A quantificação do número total de apneias e hipopneias por hora de sono constitui o índice de apneia hipopneia (IAH). Quando a este parâmetro se associa o número de RERAs, obtém-se o Índice de Distúrbios Respiratórios (RDI).

De acordo com a recente Classificação Internacional de Distúrbios do Sono, publicada pela AASM<sup>2</sup>, o diagnóstico de SAHOS pode ser considerado quando se verificar um Índice de Distúrbios Respiratórios (RDI) superior a 5 eventos respiratórios/hora associado a hipersonolência diurna, sensação de sono não reparador, fadiga, insónia ou despertares com sensação de asfíxia nocturna ou ressonar e/ou apneias visualizadas. O diagnóstico de SAHOS pode ainda ser efectuado na presença de um RDI superior a 15 eventos respiratórios/hora, independentemente da ocorrência de sintomas<sup>2</sup>.

A repetição cíclica dos eventos respiratórios durante o sono condiciona a maior ou menor gravidade desta síndrome. A Associação Americana de Medicina do Sono propôs a classificação da gravidade da SAHOS<sup>2</sup>, considerando-se SAHOS ligeira

quando se verificam 5 a 15 eventos respiratórios/hora, SAHOS moderada na presença de 15 a 30 e SAHOS grave quando o número de eventos respiratórios/hora é superior a 30.

Na população geral, a SAHOS é de longe a forma mais frequente da síndrome de apneia do sono, sendo a apneia de sono central raramente encontrada na ausência de insuficiência cardíaca<sup>24,25</sup>.

Se considerarmos as repercussões fisiopatológicas derivadas desta perturbação do sono, tornam-se evidentes as manifestações clínicas que condiciona, nomeadamente a hipersonolência diurna e as complicações cardiovasculares.

A sonolência diurna excessiva é secundária à fragmentação do sono pelos inúmeros despertares nocturnos, à redução das fases profundas do sono e aos efeitos da hipoxémia a nível da função cerebral. Esta situação, além de condicionar perturbações neuropsicológicas, dificuldades de relacionamento social e familiar, pode originar um elevado número de acidentes laborais e de viação, estimando-se que os doentes com SAHOS apresentem um risco três a oito vezes superior de acidentes automóveis do que a população geral<sup>26-32</sup>.

Vários estudos epidemiológicos sugerem que a SAHOS pode ser um factor de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, nomeadamente hipertensão arterial, doença coronária e disritmias, sendo responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular observada nestes doentes<sup>33-35</sup>. Apesar desta associação entre SAHOS e patologia cardiovascular, a relação causal entre estas entidades permanece ainda por esclarecer, sendo apontados vários mecanismos patogénicos possíveis.

Tendo em conta o seu impacto na saúde e na qualidade de vida da população, bem como a sua elevada prevalência, a SAHOS tem sido qualificada como um problema de saúde

pública<sup>36</sup>. Os estudos de prevalência apresentam grande variabilidade de valores, atribuíveis ao tipo de estudos e aos critérios e métodos de diagnóstico utilizados. Têm sido apontados valores entre 1 e 28%<sup>37-40</sup>. Num dos estudos mais referenciados na literatura, *Young* e colaboradores referem uma prevalência de 4% no sexo masculino e de 2% no sexo feminino<sup>37</sup>. Apesar de em Portugal não existirem estudos epidemiológicos, os números não deverão ser provavelmente muito diferentes de Espanha, onde se regista uma prevalência de 6,8%<sup>40</sup>. No nosso País, *Joana Teixeira*, no âmbito da sua tese de mestrado intitulada “SAHOS um problema de saúde pública,” aplicou um questionário a 975 indivíduos residentes em Portugal continental, baseado nos sintomas habitualmente associados à SAHOS, com o objectivo de estimar a prevalência desta doença. Os resultados obtidos variaram entre 2,2 a 7,9%, valores estes semelhantes aos da literatura internacional<sup>41</sup>.

Apesar da elevada prevalência desta patologia, parece haver evidência de que cerca de 70 a 85% dos doentes com SAHOS clinicamente significativo nunca foi alvo de diagnóstico, pelo que a população habitualmente referenciada aos centros de medicina de sono representam apenas a ponta do *iceberg* da prevalência da SAHOS<sup>42,43</sup>.

Vários autores compararam a prevalência e as consequências da SAHOS com as de outras doenças crónicas e concluíram que esta também deveria ser alvo de políticas de saúde específicas. Diversos estudos têm abordado o consumo de recursos de saúde pelos doentes com SAHOS, estimando-se que estes doentes utilizem os sistemas de saúde duas a três vezes mais do que a população geral, podendo esta situação ocorrer até dez anos antes de ser efectuado o diagnóstico de SAHOS<sup>44-46</sup>. Esta condição é mais relevante nos doentes com SAHOS grave<sup>47</sup> e nos doentes com maior idade<sup>48</sup>, sendo as doenças cardiovasculares, particularmente a hipertensão arterial as principais causas de utilização dos serviços de saúde<sup>49,50</sup>. É de salientar que a taxa anual de consumo de

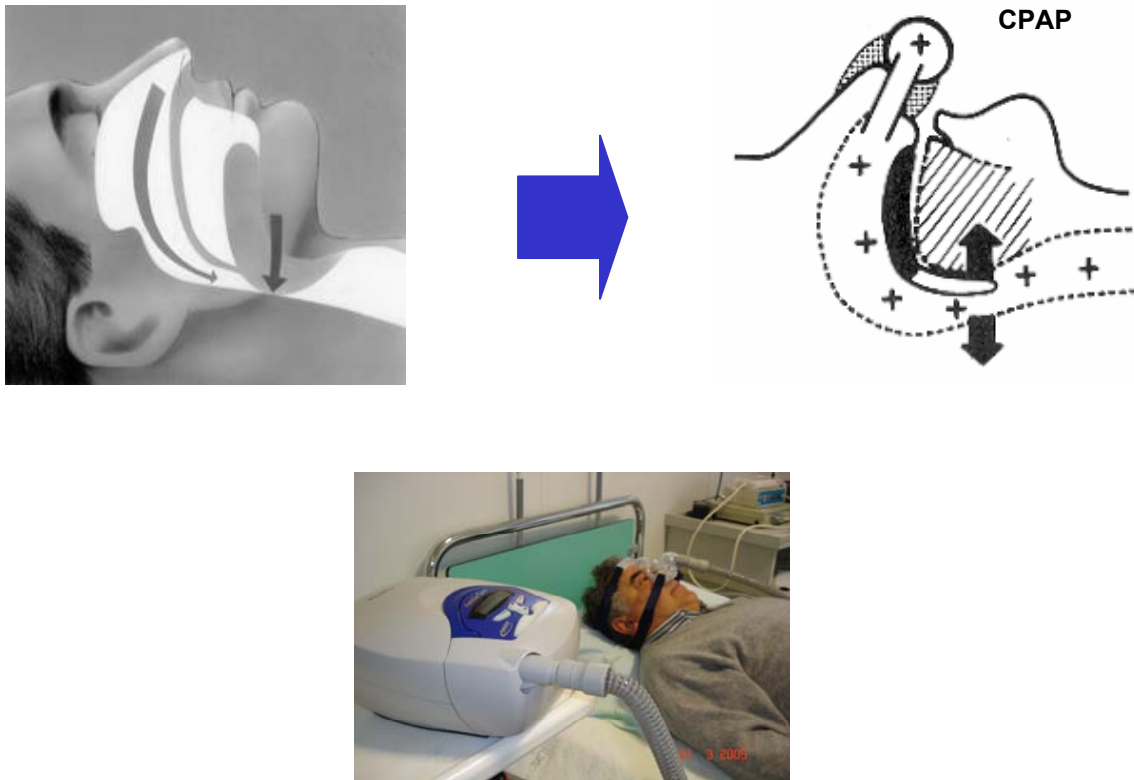
medicação, nomeadamente de fármacos anti-hipertensores nos doentes com SAHOS é superior à de doentes hipertensos sem SAHOS, verificando-se num estudo com 422 doentes com SAHOS cerca de 6,4 prescrições *versus* 4,4 no grupo controlo de hipertensos sem SAHOS<sup>50</sup>. Este facto pode reflectir a elevada prevalência de hipertensão refractária à terapêutica nos doentes com SAHOS.

Por outro lado, a terapêutica eficaz desta patologia conduz de imediato a uma redução desse consumo<sup>51-54</sup>, sendo a eficácia mais marcada nos doentes com SAHOS grave<sup>55</sup> e após dois anos de tratamento da SAHOS<sup>56</sup>. Esta excelente relação custo-eficácia tem sido quantificada através do Índice ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*), calculado pelo quociente entre o custo e a alteração nos anos de vida com qualidade. Um índice inferior a \$50 000 é geralmente considerado custo-eficaz, embora alguns autores sugiram que o índice deva ser superior<sup>57</sup>. A terapêutica com CPAP apresenta um índice ICER de \$3354, traduzindo um binómio custo-eficácia muito favorável e comparável a outros tratamentos reconhecidamente eficazes, nomeadamente os fármacos antilipidémicos na prevenção das doenças cardiovasculares (\$54 000)<sup>58</sup>.

Deste modo, o diagnóstico precoce e o tratamento atempado da SAHOS traduz-se em ganhos em saúde e económicos.

O Plano Nacional de Saúde (2004-2010) não aborda explicitamente a temática do sono, embora defina como prioridades as doenças cardiovasculares e os acidentes de viação e laborais que, em muitos casos, podem ser consequência da SAHOS não tratada.

Desde a sua introdução em 1981 por *Sullivan*, que a ventiloterapia nocturna com CPAP nasal (*Continuous Positive Airway Pressure*) tem sido a terapêutica de eleição para a SAHOS<sup>59-63</sup>. O CPAP nasal actua como uma almofada pneumática que previne o colapso da via aérea (Figura 3).



**Figura 3.** Mecanismo de acção do CPAP nasal

No entanto, para que o CPAP seja eficaz, deverá gerar uma pressão que exceda o nível de pressão crítica de encerramento da via aérea<sup>64</sup>. Desta forma é fácil compreender que a titulação da pressão de CPAP é fundamental para a obtenção do nível exacto de pressão para prevenir o colapso da via aérea em todos os estádios do sono e em todas as posições corporais.

Apesar da titulação de pressão de CPAP efectuada num laboratório de sono ser considerada o *gold standard*, este procedimento tem caído em desuso por ser demasiado caro, demorado e contribuir para o alongamento das listas de espera<sup>17</sup>. Assim, a utilização de ventiladores com ajuste automático de pressão, designados habitualmente por AUTOCPAPs tem sido recomendada quer como alternativa para a titulação de pressões<sup>65,66</sup> quer para o tratamento da SAHOS<sup>67,68</sup>. Tendo em conta que a pressão óptima de CPAP requerida para eliminar os eventos respiratórios é directamente

determinada pela colapsibilidade da via aérea superior, é fácil depreender que essa pressão não será certamente a mesma ao longo do tempo, em virtude de possíveis alterações no peso corporal, ingestão alcoólica ou medicamentosa. Desta forma, a utilização de AUTOCPAPs conseguiu resolver esta situação, uma vez que estes ventiladores detectam os eventos respiratórios e fornecem a pressão necessária para normalizar o fluxo respiratório do doente. Os equipamentos de AUTOCPAPs são bem mais complexos que os CPAPs geradores de pressão fixa, tendo incorporado um algoritmo complexo, que permite detectar e classificar correctamente os diferentes eventos respiratórios (respiração normal, apneia, hipopneia, limitação de fluxo e ronco) sendo capazes de gerar a pressão de acordo com os eventos detectados. Têm ainda a capacidade de distinguir os verdadeiros eventos obstrutivos de possíveis artefactos, como os causados por tosse, suspiros e respiração oral.

Tendo em conta que esta tecnologia é ainda relativamente recente, existem ainda várias questões em aberto, nomeadamente qual o melhor método de variação da pressão em resposta aos eventos respiratórios, qual a melhor velocidade de modificação da pressão e qual a duração de tempo para a redução da pressão, se já não forem detectados eventos respiratórios. Dada a existência destas questões ainda não resolvidas, cada fabricante usa um algoritmo próprio, designado por alguns autores como “black box” e que é desconhecido para a restante comunidade científica, o que leva a que os vários AUTOCPAPs disponíveis para o tratamento da SAHOS não sejam todos iguais<sup>69</sup>. Desta forma, os diversos ventiladores apresentam resultados diferentes quando sujeitos ao mesmo padrão respiratório. Estas discrepâncias entre os vários AUTOCPAPs que têm sido documentadas em estudos clínicos e em modelos “bench” têm tornado difícil a avaliação da relação custo-eficácia destes ventiladores e impossibilitam a comparação

dos resultados dos vários estudos, uma vez que estes estão dependentes do modelo de ventilador utilizado<sup>70-73</sup>.

As indicações para a terapêutica com CPAP, recomendadas por um grupo de consenso, são para os doentes com SAHOS grave e para os doentes com SAHOS ligeira/moderada na presença de hipersonolência diurna e/ou patologia cardiovascular<sup>74</sup>. Mais recentemente, dado o aparecimento crescente de estudos demonstrando uma melhoria da morbidade e mortalidade cardiovascular com o tratamento com CPAP, a maioria dos autores tem sugerido o início de terapêutica mais precoce com CPAP, nos doentes com SAHOS que apresentem um índice de apneia hipopneia superior a 15 eventos respiratórios/hora, independentemente da presença ou não de sintomatologia ou patologia cardiovascular associada<sup>75,76</sup>.

A terapêutica com CPAP reveste-se de uma particularidade comparativamente ao tratamento de outras doenças crónicas. De facto, as características técnicas do CPAP permitem a avaliação objectiva da adesão do doente à terapêutica. A definição mais comum para adesão refere-se à utilização do CPAP por um período superior ou igual a 4 horas por noite durante mais de 70% dos dias<sup>74,77</sup>. As taxas de adesão encontram-se entre os 40 e os 80%, com os valores mais elevados nos estudos em que são usados programas de educação<sup>77-79</sup>. Estes resultados são comparáveis aos dados da adesão para os tratamentos com medicação oral das doenças crónicas<sup>80</sup>. Por outro lado, nos doentes que mantêm a terapêutica com CPAP, a adesão pode inclusivamente aumentar ao longo dos anos<sup>81</sup>. A adesão é condicionada muitas vezes pelo aparecimento de efeitos adversos, que surgem em cerca de 50% dos doentes<sup>78,82</sup>. As queixas relacionadas com a interface são habitualmente as mais descritas, nomeadamente as marcas na face e fugas peri-máscara, podendo ocorrer em metade dos doentes a efectuar CPAP<sup>78,83</sup>. O

desenvolvimento de uma grande variedade de máscaras e o aparecimento de humidificadores tem contribuído para uma melhoria continuada da adesão<sup>84-87</sup>.

## **2. Síndrome de apneia hipopneia obstrutiva do sono e mortalidade cardiovascular**

Se tivermos em conta os dados da prevalência da SAHOS na ausência de sonolência diurna excessiva, de 24% nos homens e de 9% nas mulheres<sup>37</sup>, podemos constatar que apenas um em cada cinco doentes com SAHOS apresenta hipersonolência diurna, pelo que se tornava imperioso estudar o significado da restante população de um elevado número de doentes com SAHOS não sonolentos. De facto, para além dos sintomas diurnos, é actualmente reconhecido que a SAHOS desencadeia uma cascata de reacções biológicas que são potencialmente lesivas para o sistema cardiovascular, podendo ser responsáveis pela elevada morbidade e mortalidade da SAHOS<sup>88</sup>.

Os primeiros estudos observacionais sobre a mortalidade cardiovascular na SAHOS foram posteriormente confirmados por investigações ulteriores. Assim, antes da introdução do CPAP na prática clínica, os doentes com SAHOS ligeira a moderada que foram tratados de forma conservadora com medidas higieno-dietéticas tiveram uma morbidade e mortalidade cardiovascular num período de 5 a 8 anos superior aos doentes que foram submetidos a traqueostomia para tratamento da SAHOS grave. Neste último grupo, a sobrevida foi semelhante à população geral<sup>89,90</sup>.

Os efeitos cardiovasculares da SAHOS parecem ser mais nocivos na população jovem, como foi recentemente confirmado no estudo conduzido por *Lavie* que englobou 14,589 doentes com idade entre os 20 e os 93 anos de idade seguidos durante cerca de quatro anos e meio, tendo concluído que o risco de morte súbita de causa cardiovascular aumentava com a gravidade da SAHOS<sup>91</sup>. Por outro lado, quando compararam a

mortalidade dos doentes com SAHOS moderada/grave com a mortalidade da população geral, verificaram que apenas os doentes com idade inferior a 50 anos é que apresentaram uma mortalidade elevada<sup>91</sup>. Este declínio na mortalidade relacionada com a idade pode no entanto reflectir alguns aspectos metodológicos dos estudos, nomeadamente a presença de diferentes graus de gravidade da SAHOS e de adesão terapêutica nas duas faixas etárias. Contudo, a menor mortalidade nos doentes mais idosos pode reflectir uma adaptação do organismo aos eventos respiratórios nocturnos ao longo da vida<sup>92</sup>. Também *Marin* num estudo observacional de 10 anos que envolveu um elevado número de doentes (377 ressonadores, 403 com SAHOS ligeira/moderada não tratada, 235 com SAHOS grave não tratada e 372 com SAHOS grave tratada com CPAP) e 264 indivíduos saudáveis, encontrou taxas de mortalidade mais elevadas no grupo de doentes mais jovens<sup>93</sup>.

A terapêutica com CPAP nos doentes com SAHOS grave diminuiu grandemente o risco de eventos cardiovasculares fatais, assim como o número de eventos não fatais, como enfarte, acidente vascular cerebral e eventos coronários requerendo angioplastia ou cirurgia de *bypass*<sup>93</sup>. A mortalidade deste grupo de doentes foi semelhante à dos indivíduos ressonadores, à dos doentes com SAHOS ligeira não tratada e à da população geral, tendo-se verificando uma mortalidade elevada nos doentes com SAHOS grave não tratada.

*Doherty* sugeriu que a SAHOS não tratada pode aumentar a gravidade mas não a prevalência de doença cardiovascular. No seu estudo, durante sete anos e meio, a incidência de hipertensão arterial, de doença coronária e de outras patologias cardiovasculares não foi significativamente diferente nos doentes tratados e não tratados. Contudo, apenas os doentes não tratados apresentaram uma maior mortalidade cardiovascular durante o período de *follow-up*<sup>94</sup>.

A adesão à terapêutica com CPAP é fundamental para que os efeitos deste na redução da mortalidade se verifiquem, como foi demonstrado por *Campos Rodriguez* e colaboradores num estudo retrospectivo com 871 doentes com SAHOS. Os doentes que tinham uma adesão ao CPAP superior a 6 horas por noite apresentaram as maiores taxas de sobrevivência, comparativamente aos doentes com baixa adesão (inferior a 1 hora) ou mesmo com adesão entre 1 e 6 horas, sendo a adesão à terapêutica um factor preditivo independente de mortalidade<sup>95</sup>.

A SAHOS pode também estar envolvida na patogénese da morte súbita nocturna. Em 1991, *Seppala* e colaboradores demonstraram que a roncopatia estava associada a um risco aumentado de morte súbita, mas estes resultados eram indicadores de uma provável associação com SAHOS, uma vez que neste estudo não foram efectuados estudos polissonográficos<sup>96</sup>. Já recentemente, *Gami* revelou a existência de um padrão circadiano de morte súbita na SAHOS, que mostra que os doentes com esta patologia têm um pico de morte de causa cardíaca durante as horas de sono, entre a meia-noite e as seis da manhã, contrariamente aos indivíduos sem SAHOS, em que o pico de morte de causa cardíaca ocorre entre as seis da manhã e o meio-dia<sup>97</sup>.

Todos os estudos de mortalidade na SAHOS foram efectuados em populações de doentes hospitalares, pelo que apesar de demonstrarem um risco de mortalidade elevado associado a esta entidade, requerem uma interpretação cuidadosa, em virtude das limitações decorrentes da selecção dos doentes. Assim, é possível que sejam os doentes mais graves e com maior número de co-morbilidades a serem referenciados a centros de estudo, o que pode levar a uma sobrevalorização do risco de mortalidade na SAHOS. Desta forma, estudos de mortalidade conduzidos em amostras populacionais, como os efectuados por *Young* e *Marshall* revelaram-se fundamentais para a obtenção de respostas de certa forma mais conclusivas relativamente ao verdadeiro risco de

mortalidade da SAHOS<sup>98,99</sup>. A identificação da dimensão do risco associado a esta patologia torna-se essencial para definir recomendações terapêuticas eficazes para a redução da magnitude da SAHOS. O estudo de *Young*, com um período de *follow-up* de 18 anos, foi conduzido a partir de uma amostra da população do *Wisconsin Sleep Study* e incluiu 1522 indivíduos de ambos os sexos com idades compreendidas entre os 30 e os 60 anos. Demonstrou que apenas os doentes com SAHOS grave não tratada apresentavam um risco de mortalidade cardiovascular elevado, cerca de 5 vezes superior à população geral. Este risco foi independente da idade, sexo, índice de massa corporal e da existência de sonolência diurna excessiva, pelo que os autores concluíram que a terapêutica da SAHOS não se deve basear apenas na presença de sintomas diurnos<sup>98</sup>.

Estes resultados foram corroborados pelo estudo de *Marshall*, que também incidiu numa população, que incluiu 397 indivíduos residentes na cidade de Busselton na Austrália, seguidos durante um período médio de 13,4 anos. Nesta amostra, a SAHOS moderada/grave constituiu um risco independente de mortalidade de 6 vezes superior relativamente à população geral<sup>99</sup>.

### **3. Associação da síndrome de apneia hipopneia obstrutiva do sono e a patologia cardio e cerebrovascular**

Apesar de nos últimos anos se ter assistido a uma crescente investigação nesta área, esta tem sido prejudicada pela natureza multidisciplinar da SAHOS, que tem contribuído para a dispersão de recursos económicos entre as diferentes especialidades, nomeadamente neurologia, pneumologia, cardiologia, endocrinologia e otorrinolaringologia. Na América do Norte, existem pelo menos quatro grandes estudos

populacionais (Wisconsin Sleep Cohort, Sleep Heart Health Study, Pennsylvania Sleep Cohort e o Cleveland Family Study) que forneceram informações relevantes relativamente à história natural da SAHOS e obtiveram resultados a longo prazo quanto à morbidade e mortalidade cardiovascular.

As diferenças notáveis do estilo de vida e da prevalência da obesidade entre a Europa e a América do Norte justificaram a necessidade de desenvolver programas de investigação especificamente focados na população Europeia. Deste modo, surgiu a proposta de uma acção sobre a SAHOS integrada no programa COST - European Cooperation in Scientific and Technological Research. Esta acção designada por **Acção B26**, desenvolvida em conjunto com a Sociedade Respiratória Europeia (ERS), iniciou as suas actividades em Maio de 2005 e tem como principal objectivo a revisão do estado de arte nesta área para indicar direcções estratégicas de investigação da SAHOS na Europa. Tem como linhas prioritárias de investigação os mecanismos celulares e genéticos subjacentes à hipoxia intermitente e os seus efeitos no sistema cardiovascular e os mecanismos responsáveis por graus variáveis de sonolência diurna excessiva nos doentes com SAHOS<sup>100</sup>.

A associação da SAHOS com distúrbios cardiovasculares fica bem ilustrada, se analisarmos o perfil típico do doente com SAHOS que recorre à Consulta de Patologia do Sono. Corresponde frequentemente a um indivíduo obeso, muitas vezes fumador e com hipertensão arterial não controlada, apesar de terapêutica com mais do que três fármacos anti-hipertensores. São habitualmente doentes com SAHOS grave e que com a ventilação nocturna com CPAP nasal, a SAHOS fica corrigida e a hipertensão arterial passa a estar controlada sem ter havido alterações na terapêutica farmacológica ou peso do doente.

Um estudo realizado pelo nosso grupo de trabalho no Centro Hospitalar Lisboa Norte-Hospital Pulido Valente mostrou que numa amostra de 305 doentes com SAHOS, 78% eram do sexo masculino com idade média de 57,8 anos e em cerca de 53% a gravidade da doença era elevada, com um índice de apneia-hipopneia superior a 30 eventos respiratórios/hora. Este estudo permitiu concluir, no que diz respeito às diversas patologias do foro cardiovascular, que 60% dos indivíduos apresentavam hipertensão arterial e 11,8% sofriam de doença coronária. A prevalência de outros factores de risco cardiovascular foi também elevada, nomeadamente obesidade (61%), dislipidemia (43%) e diabetes (20%)<sup>101</sup>. Também no estudo de *Drummond* e colaboradores, a hipertensão arterial foi a patologia cardiovascular mais prevalente nos doentes com SAHOS (45,8%)<sup>102</sup>.

Existe numerosa literatura recente que relaciona a SAHOS com o risco cardiovascular, nomeadamente estudos transversais, epidemiológicos, de intervenção ou com recurso a modelos animais.

Um estudo epidemiológico de referência – *Sleep Heart Health Study*, envolvendo 6424 indivíduos, demonstrou que a SAHOS está relacionada com um aumento do risco cardiovascular e que este risco é tanto mais elevado quanto maior a gravidade da SAHOS<sup>103</sup>. De facto, apesar desta evidência ser mais significativa para os doentes com SAHOS grave, o estudo prospectivo de *Buchner* e colaboradores, envolvendo 449 doentes com SAHOS com diferentes graus de gravidade, demonstrou que os doentes com SAHOS ligeira/moderada não tratados tiveram maior número de eventos cardiovasculares fatais e não fatais do que os doentes tratados, com uma sobrevida de 51,8% vs 80,3%, respectivamente<sup>104</sup>. O tratamento com CPAP deste subgrupo de doentes associava-se a uma redução do risco absoluto de cerca de 28,5% na ocorrência de eventos cardiovasculares. Após ajuste para a idade, sexo, factores de risco

cardiovascular e co-morbilidades, a terapêutica da SAHOS era um factor preditivo independente para a existência desses eventos<sup>104</sup>.

### **3.1. Hipertensão arterial**

A associação entre a SAHOS e a hipertensão arterial tem sido a que mais estudos tem suscitado, sendo o trabalho mais citado na literatura o estudo *Wisconsin* que mostrou que a apneia do sono é um factor de risco independente para a hipertensão arterial, sendo esse risco tanto maior quanto maior a gravidade da doença e que indivíduos com IAH superior a 15 eventos respiratórios/hora têm um risco três vezes superior de sofrer de hipertensão arterial<sup>105</sup>. De facto, a SAHOS é altamente frequente na população de doentes hipertensos, podendo atingir prevalências de cerca de 47%<sup>106</sup>. O padrão de hipertensão arterial destes doentes é totalmente diferente do observado nos indivíduos hipertensos não afectados pela SAHOS, pois naqueles os valores tensionais não diminuem durante a noite (tornam-se não *dippers*)<sup>107</sup> e a hipertensão é muito frequentemente refractária à terapêutica. Num estudo em que se pretendia determinar a prevalência de SAHOS em doentes com hipertensão refractária à terapêutica medicada com 3 ou mais fármacos foi encontrado um valor de prevalência de 83% de SAHOS nos doentes estudados<sup>108</sup>.

As últimas normas de abordagem diagnóstica da hipertensão arterial, referenciam a apneia do sono como um factor etiológico a despistar na presença de hipertensão arterial refractária à terapêutica e em doentes com um padrão não *dipper* nos registos ambulatoriais de pressão arterial de 24 horas<sup>109,110</sup>.

A terapêutica com CPAP reduz a hipertensão arterial associada ao SAHOS, um efeito que é notável a curto<sup>111</sup> e a longo prazo<sup>112</sup> e dose-dependente<sup>113</sup> (a pressão do CPAP deve estar ajustada a um nível óptimo), tendo sido provado que uma redução da pressão

arterial de cerca de 10 mmHg se traduz numa diminuição significativa de eventos coronários (37%) e de acidentes vasculares cerebrais (56%)<sup>112</sup>. Mesmo em doentes com SAHOS e hipertensão arterial refractária à terapêutica, o CPAP diminui significativamente os valores tensionais, particularmente à noite, conseguindo normalizar o padrão circadiano da pressão arterial<sup>114</sup>. As diversas meta-análises recentemente publicadas têm mostrado que as maiores reduções nos valores de pressão arterial se observam em doentes com uma maior gravidade de SAHOS e com uma maior adesão ao CPAP<sup>115-117</sup>.

É de salientar que os efeitos da SAHOS na pressão arterial iniciam-se na infância, como foi descrito no estudo de *Li* e colaboradores em 306 crianças entre os 6 e os 13 anos de idade que verificaram que a SAHOS se associou a um aumento dos valores tensionais diurnos e nocturnos. É fundamental a continuação de investigação na idade pediátrica, uma vez que o desenvolvimento precoce de hipertensão arterial é um factor preditivo de futuros eventos cardiovasculares<sup>118</sup>.

### **3.2. Cardiopatia isquémica**

A SAHOS é actualmente considerada um factor de risco independente para o desenvolvimento de doença coronária, podendo esta estar presente em cerca de 25% dos doentes com SAHOS, sendo esse risco reduzido pelo tratamento com CPAP<sup>119</sup>. É de salientar que pode existir doença coronária subclínica, (traduzida por calcificações das artérias coronárias que constituem marcadores de aterosclerose) em cerca de 67% de doentes com SAHOS<sup>120</sup>. Em doentes com eventos coronários agudos, a prevalência de SAHOS pode variar entre 56% na fase aguda e 28% cerca de seis semanas após o episódio agudo<sup>121</sup>. Deste modo, é fundamental a inclusão da SAHOS nos modelos de prevenção primária e secundária da doença coronária.

### **3.3. Disritmia**

Os doentes com SAHOS apresentam um risco duas a quatro vezes superior de desenvolverem arritmias, sendo a fibrilhação auricular e a taquicardia ventricular as mais frequentes<sup>122</sup>. A prevalência de SAHOS em doentes com fibrilhação auricular pode variar entre 32 a 49% nos diversos estudos<sup>123</sup>. De referir que a obesidade e o grau de dessaturação nocturna constituem factores de risco independentes para o desenvolvimento de fibrilhação auricular nos doentes com SAHOS de idade inferior a 65 anos<sup>124</sup>.

A presença de arritmias nocturnas em doentes com SAHOS pode explicar o aumento da prevalência de morte súbita descrita recentemente neste grupo de doentes<sup>97</sup>. Tendo em conta que as arritmias são mais frequentes no período nocturno, o registo de *Holter* pode ajudar na suspeita diagnóstica da SAHOS.

### **3.4. Insuficiência cardíaca**

A literatura disponível em relação à insuficiência cardíaca é significativamente menor, mas os distúrbios respiratórios do sono são comuns em doentes com insuficiência cardíaca, sendo a respiração de *Cheyne-Stokes* o padrão respiratório mais frequente nestes doentes. A presença de síndrome de apneia obstrutiva do sono associa-se a um risco duplo de desenvolvimento de insuficiência cardíaca<sup>103</sup>. Nos doentes com esta patologia, a prevalência de apneias obstrutivas pode variar entre 11 a 38% e a de apneias centrais entre 33 e 42% de acordo com os diversos trabalhos publicados<sup>125</sup>. Num estudo envolvendo 203 doentes com insuficiência cardíaca, a prevalência de SAHOS foi de 71%, estando as apneias obstrutivas presentes em 43% e a respiração de *Cheyne-Stokes* presente em 28% dos doentes<sup>126</sup>.

Tendo em conta o impacto negativo da SAHOS no prognóstico dos doentes com esta patologia associada, os autores sugerem que todos os doentes com insuficiência cardíaca e uma fracção de ejeção < 40% devem ser investigados com estudos do sono para despiste de SAHOS. É ainda referido que esta abordagem diagnóstica deve ser adoptada independentemente da presença ou não de sintomas sugestivos de patologia do sono<sup>126</sup>.

Relativamente aos efeitos da terapêutica com CPAP, os resultados não têm sido consensuais nos vários estudos, devido a diferenças metodológicas entre os mesmos. Assim, um dos estudos mais referenciados na literatura nesta área, o CANPAP (Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial) que envolveu 258 doentes com insuficiência cardíaca e apneias centrais seguidos durante dois anos, apesar de ter havido uma melhoria da fracção de ejeção, uma diminuição da actividade simpática e um aumento da tolerância ao esforço, não se verificou uma melhoria da sobrevida dos doentes tratados com CPAP, tendo inclusivamente o estudo sido interrompido precocemente devido a uma mortalidade superior no grupo tratado com CPAP<sup>127</sup>. Desta forma, os autores alertaram para a não recomendação do CPAP na presença de insuficiência cardíaca e apneias centrais.

Num estudo englobando cerca de 164 doentes com insuficiência cardíaca e SAHOS sem evidência de apneias centrais, seguidos por um período médio de 3 anos, verificou-se uma tendência para um benefício na sobrevida no grupo de doentes tratados com CPAP comparativamente ao grupo que apenas fazia terapêutica farmacológica. No entanto, os resultados não foram conclusivos, devido às diferenças atingidas não terem sido estatisticamente significativas<sup>128</sup>.

Um estudo recente com 88 doentes com insuficiência cardíaca e síndrome de apneia obstrutiva do sono, demonstrou que a terapêutica com CPAP durante um período médio

de dois anos se associou a uma melhoria na mortalidade e a uma redução do número de internamentos hospitalares<sup>129</sup>.

Deste modo, apesar de haver evidência de que o tratamento das apneias centrais e obstrutivas nos doentes com insuficiência cardíaca melhora a função cardíaca, são necessários estudos com um maior número de doentes e com várias intervenções terapêuticas para além do CPAP, para avaliar os benefícios do tratamento dos distúrbios respiratórios do sono a nível da mortalidade destes doentes.

### **3.5. Acidente vascular cerebral**

A prevalência de distúrbios respiratórios do sono entre os doentes que já tiveram acidentes vasculares cerebrais é elevada, podendo variar entre 44 a 74% consoante os diversos estudos publicados<sup>130</sup>. A presença de SAHOS nos doentes com acidentes vasculares cerebrais confere um maior risco de mortalidade prematura<sup>131</sup>. Embora os acidentes vasculares cerebrais possam originar apneias centrais, a maioria dos doentes têm síndrome de apneia obstrutiva do sono que antecede o evento cerebrovascular. É de salientar que a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais nos doentes com SAHOS pode ser precedida por doença cerebrovascular subclínica, frequentemente designada como enfarte cerebral silencioso, que pode ser detectável através de ressonância magnética cerebral<sup>132</sup>. Os doentes com SAHOS apresentam também níveis elevados de duas proteínas associadas com a activação das plaquetas que actuam como precursoras de aterosclerose que são a sCD40L e a sP-selectina, cujos níveis são reduzidos com o tratamento com CPAP<sup>132</sup>.

Embora o mecanismo fisiopatológico que está na base da associação entre estas duas patologias seja ainda desconhecido, é possível que se deva a uma redução da resposta

vascular cerebral à hipoxia nos doentes com síndrome obstrutiva do sono. A terapêutica com CPAP aumenta esta reactividade vascular cerebral para níveis normais<sup>133</sup>.

O CPAP reduz a pressão arterial, diminui as alterações de coagulação, a sonolência diurna, a disfunção cognitiva, a duração do internamento e diminui a recorrência de novos eventos cerebrovasculares, melhorando a qualidade de vida destes doentes<sup>134</sup>.

Deste modo o tratamento da SAHOS é fundamental para a prevenção secundária dos acidentes vasculares cerebrais.

### **3.6. Aterosclerose**

Vários mecanismos associados ao SAHOS são lesivos para o sistema cardiovascular, nomeadamente a inflamação sistémica, a activação simpática e a disfunção endotelial.

De uma forma conjunta, todos estes factores podem contribuir para a progressão de aterosclerose, um mecanismo primordial implicado no enfarte do miocárdio e no acidente vascular cerebral<sup>135-137</sup>. No entanto, a SAHOS também pode contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose de uma forma indirecta, uma vez que origina hipertensão arterial, resistência à insulina e alterações no metabolismo lipídico<sup>138,139</sup>.

*Savransky* e colaboradores demonstraram que a hipoxia intermitente associada a uma dieta rica em colesterol origina lesões ateroscleróticas na aorta de ratos, que eram resistentes a aterosclerose na ausência de hipoxia<sup>140</sup>. Os estudos nos humanos são mais difíceis de realizar, uma vez que os doentes com SAHOS têm frequentemente múltiplos factores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose. Contudo, *Drager* e

colaboradores demonstraram a presença de sinais precoces de aterosclerose em 30 doentes com SAHOS com diferentes graus de gravidade e sem co-morbilidades, sugerindo assim uma associação independente entre a SAHOS e a aterosclerose<sup>141</sup>. A gravidade da dessaturação de oxigénio parece ser um dos melhores factores preditivos

de espessamento da íntima carotídea e do desenvolvimento de placas de ateroma<sup>142,143</sup>. A hipoxia intermitente de apenas 35 dias de duração consegue induzir *remodelling* cardiovascular em ratos, pelo que se torna fundamental a identificação precoce e tratamento dos doentes com SAHOS para prevenir as complicações cardiovasculares<sup>144</sup>. Um outro estudo conduzido também por *Drager* mostrou que a terapêutica com CPAP durante 4 meses melhorava significativamente os sinais de aterosclerose, reduzindo a espessura da íntima carotídea<sup>145</sup>.

### **3.7. Síndrome metabólico**

A associação entre SAHOS e diabetes mellitus tem sido descrita mais recentemente, parecendo a SAHOS constituir um factor de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina, independentemente da obesidade<sup>146-148</sup>. É possível ainda que a SAHOS possa estar implicada no desenvolvimento de síndrome metabólico<sup>149</sup>.

A disfunção metabólica, presente na SAHOS, resulta de numerosos eventos fisiopatológicos. A SAHOS condiciona hipoxémia intermitente e despertares frequentes com fragmentação do sono que levam a uma privação crónica de sono, que por sua vez origina activação simpática com aumento do cortisol e resistência à insulina, que se traduz numa maior incidência de diabetes e de aumento do peso corporal.

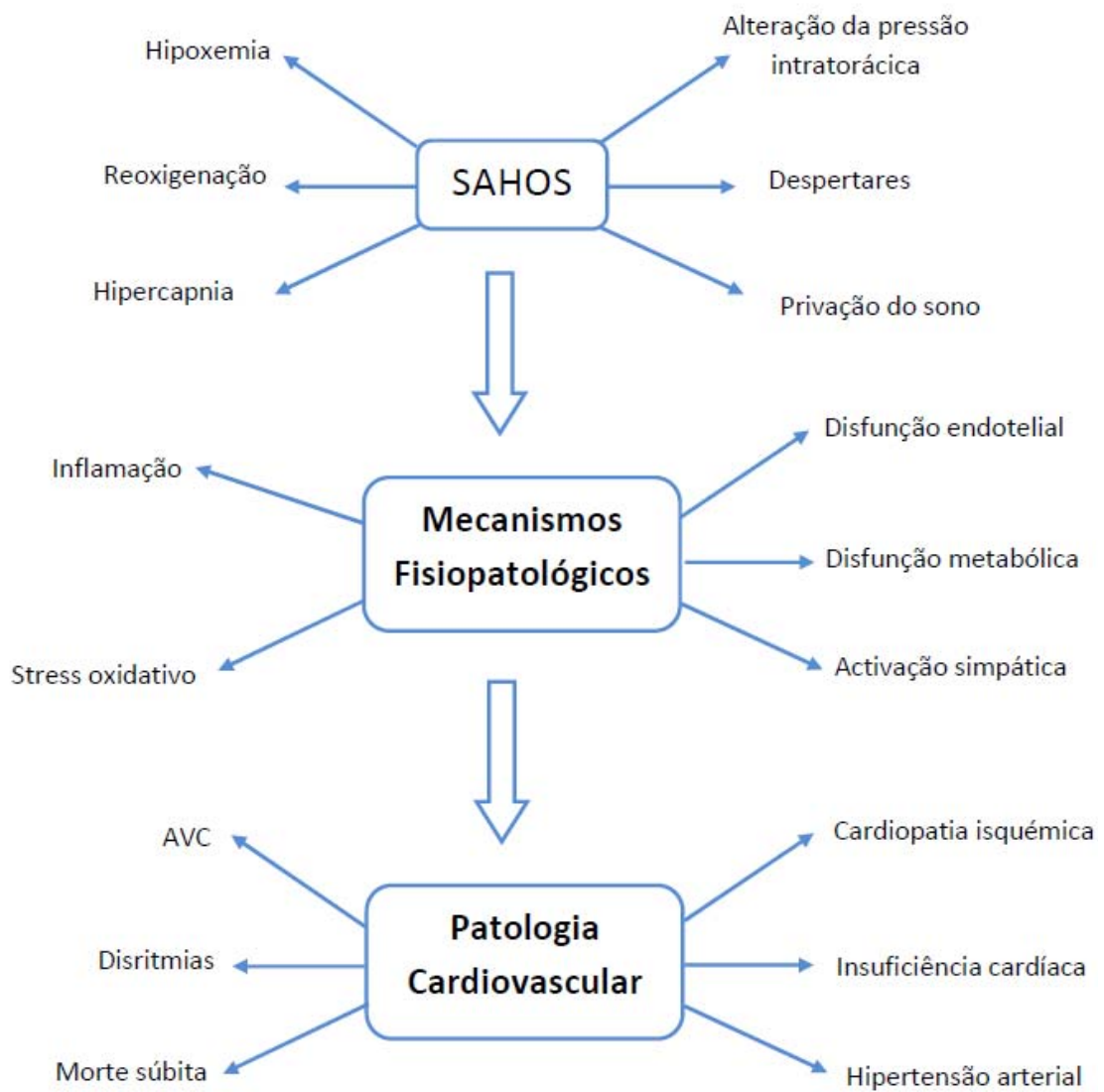
Relativamente aos efeitos da terapêutica com CPAP na melhoria do controlo da glicemia, os resultados dos vários estudos não têm sido consensuais, derivados em parte da escassez de estudos controlados<sup>150-152</sup>.

## **4. Mecanismos fisiopatológicos**

A patogénese da doença cardiovascular na SAHOS não está ainda completamente estabelecida, mas parece ser multifactorial, envolvendo diversos mecanismos que

incluem a hiperactividade do sistema nervoso simpático, a disfunção endotelial, a activação selectiva de vias inflamatórias, o stress oxidativo vascular e a disfunção metabólica (Figura 4).

Os mecanismos subjacentes a estes processos biológicos envolvem os fenómenos nocturnos que ocorrem na SAHOS e correspondem a hipóxia e hipercápnia intermitentes, a alterações da pressão intratorácica e a fragmentação do sono (Figura 4). Entre estes, a hipoxia intermitente parece ser o principal mecanismo promotor das alterações cardiovasculares que ocorrem nestes doentes. Tendo em conta este facto, torna-se necessário efectuar uma revisão acerca da adaptação cardiovascular à hipoxia para uma melhor compreensão deste tema.



**Figura 4** – Mecanismos fisiopatológicos da associação SAHOS e doença cardiovascular

#### **4.1. Adaptação à hipoxia**

Os doentes com SAHOS sofrem episódios repetidos de hipoxémia (que podem durar desde 10 segundos até 2 minutos) e que alternam com episódios de normoxémia (2 a 3 minutos), assemelhando-se esta condição aos fenómenos de isquémia e reperfusão.

Tem sido desenvolvida inúmera investigação básica e clínica sobre o impacto da hipoxia nas células e órgãos humanos e animais. A maioria dos estudos tem sido dirigida para delinear os mecanismos de resposta fisiológica à hipoxia aguda e para definir as adaptações cardiovasculares à hipoxia intermitente<sup>153,154</sup>.

Tendo em conta que os organismos têm sofrido situações de diminuição de oxigénio ao longo da sua evolução, foram capazes de desenvolver mecanismos para detectarem e para se adaptarem a condições de hipoxia.

A duração, a frequência e a intensidade dos episódios de hipoxia são factores cruciais na determinação dos efeitos benéficos ou deletérios da mesma<sup>155</sup>. Os padrões de hipoxia intermitente cíclica não são uniformes em todos os doentes com SAHOS. Por exemplo, durante o período de sono REM ocorrem apneias mais longas e uma maior dessaturação de oxigénio do que durante o sono não REM<sup>156</sup>. Este facto é extremamente importante quando se consideram os efeitos patológicos da SAHOS, uma vez que períodos prolongados de hipóxia mantida permitem o desenvolvimento de uma resposta adaptativa afim de aumentar a perfusão e oxigenação tecidual, enquanto períodos de hipoxia intermitente de curta duração podem preferencialmente activar vias inflamatórias<sup>157</sup>.

Existe evidência crescente que é a hipoxia intermitente que tem um papel crucial na biopatologia das complicações cardiovasculares da SAHOS através da activação destas vias inflamatórias<sup>158</sup>.

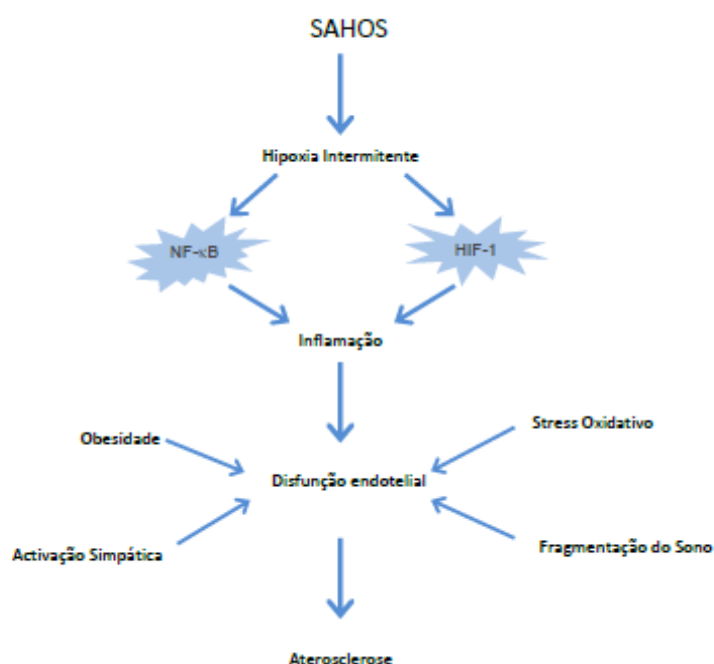
Vários estudos têm demonstrado a presença aumentada de eritropoietina e de factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) nos doentes com SAHOS grave, traduzindo uma resposta adaptativa à hipoxia<sup>159-162</sup>. A indução de respostas protectoras num subgrupo de doentes com SAHOS pode provavelmente explicar em parte o declínio do risco de mortalidade nos doentes com idade superior a 50 anos<sup>163</sup>. De facto, no estudo de *Lavie* e colaboradores, a mortalidade só foi superior nos doentes com idade inferior a 50 anos<sup>91</sup>, mesmo nos doentes com SAHOS grave (com RDI superior a 50 eventos respiratórios/hora), os quais eram também obesos. Resultados semelhantes têm sido também obtidos noutros estudos de mortalidade<sup>90,164,165</sup>. Embora a hipoxia intermitente cíclica possa não ser suficiente para fornecer o estímulo hipoxico necessário para induzir uma cardioprotecção, os períodos de hipoxia mantidos durante o sono REM num subgrupo de doentes pode provavelmente induzir um fenómeno protector.

Tem sido desenvolvida uma variedade de modelos de hipoxia intermitente em culturas de células, em animais e em humanos para investigar o seu papel na fisiopatologia da SAHOS<sup>166</sup>. É importante salientar que em alguns modelos animais, apesar de se reproduzirem estados de hipoxia intermitente, não se tem conhecimento dos estádios do sono, nem de despertares nem ocorre oclusão das vias aéreas ou alterações da pressão intratorácica características da SAHOS. São, no entanto, um excelente complemento dos estudos clínicos que têm frequentemente factores de confundimento, pela presença de comorbilidades.

Existe evidência crescente de que a hipoxia intermitente promove a produção de citocinas, nomeadamente de factor de necrose tumoral (TNF $\alpha$ )<sup>167,168</sup> e de interleucinas (IL) 6 e 8<sup>169</sup>, bem como desencadeia uma activação de células inflamatórias com um aumento da expressão de moléculas de adesão leucocitárias, promovendo disfunção endotelial<sup>167,170-172</sup>.

Parece haver uma associação entre este estado inflamatório e alterações vasculares. *Minoguchi* mostrou um aumento da espessura da íntima carotídea relacionado com o aumento de mediadores inflamatórios, podendo assim a activação de vias inflamatórias ser promotor da aterosclerose<sup>173</sup>.

Existem dois factores de transcrição estimulados pela hipoxia que representam um papel fundamental nesta resposta inflamatória, que são o factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) e o factor indutível pela hipoxia (HIF-1) (Figura 5).



**Figura 5** – Activação e interacção das vias inflamatórias em resposta à hipoxia intermitente na SAHOS

### ***Factor nuclear-κB (NF-κB)***

Este factor foi inicialmente descrito como o factor nuclear necessário para a transcrição da cadeia leve da imunoglobulina κ nas células β, daí a sua nomenclatura<sup>174</sup>. Existe na maioria das células numa forma inactiva ligado ao seu inibidor, IκB, que o retém no citoplasma. Este inibidor é degradado quando exposto a um estímulo inflamatório endógeno ou exógeno apropriado e o NF-κB liberta-se do inibidor e transloca-se para o núcleo, onde vai regular a transcrição de genes pró-inflamatórios responsáveis pela codificação de citocinas inflamatórias e moléculas de adesão. O NF-κB tem um papel

central na resposta inflamatória e regula a expressão de uma variedade de factores, nomeadamente citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8), moléculas de adesão (molécula de adesão intracelular-1) e enzimas (ciclooxigenase 2)<sup>175</sup>.

Existe evidência na literatura suportando uma associação entre a hipoxia intermitente em culturas de células e em modelos animais e a SAHOS em humanos, com aumentos na actividade do NF- $\kappa$ B e dos seus produtos, particularmente o TNF- $\alpha$ <sup>157,176</sup>. A terapêutica com CPAP durante 6 semanas levou a uma redução dos níveis de TNF- $\alpha$ <sup>177</sup> e da actividade do NF- $\kappa$ B<sup>175,178</sup>.

### ***Factor indutível pela hipoxia (HIF-1)***

Este factor é constituído por duas subunidades  $\beta$  e  $\alpha$ , contendo esta um domínio de degradação dependente do oxigénio (ODD)<sup>179</sup>. Sob condições de normoxia, o domínio é hidroxilado, tornando a subunidade  $\alpha$  vulnerável a degradação proteosómica<sup>180</sup>. Deste modo, o HIF-1 está suprimido em situações com concentração de oxigénio normal.

O HIF-1 tem um papel primordial na homeostase do oxigénio na célula, regulando vários genes de acordo com as alterações na concentração de oxigénio, permitindo uma adaptação à hipoxia direccionada para aumentar a perfusão e oxigenação tecidual. Através da ligação ao gene da eritropoietina, o HIF-1 activa a sua transcrição, aumentando assim a produção de glóbulos vermelhos e melhorando a capacidade de transporte de oxigénio<sup>181</sup>. O HIF-1 também activa a transcrição do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), regulando desta forma a migração das células endoteliais maduras para áreas de hipoxia, promovendo a angiogénese. De facto, têm sido descritos níveis elevados de eritropoietina e VEGF em doentes com SAHOS, particularmente nos que apresentam hipoxémia nocturna grave<sup>159-161,182</sup>. Contudo, nem todos os efeitos mediados pelo HIF-1 têm um papel protector. O HIF-1 promove a sobrevivência de células

inflamatórias mieloides, tais como monocitos e macrófagos, aumentando a sua longevidade e potenciando um estado inflamatório<sup>183</sup>. Desta forma, esta molécula pode ser considerada um factor pró-inflamatório que contribui para a resposta à hipoxia, promovendo a sobrevivência de células inflamatórias. Foi recentemente demonstrado um atraso na apoptose dos neutrófilos em doentes com SAHOS<sup>170</sup>.

### ***Interação entre as vias NF- $\kappa$ B e HIF-1***

Apesar de terem papéis independentes na regulação de genes em resposta à hipoxia, tem-se tornado evidente que existe uma sobreposição entre o NF- $\kappa$ B e o HIF-1, resultando numa dependência mútua entre as duas vias. Existe um local de ligação activa do NF- $\kappa$ B contido no local promotor do gene do HIF-1, regulando o NF- $\kappa$ B os níveis basais da expressão do gene do HIF-1<sup>184,185</sup>. A hipoxia regula a transcrição do HIF-1 através de um mecanismo dependente do NF- $\kappa$ B<sup>186</sup>. Por outro lado, também o HIF-1 pode influenciar a via do NF- $\kappa$ B. De facto, *Walmesley* e colaboradores demonstraram que a transcrição do NF- $\kappa$ B induzida pela hipoxia depende da presença de HIF-1 e que este está directamente envolvido na regulação da sobrevivência dos neutrófilos em situações de hipoxia, através da modulação efectuada pelo NF- $\kappa$ B<sup>187</sup>. Desta forma, a expressão aumentada do HIF-1 resulta numa maior actividade do NF- $\kappa$ B e uma resposta inflamatória acelerada<sup>188</sup>. Estas duas moléculas também podem aumentar a biodisponibilidade do óxido nítrico que é um potente vasodilatador, através do aumento da expressão da enzima sintetase do óxido nítrico indutível<sup>189,190</sup>. Em resumo, parece que a interação entre o NF- $\kappa$ B e o HIF-1 desempenha um papel central e complexo na modulação da resposta inflamatória à hipoxia intermitente na SAHOS<sup>191</sup>.

### ***Hipoxia intermitente e endotélio***

Na SAHOS, o período de duração da hipoxia é curto, no entanto os episódios de hipoxia ocorrem muito frequentemente durante a noite. Enquanto a aclimatização à altitude está associada a um efeito protector a nível vascular, levando à diminuição da pressão arterial e reduzindo a mortalidade cardiovascular, a SAHOS gera um estado crónico de inflamação de baixo grau que se associa a disfunção endotelial. Na ausência de doença, o endotélio apresenta pouca evidência de alteração da sua integridade. Por exemplo, as células endoteliais apoptóticas raramente são encontradas na íntima dos vasos sanguíneos normais. Tem sido proposto que este tipo de células tem um papel preponderante no desenvolvimento precoce de disfunção endotelial e de aterosclerose<sup>192-194</sup>. Estas células também libertam IL-1, que pode activar o NF-κB nas células endoteliais vizinhas, aumentando assim a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α e IL-8) e promovendo a expressão de moléculas de adesão leucocitárias<sup>195</sup>. *El Sohl* e colaboradores demonstraram que os doentes com SAHOS apresentavam um aumento em circulação do número de células endoteliais apoptóticas, comparativamente a um grupo controlo e que esses níveis celulares se correlacionavam com uma alteração da vasodilatação da artéria braquial, reflectindo a presença de disfunção endotelial. Esta situação era revertida após terapêutica com CPAP nasal<sup>195</sup>. Outro estudo conduzido por *Martin* encontrou, no entanto, resultados contrastantes<sup>196</sup>. Existe evidência que as células progenitoras endoteliais derivadas da medula óssea estão envolvidas na reparação dos vasos sanguíneos. Concentrações diminuídas destas células têm sido consideradas preditivas do desenvolvimento de futuros eventos cardiovasculares na doença coronária. Apesar de terem sido descritos níveis reduzidos destas células em doentes com SAHOS<sup>197,198</sup>, existe no entanto um estudo que não

mostrou diferenças nas células progenitoras endoteliais entre doentes com SAHOS sem patologia vascular associada e o grupo controlo<sup>196</sup>.

A ventiloterapia nocturna com CPAP constitui a terapêutica *gold standard* da SAHOS, levando a uma melhoria sintomática e a uma redução da morbidade e mortalidade cardiovascular. Contudo, muitos doentes suspendem este tratamento por não adaptação ao mesmo. As terapêuticas alternativas ao CPAP têm um efeito sub-ótimo, particularmente nos doentes com SAHOS grave. Deste modo, tem sido efectuada investigação no desenvolvimento de modalidades terapêuticas dirigidas à atenuação dos mecanismos inflamatórios na SAHOS. *Vgontzas* e colaboradores demonstraram que o etanercept, um antagonista do TNF- $\alpha$ , reduziu a sonolência diurna num pequeno grupo de doentes com SAHOS<sup>199</sup>. O futuro desenvolvimento de agentes que modulem as vias do NF- $\kappa$ B e do HIF-1 poderão conduzir a novas estratégias terapêuticas que melhorem o prognóstico cardiovascular dos doentes com SAHOS.

#### **4.2. Activação simpática**

Os episódios repetitivos de obstrução da via aérea característicos da SAHOS resultam em hipoxia intermitente e grandes variações na pressão intratorácica que induzem uma activação do sistema nervoso simpático e que persiste mesmo durante o dia<sup>200,201</sup>.

Existem diversas formas de caracterizar a actividade simpática, nomeadamente a determinação das catecolaminas plasmáticas e urinárias e a avaliação do tráfego simpático, através da inserção de um microeléctrodo no nervo peroneal. Já em 1987, *Fletcher* e colaboradores relataram a presença de níveis elevados de catecolaminas urinárias em doentes com SAHOS, verificando-se uma redução dos mesmos após tratamento por traqueostomia<sup>202</sup>. Desde essa altura, a evidência da existência de uma

disfunção simpática nos doentes com SAHOS tem sido reforçada com inúmeros estudos que têm demonstrado valores aumentados de catecolaminas, quer urinárias quer plasmáticas, nesta patologia<sup>203-209</sup>.

Por outro lado, a terapêutica com CPAP nasal associa-se a uma redução significativa dos níveis de catecolaminas<sup>203-205,207,210</sup>.

Têm sido estudadas catecolaminas e os seus metabolitos, nomeadamente adrenalina, noradrenalina, metanefrina, normetanefrina e ácido vanilmandélico. A adrenalina é exclusivamente formada pelas glândulas suprarrenais e quase 97% da metanefrina plasmática é derivada da adrenalina. O ácido vanilmandélico é produzido a partir das catecolaminas (sobretudo da noradrenalina) através da enzima monoamina oxidase que se encontra localizada principalmente nas terminações nervosas simpáticas. *Elmasry* e colaboradores, num estudo conduzido em 116 doentes hipertensos com SAHOS, demonstraram um aumento das concentrações de normetanefrina e metanefrina urinárias, comparativamente a um grupo controlo<sup>208</sup>. No que diz respeito à adrenalina, *Minemura* e colaboradores não demonstraram alterações nos níveis de adrenalina plasmática e urinária após uma noite com CPAP em 26 doentes com SAHOS grave. Por outro lado, os valores de noradrenalina plasmática e urinária tiveram uma redução significativa após terapêutica com CPAP<sup>203</sup>. Não se verificaram, no entanto, correlações entre o decréscimo da noradrenalina e a redução dos valores tensionais que ocorreram nos doentes. Também *Marrone* e colaboradores encontraram valores mais elevados de adrenalina e noradrenalina em 10 doentes com SAS grave, mas após uma noite de tratamento com CPAP havia apenas diminuição dos níveis de adrenalina<sup>210</sup>. Já *Sukegawa* e colaboradores verificaram uma redução significativa das concentrações de adrenalina e noradrenalina após uma noite com CPAP<sup>204</sup>. No estudo de *Alonso-Fernandez* e colaboradores envolvendo 31 doentes com SAHOS grave, os valores de

noradrenalina eram significativamente superiores aos do grupo controlo, mas a terapêutica com CPAP durante 3 meses não levou a uma diminuição dos mesmos<sup>209</sup>. Os resultados discrepantes destes estudos poderão ser explicados pelas características da população estudada, nomeadamente à presença de hipertensão arterial e à metodologia de determinação das catecolaminas.

Mills e colaboradores, através de um estudo com 50 doentes com SAHOS grave, veio acrescentar que a redução dos níveis de noradrenalina plasmática secundária à terapêutica com CPAP se devia a um aumento da *clearance* da noradrenalina e não a uma diminuição da sua velocidade de formação<sup>211</sup>.

Um aspecto que era fundamental ser abordado era se a suspensão da terapêutica com CPAP se traduziria novamente de um estado de hiperactividade simpática. *Phillips* e colaboradores demonstraram em 20 doentes com SAHOS moderado/grave, que após uma semana sem tratamento com CPAP se verificava um aumento significativo das concentrações de noradrenalina urinária e que havia uma recuperação incompleta desses valores mesmo após uma noite de reinstituição de CPAP<sup>212</sup>. Concomitantemente, ocorria um aumento significativo da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca durante o período de suspensão de CPAP. As alterações dos níveis de noradrenalina correlacionavam-se com o RDI, com a saturação mínima de oxigénio e com a percentagem de tempo de sono com saturação de oxigénio inferior a 90%<sup>212</sup>. Os níveis de noradrenalina urinária poderão ser utilizados para análise da disfunção simpática na SAHOS e podem ser considerados um indicador válido para avaliar o efeito da terapêutica com CPAP.

A hipoxémia tem sido o factor causal proposto pela maioria dos autores para esta activação simpática. De facto, tem sido descrito um aumento do tráfego simpático após a ocorrência de uma apneia<sup>213</sup> e uma atenuação do mesmo em condições de hiperóxia<sup>214</sup>

e após tratamento com CPAP<sup>215</sup>. Existe uma correlação positiva entre o tráfego simpático e os níveis de noradrenalina plasmáticos<sup>200,201</sup>. Vários estudos têm demonstrado uma correlação dos valores das catecolaminas com o RDI e índices de saturação de oxigênio<sup>204,205,208,216</sup>. Alguns autores têm também demonstrado uma correlação entre os despertares transitórios e os níveis de noradrenalina plasmáticos<sup>217</sup>.

A hiperactividade simpática parece ser secundária à hipoxia mas também à activação dos quimiorreceptores aórticos e carotídeos. Em 24 doentes com SAHOS grave, *Imadojemu* e colaboradores demonstraram um aumento da resposta simpática à estimulação dos quimiorreceptores pela hipoxia, sendo reduzida significativamente após terapêutica com CPAP<sup>218</sup>.

O papel da activação simpática na patogénese da hipertensão arterial também tem sido muito estudado, sobretudo em modelos animais<sup>219</sup>. Em modelos de SAHOS em cães e gatos, verifica-se um aumento da pressão arterial que é abolido com a reversão da obstrução das vias aéreas<sup>220,221</sup>. É importante referir que estas alterações na pressão arterial não foram observadas quando se induziram despertares recorrentes sem oclusão das vias aéreas, sugerindo que seriam os episódios obstrutivos e não os despertares os responsáveis pelos efeitos na pressão arterial<sup>220</sup>. Estas alterações tensionais podiam ser prevenidas pelo bloqueio do sistema nervoso simpático cirúrgico ou farmacológico efectuado num modelo de hipoxia intermitente em ratos<sup>222,223</sup>.

*Heitmann* e colaboradores verificaram num grupo de 18 doentes que a terapêutica com CPAP durante um mês e meio conduzia a uma redução da pressão arterial quer diurna quer nocturna apenas em doentes hipertensos, estando esta associada a uma diminuição de noradrenalina plasmática<sup>207</sup>. No entanto, no estudo levado a cabo por *Hedner* e colaboradores envolvendo 12 doentes, o tratamento com CPAP durante cerca de 20,5 meses não levou a alterações da pressão arterial nem da estrutura cardíaca, apesar de ter

havido redução da noradrenalina plasmática, metanefrina e ácido vanilmandélico urinários<sup>206</sup>. Na interpretação destes estudos, pode-se especular a possibilidade de neste último estudo, a hipertensão arterial poder ter outra etiologia, para além da SAHOS ou poderem já existir alterações estruturais irreversíveis.

A disfunção simpática existe nos doentes com SAHOS, independentemente da obesidade<sup>224</sup>, no entanto, a obesidade frequentemente presente nestes doentes contribui com um efeito aditivo para uma hiperactividade simpática ainda mais acentuada nos doentes obesos com SAHOS<sup>225-227</sup>.

Apesar de existirem vários estudos nesta área, estes têm incluído sobretudo doentes com SAHOS moderado/grave, alguns deles não são controlados e nem todos avaliam a resposta à terapêutica com CPAP.

#### **4.3. Disfunção endotelial**

O endotélio é um tecido dinâmico que constitui uma fonte e/ou um alvo de múltiplos factores de crescimento e de mediadores vasoactivos envolvidos na regulação das propriedades bioquímicas e físicas dos vasos, na contractilidade vascular e no crescimento celular.

O endotélio mantém o equilíbrio entre a vasodilatação e a vasoconstrição; se prevalecer esta última, pode ocorrer a disfunção endotelial causando lesões a nível da parede vascular. Esta disfunção pode ocorrer em resposta a vários factores de risco cardiovascular e pode preceder ou acelerar o desenvolvimento de aterosclerose.

Existem na literatura vários estudos que demonstram a existência de disfunção endotelial em doentes com SAHOS<sup>228-232</sup>. As causas dessa lesão endotelial ainda não são completamente claras, mas possivelmente incluem a hipoxémia com geração de radicais de oxigénio e a inflamação sistémica. Por outro lado, a SAHOS está também

associado com a obesidade, a hipertensão arterial e a disfunção metabólica, que por si só podem contribuir para os efeitos adversos no endotélio. A lesão endotelial resulta numa alteração das hormonas responsáveis pela manutenção do tónus vascular e expõe as estruturas subendoteliais a diversos factores de crescimento sanguíneos. A vasoconstrição resultante, a proliferação de músculo liso vascular e a hipercoagulabilidade podem levar às consequências cardiovasculares associadas ao SAHOS, tais como a hipertensão arterial, a doença coronária e cerebrovascular<sup>233</sup>.

### ***Avaliação da disfunção endotelial***

O teste *gold standard* para a avaliação da função endotelial é a avaliação ecográfica da vasodilatação dependente do endotélio da artéria braquial<sup>234,235</sup>, técnica esta que apresenta algumas limitações, nomeadamente a necessidade de treino específico na mesma e a variabilidade intra e inter observador. Por outro lado, há ainda alguma controvérsia relativamente à colocação do *cuff* no braço ou antebraço. Outro aspecto que deve ser considerado é o facto desta técnica avaliar a função endotelial de grandes artérias, quando a maior parte da resistência ao fluxo sanguíneo assenta nas artérias de menor calibre (< 300  $\mu$ m).

O estudo de referência nesta área foi o conduzido por *Ip*, que envolveu 28 doentes com SAHOS grave e que demonstrou um défice na vasodilatação dependente do endotélio, comparativamente a indivíduos sem SAHOS e que variava inversamente em função do índice de apneia hipopneia, da hipoxémia nocturna e do índice de despertares. Esta disfunção endotelial era revertida após terapêutica com CPAP durante quatro semanas<sup>228</sup>. Um facto importante ainda a realçar neste estudo foi que essa melhoria da função endotelial desaparecia após a suspensão do tratamento com CPAP durante uma semana, apesar da sua utilização continuada durante vários meses. O estudo de *Duchna*,

em que foi comparado um grupo de 16 doentes com SAHOS antes e após seis meses de terapêutica com CPAP e um grupo controlo de indivíduos saudáveis, confirmou a presença de disfunção endotelial na SAHOS que era revertida completamente após tratamento a longo prazo com CPAP, ficando com uma capacidade vasodilatadora comparável aos indivíduos jovens saudáveis, sugerindo uma completa restauração da função endotelial nestes doentes, reforçando a necessidade de uma terapêutica continuada na SAHOS<sup>236</sup>.

O estudo de *Nieto* veio corroborar os resultados anteriores, tendo utilizado uma amostra do *Cardiovascular Health Study*, que incluiu 1037 indivíduos com idade superior a 68 anos e maioritariamente do sexo feminino, tendo demonstrado que o diâmetro vascular basal e a percentagem de vasodilatação se correlacionavam inversamente com a gravidade da SAHOS, embora ambas as relações enfraquecessem após efectuado o ajuste para o índice de massa corporal<sup>229</sup>. Apesar deste estudo voltar a evidenciar a existência de disfunção endotelial no SAHOS, levanta a dúvida da possibilidade dessa relação não ser completamente independente da obesidade<sup>229</sup>.

Alguns estudos utilizaram a infusão intra-arterial de vasodilatadores dependentes do endotélio, tais como a acetilcolina e vasodilatadores independentes do endotélio como o nitroprussiato de sódio para avaliarem a função endotelial basal nos doentes com SAHOS e após a terapêutica com CPAP<sup>237,238</sup>, tendo demonstrado uma diminuição da vasodilatação dependente do endotélio, que melhora com o tratamento com CPAP.

Assim, a avaliação das respostas da pressão, do fluxo e da resistência da artéria braquial a infusões intra-arteriais pode, deste modo, fornecer uma análise da integridade endotelial. Nestes estudos, a determinação do fluxo sanguíneo foi efectuada por pletismografia.

A maioria dos estudos mencionados centraram-se sobretudo em populações de doentes com SAHOS grave, tendo o trabalho de *Kohler* incluído doentes com SAHOS moderada pouco sintomáticos, tendo avaliado a função endotelial e a rigidez arterial e verificado que também neste grupo de doentes existia disfunção endotelial e uma rigidez arterial aumentada. Estes dados sugerem que os doentes com SAHOS pouco sintomáticos podem também apresentar um risco cardiovascular elevado<sup>239</sup>. Também *Comondore* num grupo reduzido de doentes sem hipersonolência e com SAHOS moderada demonstrou um aumento de 7,4% na função endotelial, após 4 semanas de terapêutica com CPAP, embora esta melhoria não tenha atingido significado estatístico<sup>240</sup>.

Apesar do método de referência de avaliação da função endotelial ser o referido anteriormente, esta pode ainda ser analisada através da quantificação dos níveis de células endoteliais circulantes e de diversos biomarcadores endoteliais, incluindo mediadores vasoactivos, inflamatórios e homeostáticos<sup>241,242</sup>.

Existe um aumento das células endoteliais circulantes na lesão miocárdica e na doença vascular periférica aterosclerótica<sup>243</sup>. Nos síndromas coronários agudos, a extensão da apoptose endotelial correlaciona-se com a extensão da doença coronária<sup>244</sup>. Baseado no pressuposto anterior, um estudo recente investigou os níveis de células endoteliais circulantes apoptóticas em doentes com SAHOS e encontraram níveis aumentados comparativamente a indivíduos sem SAHOS, estando relacionados com uma vasodilatação anómala, tendo estes níveis melhorado após terapêutica com CPAP<sup>195</sup>.

### ***Disfunção endotelial e óxido nítrico***

O endotélio é uma fonte de inúmeros mediadores vasoactivos. O equilíbrio entre estes mediadores, nomeadamente os factores vasoconstritores como o sistema renina-

angiotensina-aldosterona, a endotelina-1 e o tromboxano e os factores vasodilatadores como o óxido nítrico e a prostaciclina é fundamental para manter o tónus vascular normal, a homeostase, o crescimento vascular e a reparação das lesões vasculares<sup>245</sup>. Uma alteração neste equilíbrio origina variações no meio vascular e na arquitectura e propriedades contrácteis dos vasos, promovendo a vasoconstrição e impedindo a vasodilatação dependente do endotélio.

A vasodilatação das artérias periféricas depende da libertação de óxido nítrico das células endoteliais, sendo este universalmente aceite como um marcador da função endotelial<sup>246</sup>.

O óxido nítrico (NO) foi descoberto em 1772 por *Joseph Priestly* e foi descrito como sendo um gás incolor com uma semi-vida de 6 a 10 segundos, *in vivo*. Posteriormente, em 1979, foram descobertas as suas propriedades vasodilatadoras quando foi posto em contacto uma mistura de NO em nitrogénio ou árgon com artérias coronárias bovinas pré-contraídas<sup>247</sup>. Mais tarde, *Furchgott*<sup>248</sup> descobriu que as células endoteliais produzem uma substância capaz de originar o relaxamento do músculo liso vascular em resposta à estimulação por acetilcolina e que designaram por EDRF (Endothelium-Derived Relaxing Factor) sendo posteriormente referido como sendo o NO<sup>249,250</sup>.

De facto, há poucas descobertas científicas com o impacto que o NO tem tido nas ciências biológicas durante todos estes anos, desde a sua descrição inicial. Actualmente há poucas doenças que não estejam de alguma forma associadas a uma alteração da homeostase do NO, de tal forma que em 1992, a revista *Science* referia o NO como sendo a molécula do ano<sup>251</sup>. Seis anos depois, a importância da descoberta do NO foi reconhecida através da atribuição do prémio Nobel em fisiologia e medicina a *Furchgott, Ignarro e Murad*. Em 1993, já eram conhecidos mais de 1000 artigos científicos sobre a

biologia do NO e no fim do século 20, a taxa de publicações sobre NO atingia cerca de 6000 *papers* por ano, existindo mesmo uma revista intitulada *Nitric Oxide*.

Para uma melhor compreensão do papel do NO no SAHOS, é necessário que se efectue uma revisão da bioquímica e fisiologia do mesmo<sup>252-255</sup>.

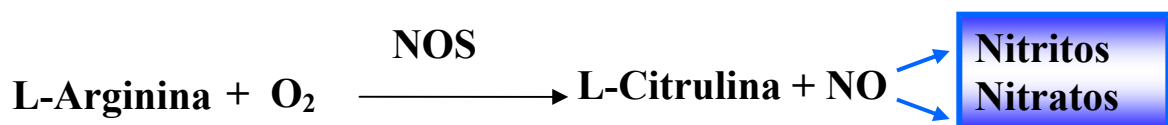
O NO é uma molécula gasosa que contém um electrão desemparelhado, o que lhe confere a sua enorme reactividade responsável pelos seus efeitos biológicos. É também um composto lipofílico difundindo-se facilmente através das membranas de acordo com o gradiente de concentração. A difusão do NO das células endoteliais para as células musculares lisas vasculares vai levar a que reaja com o ferro do grupo heme da guanilatociclase, alterando a sua conformação e activando esta enzima. Esta, uma vez activada, produz o monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) que promove o relaxamento da musculatura lisa vascular. Estas reacções bioquímicas medeiam os efeitos vasodilatadores do NO e providenciam o mecanismo pelo qual os estímulos intravasculares modulam o tónus vascular e o fluxo sanguíneo. De forma semelhante, o NO também activa a guanilatociclase nas plaquetas, atenuando a agregação e a adesão plaquetárias.

O NO pode também sofrer diversas reacções biológicas, nomeadamente em solução, podendo reagir com o oxigénio para formar os metabolitos nitratos e nitritos. A reacção do NO com os tiois dos sulfidrilos forma os nitrosotiois, que podem ter efeitos semelhantes aos do NO, mas com uma semi-vida mais longa<sup>256</sup>.

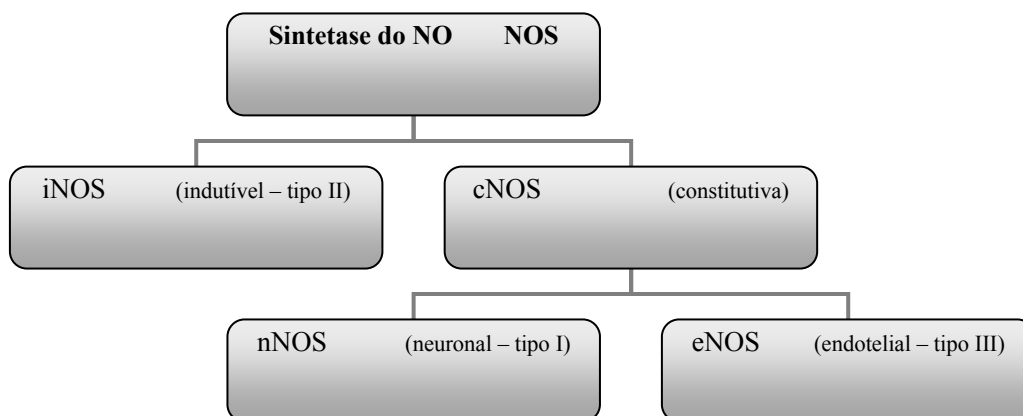
O NO pode ainda reagir com o radical de oxigénio superóxido para formar o peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), um composto oxidante muito potente que pode contribuir para a lesão tecidual nos síndromas de lesão aguda pulmonar<sup>257,258</sup>. No entanto, se o NO se combinar com outras moléculas intermediárias vai promover uma inibição da peroxidação lipídica.

Assim, pode-se constatar que os efeitos pro ou antioxidativos do NO são determinados não apenas pela concentração do mesmo, mas também pelas concentrações relativas e pelas taxas de produção de outros mediadores. Deste modo, o NO pode exercer tanto efeitos benéficos como deletérios.

O No é produzido a partir de um aminoácido a arginina, gerando-se também como produto dessa reacção a citrulina. Esta reacção é catalizada pela enzima sintetase do NO (NOS), que existe em três formas, que diferem na sequência, nos cofactores, na distribuição nos tecidos e na sua actividade<sup>259-262</sup> (Figuras 6 e 7).



**Figura 6** - Reacção de formação do NO



**Figura 7** - Diferentes isoformas da enzima sintetase do NO

A isoforma NOS tipo I é designada por NOS neuronal, por ter a sua expressão predominante nos tecidos cerebrais sendo a sua actividade mediada grandemente pelos níveis intracelulares de cálcio<sup>263</sup>.

A isoforma NOS tipo II ou indutível, não é constitutiva, sendo a sua expressão e actividade estimuladas por moléculas inflamatórias que aumentam a transcrição do gene da NOS II, conseguindo produzir as maiores concentrações de NO (nanomolar *versus* picomolar). Contrariamente à NOS I, esta isoforma não requer aumentos no cálcio intracelular para a sua actividade<sup>264,265</sup>.

A NOS tipo III foi originalmente isolada nos tecidos endoteliais e por isso foi denominada por eNOS. É também constitutiva e a sua actividade estimulada pela concentração intracelular de cálcio<sup>266</sup>.

Esta categorização simplificada das isoformas da NOS subvaloriza no entanto a complexidade da sua regulação *in vivo*. Embora as isoformas NOS tipo I e III fossem originalmente conceptualizadas como sendo proteínas constitutivas é actualmente reconhecido que os estímulos imunológicos, o exercício e a gravidez podem também influenciar a sua expressão tecidual<sup>267,268</sup>. Também a iNOS descrita como indutível tem sido encontrada constitutivamente em alguns tecidos, como o epitélio brônquico humano e alguns tecidos fetais<sup>269</sup>.

No pulmão humano, as isoformas de NOS estão expressas nos compartimentos vasculares, no parênquima e nas vias aéreas. A sua expressão foi também demonstrada nos macrófagos, mastócitos, neutrófilos, neurónios não adrenérgicos, fibroblastos, células musculares lisas vasculares, plaquetas, células endoteliais arteriais e venosas e células epiteliais. Esta distribuição generalizada das isoformas de NOS indica que o NO possa potencialmente mediar numerosos processos fisiopatológicos no pulmão.

No nosso organismo, o NO provém da dieta, da inalação de NO no ar ambiente e da síntese endógena<sup>270</sup>. A fonte de NO na alimentação provém sobretudo dos vegetais

verdes e de alguns preservantes alimentares, pelo que o consumo de NO apresenta uma grande variabilidade intra e interindividual<sup>271</sup>. Este facto é fundamental a ter em conta nos estudos em que se efectuam avaliações de nitratos e nitritos no sangue ou na urina, porque apenas se consegue determinações exactas sobre a produção endógena de NO se houver um controlo da dieta dos indivíduos<sup>272,273</sup>. Também a prática de exercício violento se associa a um aumento da produção de NO e a uma maior excreção pelo suor<sup>274</sup>.

O conhecimento da importância do NO na homeostase vascular, levou a que o termo disfunção endotelial, originalmente descrito em 1983, se tornasse actualmente sinónimo de actividade biológica reduzida do NO<sup>275</sup>.

Na SAHOS, existem diversos mecanismos possíveis para a redução de NO, nomeadamente: diminuição da concentração de L-arginina e/ou do oxigénio, que serve como co-substrato para a síntese de NO, aumento de radicais livres de oxigénio que podem levar a uma destruição de NO<sup>276-278</sup>, aumento de inibidores da NOS<sup>279</sup> e supressão da expressão endotelial de NOS<sup>280</sup>.

Existem alguns estudos que demonstram a presença de níveis reduzidos de NO em doentes com SAHOS. *Ip*<sup>281</sup> e *Schulz*<sup>277,282</sup> registaram níveis reduzidos de nitritos e nitratos respectivamente no soro e no plasma em doentes com SAHOS grave e um aumento dos mesmos após terapêutica com CPAP. Apesar de envolver um número muito reduzido de doentes, o estudo desenvolvido por *Lavie* veio corroborar os resultados dos autores anteriormente referidos, trazendo no entanto alguma inovação, demonstrando que os níveis de NO plasmático determinados de hora a hora durante o sono em 8 doentes com SAHOS grave eram significativamente mais baixos do que os níveis dos 6 controlos analisados, verificando-se um aumento desse níveis e de L-arginina após cerca de 9 meses de terapêutica com CPAP. Também constatou que a

suspensão de CPAP por apenas uma noite se associava novamente a uma redução nos níveis de NO e L-arginina plasmáticos matinais<sup>283</sup>.

Com o objectivo de demonstrar se a redução de NO plasmático se poderia dever a uma diminuição do oxigénio disponível para que este se pudesse formar, *Teramoto* estudou os efeitos da administração de oxigénio durante a noite em 24 doentes com SAHOS grave e igual número de controlos, tendo verificado que os níveis séricos de nitritos e nitratos eram inferiores nos doentes e que aumentavam após oxigenioterapia nocturna, não se verificando qualquer efeito nos controlos<sup>284</sup>. Estes resultados pareciam indicar que a produção sistémica de NO poderia estar reduzida em consequência da hipoxémia nocturna. A possibilidade da presença de inibidores da NOS poder também explicar a diminuição dos níveis sanguíneos de NO nos doentes com SAHOS foi estudada por *Ohike* e colaboradores que verificaram uma correlação negativa entre a vasodilatação da artéria braquial e as concentrações de ADMA (dimetilarginina assimétrica), que é um inibidor endógeno da NOS<sup>285</sup>. Pelo contrário, existia uma correlação positiva entre a vasodilatação da artéria braquial e os níveis de NO plasmático em 10 doentes com SAHOS grave. A terapêutica com CPAP durante 4 semanas associava-se a uma melhoria da função endotelial, provavelmente por uma diminuição de um inibidor da NOS, que levava a um conseqüente aumento da produção de NO<sup>285</sup>. *Jelic* e colaboradores avaliaram a expressão da eNOS em 32 doentes com SAHOS moderada e demonstraram que esta estava diminuída em 59%, comparativamente a um grupo controlo. O tratamento com CPAP durante 4 semanas levava a um aumento significativo da expressão desta enzima. Estudaram ainda pela primeira vez a capacidade de reparação do endotélio vascular, através da quantificação dos níveis de células progenitoras endoteliais, verificando que estes se encontravam reduzidos e aumentavam significativamente após terapêutica com CPAP<sup>197</sup>.

Para além das alterações encontradas ao nível do NO sanguíneo, cuja produção está dependente da eNOS, também têm sido descritas nos doentes com SAHOS alterações no metabolismo da iNOS. Esta enzima, como foi já referido anteriormente, não é constitutiva e é estimulada por processos inflamatórios. *Olopade* demonstrou, em doentes com SAHOS grave, níveis mais elevados de óxido nítrico exalado nasal após o sono do que antes do mesmo, não se verificando essa diferença no grupo controlo<sup>286</sup>. Estes resultados sugerem a presença de inflamação das vias aéreas superiores na SAHOS, o que pode constituir um factor adicional para a obstrução das vias aéreas, característica desta entidade. Contudo, *Agusti* obteve resultados distintos do estudo anterior, não tendo demonstrado diferenças no NO exalado entre doentes com SAHOS grave e o grupo controlo<sup>287</sup>. Tendo em conta estes resultados discrepantes, também investigadores Portugueses se têm debruçado nesta área<sup>288</sup>. O nosso grupo estudou 43 doentes com SAHOS grave antes da terapêutica com CPAP e após um mês com CPAP, tendo demonstrado níveis basais elevados de FeNO (fracção exalada do óxido nítrico) e assistido a uma redução significativa nos níveis do mesmo após um mês de tratamento com CPAP. Estes resultados sugerem que a terapêutica com CPAP pode contribuir para uma redução da inflamação das vias aéreas superiores nos doentes com SAHOS<sup>289</sup>. Tendo em conta a ausência de estudos sobre a variação diurna do NO exalado, o nosso grupo efectuou também um estudo com 92 doentes com SAHOS e 30 controlos, tendo-se verificado o mesmo padrão de variação diurna, com redução dos níveis de FeNO ao longo do dia, quer nos doentes quer nos indivíduos saudáveis. Os doentes apresentavam valores de FeNO exalado superiores aos do grupo controlo, no entanto, essa diferença foi explicada pela idade e não pelos eventos respiratórios, pelo que o papel do FeNO como um marcador de inflamação da SAHOS não se confirmou neste estudo<sup>290</sup>. Os

resultados destes vários trabalhos tornam indiscutivelmente necessária uma maior investigação nesta área.

#### **4.4. Stress oxidativo**

Os episódios repetitivos de hipoxemia e reoxigenação noturnas que caracterizam a SAHOS parecem estar implicados na indução de mecanismos de stress oxidativo<sup>291-294</sup>. Só mais recentemente é que esta hipótese tem sido validada por numerosos estudos que têm incluído amostras populacionais maiores e desenhos experimentais mais sofisticados e sensíveis para a avaliação do stress oxidativo. A produção de espécies reactivas de oxigénio resulta na oxidação de moléculas biológicas, que por sua vez formam produtos oxidados que têm sido utilizados para a análise da ocorrência de stress oxidativo<sup>295</sup>. Os marcadores mais frequentemente usados incluem os produtos de peroxidação lipídica, proteínas oxidadas e DNA. Tem sido descrito um perfil anormal de peroxidação lipídica nos doentes com SAHOS, verificando-se um aumento da produção de TBRAS (substância ácida reactiva tiobarbitúrica) que é revertida após tratamento com CPAP<sup>296,297</sup>. Também tem sido encontrado um aumento dos níveis de isoprostanos<sup>298</sup> e de nitrotirosina<sup>197</sup>, levando o CPAP a uma redução dos mesmos. *Yamauchi* e colaboradores demonstraram uma excreção urinária aumentada de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina em 58 doentes com SAHOS grave, corroborando a presença de um stress oxidativo nestes doentes<sup>299</sup>. Também nesta área, os estudos têm incidido sobretudo em doentes com SAHOS grave, como os trabalhos recentes de *Christou* e colaboradores que confirmaram a presença de um stress oxidativo sistémico em 46 doentes com SAHOS grave, demonstrando ainda que uma só noite de terapêutica com CPAP diminuía significativamente os níveis de stress oxidativo, mantendo-se esta redução por pelo menos dois meses de tratamento com CPAP<sup>300</sup>.

Os mecanismos celulares de defesa antioxidante estão também afectados nos doentes com SAHOS, traduzidos por níveis diminuídos de moléculas antioxidantes, nomeadamente ácido ascórbico, tocoferóis, carotenoides e flavonoides, que podem servir como marcadores de stress oxidativo<sup>300</sup>. Foi ainda demonstrado um aumento da produção de radicais livres de oxigénio e de monócitos nos doentes com SAHOS e que melhora após terapêutica com CPAP<sup>171,301</sup>.

Tendo em conta que níveis aumentados de homocisteína constituem um factor de risco para doença cardiovascular e que a SAHOS está associado a um aumento desse risco, *Lavie* e colaboradores estudaram as concentrações plasmáticas de homocisteína em doentes com SAHOS com e sem patologia cardiovascular e num grupo controlo<sup>302</sup>. Demonstraram que níveis aumentados de homocisteína estão associados à ocorrência de doença isquémica nos doentes com SAHOS, no entanto, a SAHOS por si só não parece levar a um aumento de homocisteína. Resultados semelhantes foram obtidos por *Svatikova* e a terapêutica com CPAP não conduzia a uma redução dos níveis de homocisteína<sup>303</sup>. Contudo, outros estudos demonstraram valores elevados de homocisteína nos doentes com SAHOS, com diminuição dos mesmos com CPAP<sup>304</sup>. O papel da homocisteína no desenvolvimento de complicações cardiovasculares na SAHOS não está ainda completamente esclarecido, sendo necessária uma maior investigação nesta área.

O stress oxidativo associado à hipoxia crónica intermitente pode originar apoptose dos neurónios a nível cortical em ratos, podendo contribuir para a manutenção da hipersonolência diurna na SAHOS<sup>305-306</sup>.

Apesar de existirem vários estudos evidenciando a presença de stress oxidativo na SAHOS, há contudo alguns trabalhos com resultados contraditórios<sup>307-309</sup>, podendo esta controvérsia ser explicada por factores metodológicos na investigação, nomeadamente a

presença de comorbilidades, medicações, obesidade, existência de SAHOS não diagnosticado nos grupos controlo e o horário das determinações do stress oxidativo.

#### **4.5. Inflamação**

A hipoxemia parece ser um mecanismo importante para o desenvolvimento de inflamação sistémica<sup>157,310</sup>. Indivíduos saudáveis sujeitos a altitude exibem níveis elevados de moléculas inflamatórias tais como interleucina-6 e proteína C reactiva<sup>311</sup>. Também as situações de privação crónica de sono podem originar inflamação sistémica<sup>199,312</sup>. Assim é fácil compreender que a combinação de hipoxemia e privação de sono presentes nos doentes com SAHOS se associa a valores aumentados de citocinas plasmáticas, moléculas de adesão<sup>313</sup> e proteína C reactiva<sup>314-316</sup>. Relativamente à proteína C reactiva, há no entanto alguns estudos com resultados contraditórios, não evidenciando uma relação entre a SAHOS e esta molécula<sup>317,318</sup>. Serão necessários estudos envolvendo um maior número de doentes e adequadamente controlados para potenciais factores de confundimento, particularmente a obesidade, para se resolver definitivamente a questão da existência de uma associação independente entre a SAHOS e a proteína C reactiva.

A resposta dos marcadores inflamatórios à terapêutica com CPAP também não tem sido consensual nos vários trabalhos publicados<sup>157,168,197,319</sup>, reflectindo mais uma vez dificuldades metodológicas relativamente à selecção do grupo controlo e de doentes com SAHOS com comorbilidades cardiovasculares com efeito na inflamação sistémica. Também têm sido descritos níveis elevados de TNF- $\alpha$  nos doentes com SAHOS, que são revertidos após tratamento com CPAP<sup>157,168</sup>. Foi ainda registado um polimorfismo genético associado a um aumento da produção de TNF- $\alpha$  nos doentes com SAHOS<sup>320</sup>.

Existe ainda evidência de uma activação leucocitária na SAHOS<sup>171,321</sup>. Os monócitos dos doentes com SAHOS ligam-se mais activamente a células endoteliais do que os monócitos de indivíduos saudáveis e a terapêutica com CPAP atenua esta ligação<sup>171</sup>.

A hipoxia intermitente induz uma activação inflamatória selectiva, mediada por um aumento do factor indutível pela hipoxia (HIF-1). Verifica-se uma activação do gene dependente do HIF-1, sendo evidenciado por níveis aumentados de factor de crescimento endotelial vascular<sup>162</sup>. A inflamação sistémica desempenha um papel fundamental em todos os estádios da aterosclerose. Estudos prospectivos têm demonstrado que a proteína C reactiva e o factor de necrose tumoral  $\alpha$  são marcadores preditivos de eventos cardiovasculares<sup>322-325</sup>.

#### **4.6. Disfunção metabólica**

A hipoxia intermitente, a fragmentação do sono e a activação simpática presentes na SAHOS podem afectar o metabolismo da glucose, causando resistência à insulina<sup>326</sup>. Esta situação ocorre nos doentes com SAHOS, independentemente da obesidade<sup>327,328</sup> e é mais acentuada à medida que se agrava a SAHOS<sup>146</sup>. Tem sido demonstrada uma correlação entre a hipoxia e a intolerância à glucose em doentes com SAHOS<sup>329,330</sup>. O tratamento com CPAP associa-se a uma melhoria do controlo glicémico<sup>331,332</sup>, no entanto a obesidade tem sido um factor de confundimento, não se verificando alterações no perfil de glicemia nos doentes com SAHOS obesos<sup>152,333</sup>.

Vários estudos têm demonstrado que o SAHOS se associa a um aumento dos níveis de leptina<sup>334,335</sup>. No entanto, Os resultados nesta área são ainda controversos, havendo estudos que indicam que esta situação está mais relacionada com a obesidade e com a disfunção lipídica do que propriamente com a SAHOS<sup>336,337</sup>. Assim, a possibilidade de uma associação independente entre a leptina e a SAHOS requer uma maior investigação.

Tem sido descrita uma redução dos níveis de leptina após terapêutica com CPAP<sup>338</sup>, contudo num estudo conduzido por *Harsch* e colaboradores, essa diminuição foi apenas observada nos doentes com SAHOS não obesos<sup>339</sup>.

## **5. Hipóteses de trabalho e objectivos**

Tendo em conta a dimensão da SAHOS a nível de prevalência e das suas consequências cardiovasculares, é fundamental que as indicações terapêuticas do CPAP nestes doentes tenham uma relação custo-eficácia favorável. Assim, dado o posicionamento do estado da arte relativamente ao estudo da disfunção endotelial e da activação do sistema nervoso simpático estar centrada maioritariamente nos doentes com SAHOS grave, pretende-se responder a um conjunto de perguntas:

- São diferentes os níveis plasmáticos de nitratos nos doentes com SAHOS ligeira/moderada e grave?
- Serão os níveis plasmáticos de nitratos corrigidos pela terapêutica com CPAP de forma semelhante nos doentes com SAHOS ligeira/moderada e grave?
- São diferentes os níveis urinários de catecolaminas nos doentes com SAHOS ligeira/moderada e grave?
- Serão os níveis urinários de catecolaminas corrigidos pela terapêutica com CPAP de forma semelhante nos doentes com SAHOS ligeira/moderada e grave?

- Qual é a resposta dos valores de pressão arterial à terapêutica com CPAP nos doentes com SAHOS?

Estas perguntas ou hipóteses foram operacionalizadas nos seguintes objectivos:

- Investigar numa população mista constituída por doentes com SAHOS ligeira/moderada e grave e controlos normais, os níveis plasmáticos de nitratos e os níveis urinários de catecolaminas.
- Investigar na população de doentes, a resposta dos níveis plasmáticos de nitratos e dos níveis urinários de catecolaminas à terapêutica com CPAP.
- Investigar na população de doentes, a resposta dos valores de pressão arterial à terapêutica com CPAP.

## CAPÍTULO II – MATERIAL E MÉTODOS

Para se atingirem os objectivos acabados de enumerar foi desenhado um protocolo de investigação humana que foi submetido à Comissão de Ética do Centro Hospitalar Lisboa Norte-Hospital Pulido Valente que o aprovou.

### 1. População

O estudo foi efectuado em 67 doentes do sexo masculino com o diagnóstico de SAHOS que foram referenciados para a Consulta de Patologia do Sono do Centro Hospitalar Lisboa Norte-Hospital Pulido Valente para estudo polissonográfico por suspeita de SAHOS. O diagnóstico de SAHOS foi efectuado de acordo com os critérios definidos pela AASM<sup>2</sup>.

Para efeitos de comparação e de acordo com o RDI, estes doentes foram subdivididos em dois grupos:

- **Grupo de doentes com SAHOS ligeira/moderada (Grupo A)** – constituído por 36 doentes com um RDI < 30 eventos respiratórios/hora.
- **Grupo de doentes com SAHOS grave (Grupo B)** – constituído por 31 doentes com um RDI  $\geq$  30 eventos respiratórios/hora.

#### *Critérios de inclusão:*

Doentes do sexo masculino com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos com sintomatologia sugestiva de SAHOS e com um IAH  $\geq$  5 eventos respiratórios/hora obtido através de um estudo poligráfico cardiorespiratório.

### ***Crêterios de exclusão***

Excluíram-se os doentes:

- fumadores activos
- com patologia respiratória, cardiológica (excepto hipertensão arterial) renal, hepática, hematológica, reumatológica, diabetes mellitus, dislipidémia, alcoolismo, doença psiquiátrica, rinite, sinusite e quadros infecciosos activos
- com antecedentes de terapêutica com CPAP ou de uvulopalatoplastia
- presença de apneias centrais na polissonografia
- existência de hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ ) ou hipercapnia diurnas ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ )
- sob terapêutica com nitratos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina,  $\beta$ -bloqueantes ou anti-inflamatórios
- trabalhadores por turnos

O diagnóstico de hipertensão arterial foi baseado na referência do doente e na comprovao da terapêutica para a mesma. Durante o período do estudo, os doentes não sofreram alteraes da sua terapêutica habitual.

Também foi estudado um **Grupo controlo (Grupo C)** de 30 indivíduos do sexo masculino não fumadores sem patologia conhecida e sem evidência de SAHOS, seleccionado de uma amostra de conveniência de amigos ou pessoal do Centro Hospitalar Lisboa Norte-Hospital Pulido Valente. A exclusão da SAHOS foi efectuada através de uma história negativa de sintomas sugestivos desta doença (roncopatia, apneias visualizadas e hipersonolência diurna) e de um estudo polissonográfico negativo ( $\text{RDI} < 5$  eventos respiratórios/hora).

Quer o grupo de doentes quer o grupo controlo foram submetidos a uma avaliação analítica global, que incluía a determinação da glicemia, da função renal, hepática, tiroideia e do perfil lipídico.

## **2. Protocolo**

O protocolo constou de um estudo prospectivo, incidindo sobre uma população de doentes do sexo masculino com o diagnóstico de SAHOS seleccionada de forma aleatória e consecutiva, desde que preenchessem os critérios de inclusão definidos. A amostra populacional foi subdividida em dois grupos de acordo com a gravidade da doença e um grupo controlo do mesmo sexo.

As avaliações decorreram no Laboratório de Sono da Unidade de Fisiopatologia Respiratória do Centro Hospitalar Lisboa Norte-Hospital Pulido Valente (CHLN-HPV) e no Departamento de Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa (FCML).

No Laboratório de Sono da Unidade de Fisiopatologia Respiratória do CHLN-HPV (Figura 8) efectuaram-se os vários estudos polissonográficos (basal e com CPAP), o ensino e a adaptação a CPAP, o *follow-up* do CPAP, as colheitas sanguíneas para os doseamentos plasmáticos dos nitratos e as colheitas de urina para o doseamento das catecolaminas.

No Departamento de Fisiopatologia da FCML foram realizados os doseamentos plasmáticos dos nitratos.



**Figura 8** – Quarto com equipamento de polissonografia no Laboratório de Sono do CHLN-HPV

Foi obtido o consentimento informado, por escrito, de todos os doentes antes da realização dos exames. Na consulta de patologia do sono, foi explicado aos doentes o projecto de investigação e os seus objectivos, sendo informados dos procedimentos para a realização do estudo polissonográfico e para a colheita do sangue e urina, bem como da necessidade de cumprimento de uma dieta específica.

Foi ainda referido que poderiam sempre desistir ao longo da realização do estudo, podendo a qualquer momento retirar a autorização de participação.

### **3. Desenho do estudo**

Todos os doentes com suspeita de SAHOS e sem critérios de exclusão foram submetidos inicialmente a um estudo poligráfico cardiorespiratório (Embletta; Embla; USA) para confirmação diagnóstica. Após a obtenção do diagnóstico de SAHOS (IAH  $\geq 5$  eventos respiratórios/hora) iniciavam o protocolo de estudo, que consistia em três visitas programadas (Figura 9).

Na *primeira visita (Visita 1)*, os doentes realizavam um estudo polissonográfico basal e eram submetidos a três colheitas de sangue às 11 pm, 4 am e 7 am para doseamento plasmático dos nitratos.

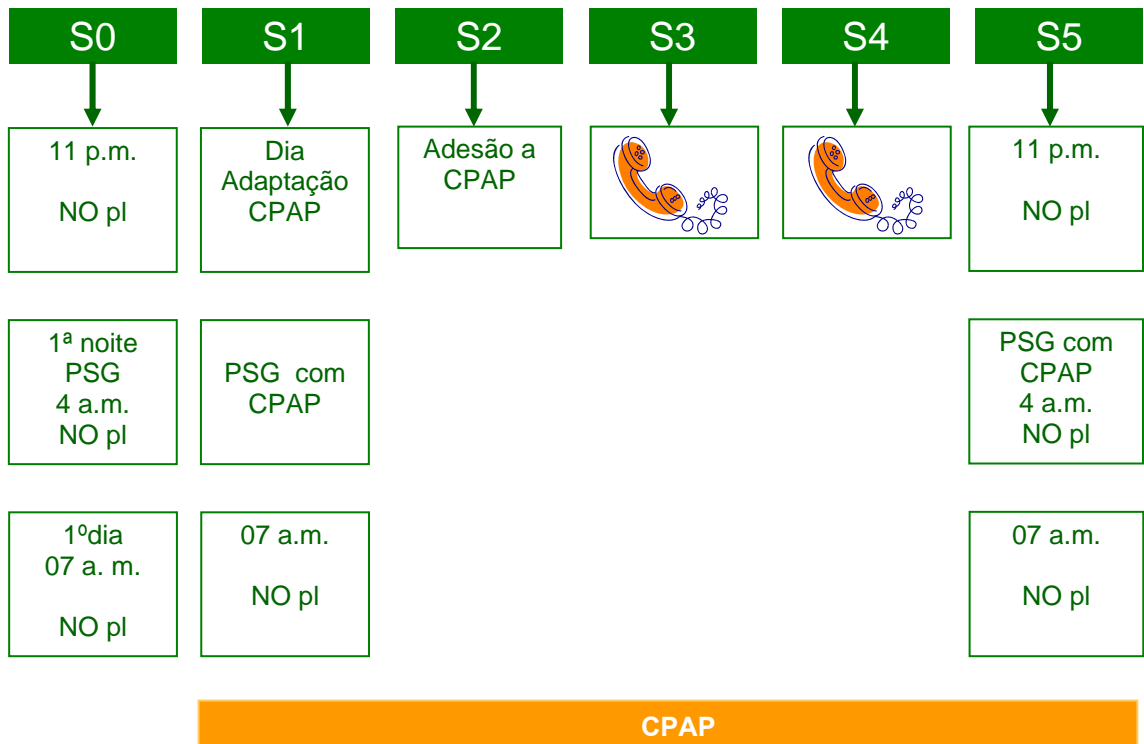
A *segunda visita (Visita 2)* ocorria uma semana após a primeira visita, sendo realizada a adaptação ao CPAP durante o período diurno por uma Técnica de Cardiopneumologia. Realizavam um estudo polissonográfico com CPAP e eram submetidos a uma colheita de sangue às 7 am para doseamento plasmático dos nitratos.

Os doentes levavam para o domicílio o CPAP durante um mês e eram informados da importância do seu cumprimento terapêutico.

Na *terceira visita (Visita 3)*, um mês após a segunda visita, os doentes realizavam um novo estudo polissonográfico com CPAP, sendo as colheitas sanguíneas semelhantes à primeira visita.

Nas visitas 1 e 2 eram ainda efectuadas colheitas de urina de 24 horas para o doseamento das catecolaminas urinárias.

Nos dias das visitas e nos dois dias anteriores, os doentes eram também instruídos a efectuar uma dieta com restrição de nitratos, sendo-lhe fornecida essa informação por escrito. Os doentes registavam ainda em folha própria os alimentos ingeridos nas várias refeições dos dias para um melhor conhecimento do cumprimento da dieta.



**Figura 9 - Desenho do estudo**

S0-S5 – Semanas do estudo

PSG – Estudo polissonográfico

NO pl – Nitratos plasmáticos

## 4. Métodos

### 4.1. Avaliação clínica e nutricional

Todos os doentes eram submetidos a um questionário de sintomas relacionados com a patologia do sono. A hipersonolência diurna era avaliada através da escala de *Epworth*.

Eram também analisadas as comorbilidades e as terapêuticas dos doentes.

A ausência de hábitos tabágicos activos foi confirmada através da medição do monóxido de carbono no ar expirado.

A avaliação nutricional foi efectuada em todos os doentes por uma Nutricionista da Consulta de Nutrição e Patologia do Sono do Centro Hospitalar Lisboa Norte-Hospital Pulido Valente e baseou-se na determinação dos seguintes parâmetros:

- Índice de massa corporal (IMC) definido pelo quociente entre o peso em kilogramas e o quadrado da altura em metros, sendo os valores da normalidade entre 18,5 a 24,9 Kg/m<sup>2</sup>, considerando-se excesso de peso valores entre 25 e 29,9 Kg/m<sup>2</sup> e obesidade valores de IMC superiores a 30 Kg/m<sup>2</sup> (Classe I: valores de IMC entre 30 e 34,9 Kg/m<sup>2</sup>; Classe II: valores de IMC entre 35 e 39,9 Kg/m<sup>2</sup>; Classe III: valores de IMC superiores a 40 Kg/m<sup>2</sup>).
- Perímetro do pescoço
- Percentagem de massa gorda
- Circunferência da cintura
- Razão cintura/anca

Todos os doentes foram sujeitos a duas avaliações nutricionais consecutivas efectuadas nas visitas 1 e 3.

#### **4.2. Estudo polissonográfico**

Os estudos polissonográficos efectuados nas três visitas foram realizados durante o período nocturno (Embla S7000, Embla; USA) (Figura 10) permitindo o registo das seguintes variáveis:

- 4 registos de electroencefalografia (EEG)
- registo bilateral de electro-oculografia (EOG)
- 3 registos de electromiografia (EMG) do mento e de ambos os tibiais anteriores
- registo de electrocardiografia

- registo de fluxo aéreo oro-nasal, através de transdutores de pressão
- registo dos movimentos torácicos e abdominais, através de pletismografia de indutância
- registo da posição corporal
- registo do ronco
- oximetria de pulso transcutânea.



**Figura 10** – Sistema Embla S7000, Embla, USA

A análise de todos os estudos polissonográficos foi realizada sempre pela mesma Técnica de Cardiopneumologia, para minimizar a variabilidade interobservador.

O estadiamento do sono foi efectuado manualmente de acordo com o método de Rechtschaffen e Kales<sup>340</sup>. Subsequentemente foram calculados o tempo de latência até ao início do sono, o tempo total de sono, a eficiência do sono (razão entre o tempo total de sono e o tempo total na cama) e a duração de cada estágio de sono (estádios N1, N2, N3 e REM), expressa sob a forma de percentagem do tempo total de sono. Os **despertares** e **microdespertares** foram definidos como mudanças abruptas na frequência do EEG, que pode incluir alfa, teta e/ou frequências superiores a 16 Hz (com excepção dos fusos). Os microdespertares (*arousals*) tinham uma duração entre 3 e 10 segundos e os

despertares (*awakes*) tinham uma duração até 15 segundos. A definição de despertar durante o sono REM requeria um aumento simultâneo no EMG submentoniano, com duração de pelo menos um segundo<sup>23</sup>.

A **apneia** foi definida como uma redução do fluxo aéreo oro-nasal superior a 90% com uma duração superior a 10 segundos e a **hipopneia** como uma diminuição  $\geq 30\%$  no fluxo aéreo oro-nasal, acompanhada de uma redução da saturação de oxigénio em pelo menos 4% do valor da vigília, por um período superior a 10 segundos.

As apneias obstrutivas foram definidas como ausência de fluxo aéreo oro-nasal, com manutenção dos movimentos toraco-abdominais. Pelo contrário, as apneias centrais correspondiam a apneias com ausência dos referidos movimentos. Consideraram-se apneias mistas, quando os movimentos toraco-abdominais estavam ausentes no início do evento e surgiam no final do mesmo.

Os despertares relacionados com o esforço respiratório, designados habitualmente por **RERAs** foram definidos quando se verificava uma sequência de deformações da onda de fluxo aéreo oro-nasal, com uma duração de pelo menos 10 segundos e que terminava num despertar<sup>23</sup>.

A identificação das apneias, hipopneias e RERAs foi manual, sendo a sua quantificação por hora de sono efectuada por processamento automático, correspondendo o seu valor ao Índice de Distúrbios Respiratórios (RDI).

Um estudo com um RDI  $\geq 5$  eventos respiratórios/hora era considerado positivo.

#### **4.3. Adaptação a CPAP e *follow-up***

Na segunda visita, era realizada a adaptação ao ventilador com ajuste automático de pressão (Autoset Spirit, Resmed, Austrália) (Figura 11) durante o período diurno por uma Técnica de Cardiopneumologia. Os doentes eram ainda submetidos a um programa

de educação e ensino relativamente à sua doença e à terapêutica, com vista à obtenção de uma melhor adaptação e adesão ao tratamento.



**Figura 11** – CPAP (Autoset Spirit, Resmed, Austrália)

Após uma semana de tratamento, era avaliada a adesão ao CPAP, através do registo fornecido pelo *software* do ventilador. Foram considerados aderentes ao CPAP os doentes que cumpriam a terapêutica por um período superior ou igual a 4,5 horas/noite<sup>74</sup>. Eram também analisados os seguintes parâmetros: pressão necessária para vencer o colapso da via aérea (P95%), fuga média e índice de apneia hipopneia residual, que corresponde ao número de eventos respiratórios que estão ainda presentes sob tratamento com CPAP. A monitorização da eficácia da terapêutica através do registo fornecido pelo *software* do ventilador é fundamental, uma vez que permite otimizar a parametrização do CPAP relativamente às pressões necessárias e corrigir fugas com o objectivo de atingir valores de índice de apneia hipopneia residuais normais. Por outro lado a análise destes dados por períodos de tempo alargados permite avaliar a variabilidade desses parâmetros ao longo do tempo, sendo portanto mais fidedigna do que avaliações diárias únicas.

Foram ainda pesquisados e corrigidos os possíveis efeitos secundários da ventilação.

No caso de surgirem marcas/zonas de pressão na face, procedia-se à substituição da máscara nasal por outro modelo, nomeadamente de gel ou *nasal prongs*. O aparecimento de secura da boca era colmatado através da utilização de apoio de queixo e/ou humidificador. Quando se verificava a presença de olho vermelho, era reforçado o ensino do ajuste da máscara e/ou personalização da mesma. A obstrução nasal era corrigida com corticoterapia nasal e/ou utilização de humidificador.

Durante o restante período de tratamento (três semanas), o doente era contactado telefonicamente, com uma periodicidade semanal, para um reforço da adesão terapêutica.

Após um mês com CPAP efectuado diariamente durante o período nocturno, eram novamente avaliados os mesmos parâmetros anteriormente referidos, nomeadamente a adesão, a P95%, a fuga média e o índice de apneia hipopneia residual.

#### **4.4. Avaliação da pressão arterial**

Todos os doentes foram submetidos a dois registos ambulatoriais da pressão arterial de 24 horas (Spacelab 90207; Spacelabs Medical; Redmond; WA; USA) efectuados antes da visita 2 e após a visita 3. As medições foram programadas para intervalos de 20 minutos durante o período diurno e de 30 minutos para o nocturno. O doente era informado da necessidade de manter o braço imóvel e relaxado ao longo do corpo durante as medições da pressão arterial. Era ainda fornecido ao doente um diário que incluía os seguintes registos: terapêutica, horário de deitar e acordar e episódios ocorridos durante a noite (levantar e/ou acordar) ou durante o dia que o doente considerasse importante a sua referência<sup>109</sup>.

Por razões éticas, o tratamento anti-hipertensor não foi suspenso nem previamente nem durante o estudo.

A análise dos registos foi efectuada por um Cardiologista da Consulta de Hipertensão Arterial do Centro Hospitalar Lisboa Norte-Hospital Pulido Valente.

A definição dos limites de pressão arterial normal para o registo ambulatório de 24 horas (Quadro 1) e a respectiva classificação da hipertensão arterial foram efectuadas de acordo com as últimas recomendações conjuntas da Sociedade Europeia da Hipertensão e da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>109</sup>.

Foi considerada a existência de hipertensão arterial refractária à terapêutica quando o doente estava sob tratamento com um número maior ou igual a 3 fármacos anti-hipertensores, sendo um deles um diurético<sup>341</sup>.

**Quadro 1** – Limites da pressão arterial (mmHg) para o registo ambulatório de 24 horas

	<b>PAS</b>	<b>PAD</b>
Média 24 horas	125-130	80
Diurna	130-135	85
Nocturna	120	70

**PAS** – Pressão arterial sistólica

**PAD** – Pressão arterial diastólica

Foi também avaliado o ritmo circadiano da pressão arterial, considerando-se *dippers* os indivíduos que apresentam uma redução  $\geq$  a 10% da pressão arterial sistólica, em relação ao valor diurno e *não-dippers* quando a redução é inferior a esse valor.

#### 4.5. Doseamento dos níveis plasmáticos de nitratos

Nas diversas fases do estudo, os doentes foram submetidos a colheita sanguínea através de uma veia do braço ou antebraço mediante a colocação de um catéter venoso. Nas visitas 1 e 3, as colheitas foram efectuadas às 11pm, 4am e 7am e na visita 2 apenas às 7am. Os indivíduos do grupo controlo foram sujeitos somente a uma colheita às 7am. As amostras eram processadas de imediato por uma Técnica de Análises Clínicas da FCML, de acordo com o seguinte protocolo:

- Colocação de 1mL de sangue em *ependorf* que continha EDTA e KCN, que estava em gelo a 0°C.
- Agitar manualmente.
- Centrifugação durante 3 minutos a 12000 g, 0°C.
- Recolha de 250µL de sobrenadante para um novo *ependorf* de 1,5 mL.
- Desproteíntização.

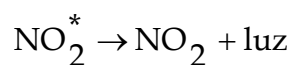
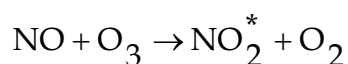
##### *Desproteíntização*

- Colocação no *ependorf* de 1.5mL de 500µL de etanol absoluto.
- Agitar manualmente.
- Repouso em gelo a 0° C durante 30 minutos.
- Centrifugação durante 5 minutos a 12000 g, 0°C.
- Remoção do sobrenadante e colocação em *ependorfs* de 1,5mL.
- Congelamento das amostras numa arca frigorífica a -80<sup>a</sup> C.

As amostras eram posteriormente enviadas em gelo seco para o Departamento de Fisiopatologia da FCML, onde era efectuado o doseamento dos nitratos no plasma,

através de um analisador de NO (280 NOA da Sievers Instruments) pelo método de quimioluminiscência.

O modelo 280 NOA da Sievers Instruments é um detector de elevada sensibilidade que permite a determinação de NO, baseado numa reacção de quimioluminiscência em fase gasosa entre o NO e o ozono (O<sub>3</sub>):



A emissão do ião nitrito excitado ocorre na região do vermelho e do infravermelho próximo do espectro electromagnético, e é detectado por um tubo fotomultiplicador (PMT) sensível no vermelho, arrefecido termoelectricamente e a luz produzida pela reacção de quimioluminiscência entre o NO e o O<sub>3</sub> é medida por este.

Para uma sensibilidade máxima, o PMT é arrefecido a uma temperatura inferior a -10°C, utilizando uma câmara termoeléctrica arrefecida. Para determinações de NO em amostras líquidas, o sinal do PMT é dado em mV.

Os compostos que contêm enxofre, também sofrem uma reacção de quimioluminiscência com o O<sub>3</sub>, mas emitem luz a comprimentos de onda mais baixos. Para minimizar as interferências destas espécies, encontra-se instalado entre a célula de reacção e o PMT, um filtro óptico que transmite apenas para comprimentos de onda na região do vermelho (> 600nm).

O NO e o O<sub>3</sub> são misturados num pequeno volume (≈ 20mL) na célula de reacção. Este pequeno volume permite realizar medições de baixas concentrações de NO a baixos fluxos e produz picos bem definidos para a análise de amostras líquidas. Para uma

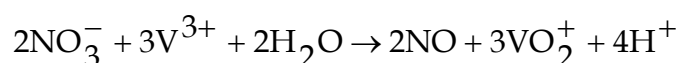
máxima sensibilidade, a célula de reacção deve funcionar a uma baixa pressão (< 15 Torr).

É necessária uma garrafa de oxigénio para gerar o ozono dentro da bomba de vácuo, em que esta serve para aspirar a amostra para dentro do NOA e para manter a célula de reacção a baixas pressões.

A redução de nitratos ocorre a 90°C sendo por este motivo necessário um banho termostaticado de água circulante e um circuito externo de água fria para o arrefecimento do condensador.

Para prevenir a entrada de líquidos na célula reaccional, encontra-se instalado um filtro de polipropileno (IFD) na saída do sistema. Um dos lados do filtro tem 2 orifícios: um orifício central para a entrada de gás e um orifício lateral que permite remover o líquido que permanece no filtro. O lado que contém os 2 orifícios comunica com a câmara reaccional. Esta câmara requer um gás inerte (hélio) para fazer borbulhar o meio reaccional (solução de cloreto de vanádio (III)) e para arrastar o NO da amostra para o interior da célula de reacção, resultando num pico de NO que é posteriormente detectado por uma reacção de quimioluminiscência (Figura 12).

Os nitratos são os produtos *major* da oxidação do NO em amostras de plasma. Para realizar medições de nitratos, utiliza-se uma solução de cloreto de vanádio (III) em ácido clorídrico 1M, para converter os nitratos em NO, através da seguinte reacção:

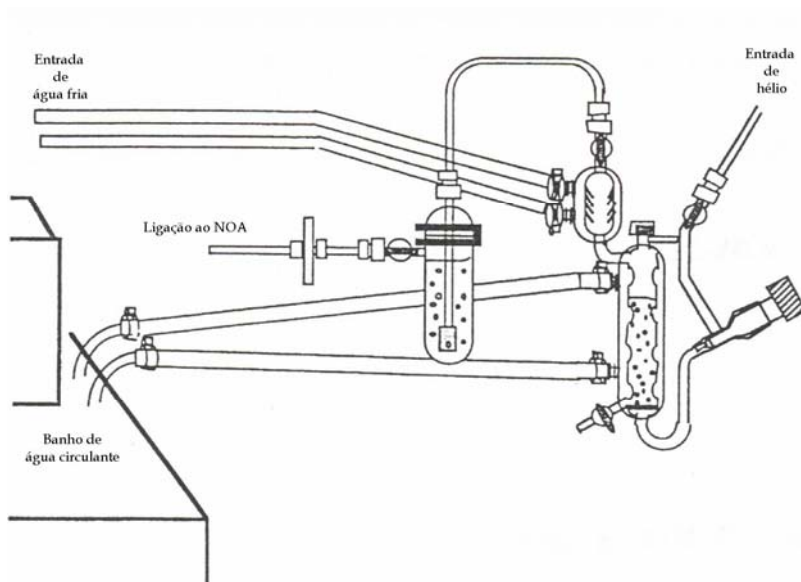


Para prevenir a destruição do NOA pelos vapores de ácido clorídrico, encontra-se instalado entre o NOA e a câmara de reacção um recipiente com hidróxido de sódio (NaOH) 1M que se encontra permanentemente a borbulhar.

O NOA encontra-se ligado a um computador, e este possui um *software* que permite realizar o registo e a integração dos picos e a determinação da concentração de NO nas amostras injectadas.

### ***Circuito externo para a injeção de amostras líquidas***

A câmara reaccional encontra-se ligada a um banho termostaticado (BLauda M3) com água circulante a 90°C, a um condensador e a um sistema de tubagem de entrada de hélio. A câmara reaccional também possui um sistema de drenagem e uma torneira que permite ajustar o fluxo de entrada de gás para o seu interior. Encontra-se também instalado, a partir de uma torneira, um sistema de água fria, que faz com que esta circule no condensador. O condensador está ligado à câmara reaccional e ao recipiente com NaOH 1M. Por fim, este recipiente com NaOH 1M está ligado a um filtro (IFD), e este está conectado à entrada do NOA. Este filtro previne a entrada de líquido para a célula de reacção, que se encontra localizada no interior do NOA.



**Figura 12** – Circuito externo ao NOA para a medição de nitratos (adaptado do manual da Sievers)

No interior da câmara reaccional foram colocados 5mL da solução de cloreto de vanádio (III) preparado em ácido clorídrico (HCl) 1M e, no recipiente que se encontra ligado ao condensador, foram colocados 15mL da solução de NaOH 1M para evitar a entrada de vapores de ácido clorídrico para o interior do NOA. Abriu-se o fluxo de hélio para o interior da câmara reaccional e este foi ajustado de modo a que o cloreto de vanádio no interior da câmara reaccional ficasse a borbulhar. Deixou-se o aparelho a estabilizar, até que se obtivesse um valor de linha de base de 10-20 mV. Após o período de estabilização, iniciou-se a injeção de 5 $\mu$ L das várias amostras (padrões de nitratos ou amostras de plasma) com a ajuda de uma seringa Hamilton.

#### ***Realização da curva de calibração***

Um dos primeiros passos para a análise de amostras líquidas no NOA é a realização de uma curva de calibração, para posterior cálculo da concentração do NO nas amostras de plasma de concentração desconhecida. Para a realização da curva de calibração foram injectados na câmara reaccional contendo cloreto de vanádio (III), 5 $\mu$ L de soluções padrão de nitratos de concentração conhecida, com a ajuda de uma seringa Hamilton: 0 $\mu$ M, 10nM, 100nM, 1 $\mu$ M, 10 $\mu$ M, 20 $\mu$ M, 50 $\mu$ M e 100 $\mu$ M. Os picos resultantes destas injeções foram integrados e por fim construiu-se um gráfico (curva de calibração) da área dos picos *versus* concentração de nitratos. Foi realizada diariamente uma curva de calibração, pois a sensibilidade do NOA é afectada pelas condições atmosféricas. Deste modo, podemos garantir que as concentrações de NO nas amostras de plasma eram reais.

### ***Quantificação de NO nas amostras de plasma***

Foram injectados 5µL de amostra de plasma na câmara reaccional que continha uma solução de cloreto de vanádio (III) em HCl 1M. Os picos resultantes destas injeções foram integrados e a concentração de NO nas amostras de plasma foi calculada a partir da curva de calibração anteriormente realizada.

As concentrações de nitratos foram calculadas tendo em conta o declive e a intersecção da curva de calibração, através da seguinte fórmula:

$$[\text{nitratos}] = \frac{\text{área do pico} - \text{intersecção}}{\text{declive da curva}}$$

### **4.6. Doseamento das catecolaminas urinárias**

Nas visitas 1 e 2 foram efectuadas colheitas de urina de 24 horas para o doseamento de catecolaminas urinárias (adrenalina, noradrenalina e ácido vanilmandélico).

Para a colheita de urina, os doentes eram instruídos a usarem um recipiente bem lavado, a rejeitarem a primeira urina da manhã do dia da recolha e a recolherem toda a urina emitida, incluindo a da manhã seguinte. Deveriam evitar situações de stress ou exercícios violentos no dia da colheita e nos quatro dias anteriores à colheita fazer uma dieta sem ingestão de bananas, baunilha e frutos secos.

No Laboratório de Sono da Unidade de Fisiopatologia Respiratória do Centro Hospitalar Lisboa Norte-HPV, a Técnica de Análises Clínicas efectuava a recolha e o processamento das amostras de urina de 24 horas trazidas pelos doentes. Após ser anotado o volume total da amostra, eram recolhidas duas amostras de urina com cerca

de 50 mL cada, sendo adicionado 1 mL de ácido clorídrico 25% a cada uma, para conservação dos componentes a analisar. As amostras eram congeladas a -80°C e eram posteriormente enviadas em gelo seco para o doseamento das catecolaminas urinárias. A quantificação das mesmas foi efectuada através do método de HPLC.

#### **4.7. Análise estatística**

Os resultados deste trabalho são apresentados em forma de média±desvio-padrão (variáveis numéricas) ou como percentagens (variáveis categóricas).

As comparações entre valores médios de grupos foram efectuadas utilizando o teste t-Student para amostras independentes. Para testar a hipótese de não existência de diferenças entre as medidas dos indivíduos nos vários momentos do estudo, dois a dois, (T0,T1 e T2) recorreu-se ao teste t-Student emparelhado.

A associação entre variáveis categóricas foi avaliada pelo teste do Qui-quadrado ou pelo teste Exacto de Fisher. Por outro lado a associação entre variáveis numéricas foi medida pelo coeficiente de correlação de Spearman.

Para todos os testes efectuados estabeleceu-se o nível de significância em 5%.

Todos os resultados estatísticos apresentados foram obtidos com o programa estatístico SPSS 17.0.

## CAPÍTULO III – RESULTADOS

### 1. Caracterização clínica e nutricional da população

De acordo com os critérios de inclusão, foram incluídos 67 doentes do sexo masculino com SAHOS, tendo 36 doentes SAHOS ligeira/moderada e 31 doentes SAHOS grave.

Foi também estudado um grupo controlo com 30 indivíduos saudáveis (Quadro 2).

Quadro 2 – Características clínicas dos doentes e do grupo controlo

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b> <b>Grupo A (n=36)</b>	<b>SAHOS grave</b> <b>Grupo B (n=31)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>	<b>Controlos</b> <b>Grupo C (n=30)</b>	<b>p<sup>2</sup></b>	<b>p<sup>3</sup></b>
<b>Idade (anos)</b>	48±10,4	51±6,3	NS	31±6,0	0,00	0,00
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29±3,8	35±5,1	0,00	25±2,2	0,00	0,00
<b>Não fumadores (nº)</b>	19	18	NS	28	0,01	0,01
<b>Ex-fumadores (nº)</b>	17	13	NS	2	0,01	0,01
<b>Score de Epworth</b>	11±6,2	12±6,3	NS	3±2,2	0,00	0,00
<b>HTA conhecida (nº)</b>	11	9	NS	0	0,01	0,01
<b>HTA diagnosticada por MAPA (nº)</b>	23	26	NS	NA	NA	NA

**P<sup>1</sup>** – Comparação entre o Grupo A (SAHOS ligeira/moderada) e o Grupo B (SAHOS grave); **p<sup>2</sup>** – Comparação entre o Grupo A (SAHOS ligeira/moderada) e o Grupo C (Controlos);

**p<sup>3</sup>** - Comparação entre o Grupo B (SAHOS grave) e o Grupo C (Controlos)

**IMC**-Índice de massa corporal; **HTA**-Hipertensão arterial; **NS**-Não significativo; **NA**- não aplicável

Relativamente à idade, o grupo controlo era mais jovem do que o grupo de doentes, não se verificando diferenças significativas entre os dois grupos de doentes.

Quanto ao estado nutricional da população estudada, os grupos avaliados apresentaram diferenças significativas entre eles, encontrando-se o valor médio do IMC dos doentes com SAHOS grave na faixa da obesidade e o dos doentes com SAHOS ligeira/moderada e do grupo controlo na área do excesso de peso.

Apesar da maioria dos doentes e dos indivíduos saudáveis ser não fumadora, 17 doentes com SAHOS ligeira/moderada e 13 dos doentes com SAHOS grave eram ex-fumadores, com valores de monóxido de carbono no ar expirado inferiores a 4 ppm. Os doentes não fumadores apresentavam níveis entre 0 e 1 ppm.

Os 2 grupos de doentes não diferiam quanto ao grau de sonolência, avaliada pela escala de *Epworth*, apresentando contudo *scores* significativamente mais elevados do que o grupo controlo, constituído por indivíduos não sonolentos com um *score* médio de *Epworth* de 3.

Cerca de 30% dos doentes (n=20) referia ter HTA diagnosticada anteriormente, onze dos quais com SAHOS ligeira/moderada e nove com SAHOS grave, fazendo regularmente terapêutica anti-hipertensora, que incluía: antagonistas dos canais de cálcio, antagonistas dos receptores de angiotensina e diuréticos tiazídicos. Sete doentes (23%) com SAHOS grave apresentavam critérios para hipertensão refractária à terapêutica, estando medicados com mais de 3 fármacos, incluindo um diurético. Após realização do MAPA, constatou-se a existência de um maior número de diagnósticos de HTA, relativamente ao referido como sendo do conhecimento prévio do doente. No entanto, a distribuição destes novos diagnósticos de HTA repartiram-se de forma semelhante nos doentes com SAHOS ligeira/moderada e grave (23 *versus* 26 doentes).

A avaliação nutricional foi baseada na determinação do IMC, o que permitiu discriminar a população estudada em subgrupos: com peso normal, com excesso de peso e com os três graus de obesidade (Quadro 3).

Após um mês de terapêutica com CPAP, não se verificaram alterações no IMC de ambos os grupos de doentes.

**Quadro 3** – Classificação nutricional dos doentes e do grupo controlo

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b>  <b>Grupo A (n=36)</b>  <b>IMC médio: 29±3,8 Kg/m<sup>2</sup></b>	<b>SAHOS grave</b>  <b>Grupo B (n=31)</b>  <b>IMC médio: 35±5,1 Kg/m<sup>2</sup></b>	<b>Controlos</b>  <b>Grupo C (n=30)</b>  <b>IMC médio: 25±2,2 Kg/m<sup>2</sup></b>
<b>Peso normal</b>	3	0	16
<b>Excesso de peso</b>	17	6	14
<b>Obesidade grau I</b>	13	9	0
<b>Obesidade grau II</b>	3	10	0
<b>Obesidade grau III</b>	0	6	0

IMC-Índice de massa corporal

## 2. Avaliação polissonográfica

Conforme se pode verificar no quadro 4 no que diz respeito à latência ao sono, esta foi normal, sendo semelhante nos dois grupos de doentes e nos controlos. Relativamente aos estádios de sono, os doentes com SAHOS ligeira/moderada e os indivíduos saudáveis apresentaram idêntica quantidade de sono superficial, comparativamente ao grupo de doentes com SAHOS grave, que teve uma maior percentagem deste tipo de sono. Quer os doentes quer os voluntários saudáveis tiveram menor proporção de sono profundo e de sono REM relativamente ao que é considerado normal, sendo as diferenças estatisticamente significativas para ambos os grupos de doentes e entre o grupo com SAHOS grave e o grupo controlo. Os indivíduos saudáveis apresentaram uma eficiência do sono normal. Quer os doentes com SAHOS ligeira/moderada quer os

doentes com SAHOS grave tiveram uma menor eficiência do sono do que o grupo controle, no entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Como era de esperar, os doentes com SAHOS grave, para além de apresentarem um valor de RDI superior a 30 eventos respiratórios/hora, apresentaram também uma maior dessaturação nocturna e um maior número de despertares.

**Quadro 4** – Características polissonográficas dos doentes e do grupo controle

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b>  <b>Grupo A (n=36)</b>	<b>SAHOS grave</b>  <b>Grupo B (n=31)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>	<b>Controlos</b>  <b>Grupo C (n=30)</b>	<b>p<sup>2</sup></b>	<b>p<sup>3</sup></b>
<b>Latência ao sono (%)</b>	13,0±12,9	17,4±12,2	NS	12,8±9,7	NS	NS
<b>NREM 1+2 (%)</b>	63,2±13,7	75,3±17,7	0,003	62,7±12,6	NS	0,002
<b>NREM 3 (%)</b>	22,6±8,7	14,6±11,8	0,002	24,2±7,8	NS	0,000
<b>REM (%)</b>	14,1±6,9	10,1±4,8	0,007	13,4±5,7	NS	0,01
<b>Eficiência do sono (%)</b>	81,4±11,6	78,8±12,0	NS	85,6±7,7	NS	0,01
<b>Índice de despertares/ microdespertares (nº/h)</b>	23±8,1	53±18,0	0,00	9±4,4	0,00	0,00
<b>RDI (nº/h)</b>	16±6,8	66±24,2	0,00	2±1,4	0,00	0,00
<b>ODI (nº/h)</b>	10±9,5	52±20,5	0,00	0±0,1	0,01	0,00
<b>% tempo de sono com SatO<sub>2</sub>&lt;90%</b>	1,0±3,2	27±26,6	0,00	0±0,2	0,01	0,00
<b>SatO<sub>2</sub> média (%)</b>	95±1,3	91±4,8	0,00	96±0,8	0,00	0,00
<b>SatO<sub>2</sub> mínima (%)</b>	86±4,8	71±9,9	0,00	93±2,0	0,00	0,00

**p<sup>1</sup>** – Comparação entre o Grupo A (SAHOS ligeira/moderada) e o Grupo B (SAHOS grave);

**p<sup>2</sup>** – Comparação entre o Grupo A (SAHOS ligeira/moderada) e o Grupo C (Controlos);

**p<sup>3</sup>** - Comparação entre o Grupo B (SAHOS grave) e o Grupo C (Controlos)

**RDI**-Índice de distúrbios respiratórios; **ODI**-Índice de dessaturação de oxigénio; **NS**-Não significativo

Na terceira polissonografia realizada após um mês com CPAP, efectuado diariamente durante o período nocturno, não se verificam diferenças nos parâmetros avaliados nos 2 grupos de doentes (Quadro 5).

**Quadro 5** – Características polissonográficas dos doentes após um mês de terapêutica com CPAP

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b>	<b>SAHOS grave</b>	<b>Comparação entre grupos</b>
	<b>Grupo A (n=36)</b>	<b>Grupo B (n=31)</b>	<b>p</b>
<b>Latência ao sono (%)</b>	13,9±14,4	16,5±12,4	NS
<b>NREM 1+2 (%)</b>	57,9±11,5	58,2±12,3	NS
<b>NREM 3 (%)</b>	25,2±8,7	24,7±7,6	NS
<b>REM (%)</b>	16,9±5,6	17,1±4,8	NS
<b>Eficiência do sono (%)</b>	81,6±12,8	78,5±105	NS
<b>Índice de despertares/ microdespertares (nº/h)</b>	16±9,2	14±7,0	NS
<b>RDI (nº/h)</b>	3±2,5	4±2,3	NS
<b>% tempo de sono com SatO<sub>2</sub>&lt;90%</b>	0±0,2	0±0,1	NS

**RDI**–Índice de distúrbios respiratórios; **ODI**–Índice de dessaturação de oxigénio; **NS**–Não significativo

### 3. Avaliação da pressão arterial

No quadro 6 encontra-se caracterizado o tipo de HTA presente nos 2 grupos de doentes, verificando-se que a HTA sistó-diastólica e a diurna e nocturna é a preponderante, quer nos doentes com SAHOS ligeira/moderada, quer nos doentes com SAHOS grave.

Quanto à gravidade, prevalece a HTA ligeira nos doentes com SAHOS ligeira/moderada e a HTA moderada nos doentes com SAHOS grave.

**Quadro 6** – Caracterização do tipo de HTA, baseada no MAPA, nos doentes

	<b>SAHOS ligeira/moderada  Grupo A (n=36)</b>	<b>SAHOS grave  Grupo B (n=31)</b>
<b>HTA sistólica</b>	6	5
<b>HTA diastólica</b>	5	0
<b>HTA sisto-diastólica</b>	12	21
<b>HTA diurna</b>	1	1
<b>HTA nocturna</b>	9	6
<b>HTA diurna e nocturna</b>	13	19
<b>HTA ligeira</b>	13	4
<b>HTA moderada</b>	7	14
<b>HTA grave</b>	3	8

HTA-Hipertensão arterial

Relativamente à avaliação da pressão arterial, verificaram-se diferenças significativas entre os 2 grupos de doentes, apresentando os doentes com SAHOS grave valores de pressão arterial mais elevados do que os doentes com SAHOS ligeira/moderada, nomeadamente no que diz respeito aos valores de pressão arterial média, sistólica média de 24 horas, diurna e nocturna e diastólica média de 24 horas, diurna e nocturna (Quadro 7).

**Quadro 7 – Avaliação da pressão arterial basal por MAPA nos doentes**

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b>	<b>SAHOS grave</b>	<b>Comparação entre grupos</b>
	<b>Grupo A (n=36)</b>	<b>Grupo B (n=31)</b>	<b>p</b>
<b>PA média</b>	91±6,8	97±8,1	0,004
<b>PA sistólica média</b>	122±7,3	130±10,9	0,001
<b>PA sistólica diurna</b>	127±8,3	134±10,9	0,004
<b>PA sistólica nocturna</b>	114±7,9	125±14,2	0,001
<b>PA diastólica média</b>	77±5,9	81±6,3	0,005
<b>PA diastólica diurna</b>	81±6,2	85±5,8	0,022
<b>PA diastólica nocturna</b>	70±7,6	76±9,3	0,012

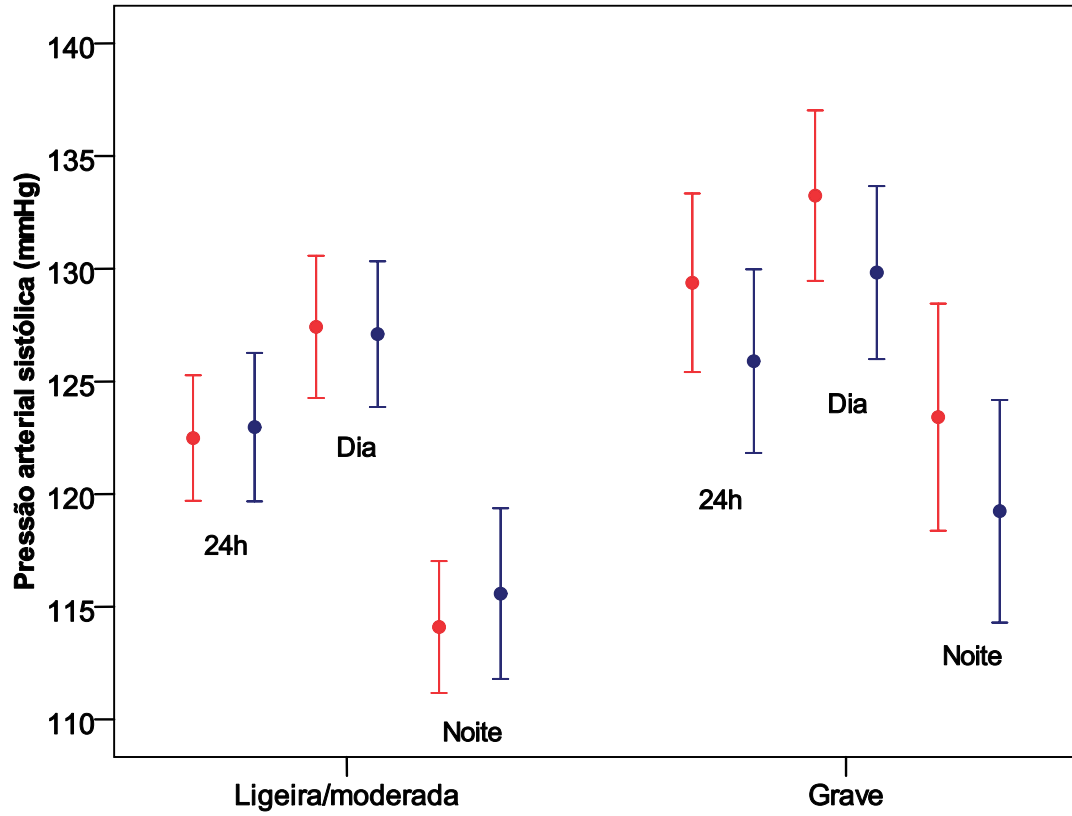
PA-Pressão arterial (mmHg)

Após terapêutica com CPAP, verificou-se uma redução significativa dos valores tensionais apenas nos doentes com SAHOS grave, para a pressão média (-2,32±5,0; p=0,005), para a sistólica média de 24 horas (-4,0±7,9mmHg; p=0,009), para a pressão sistólica diurna (-4,3±8,8mmHg; p=0,01), para a pressão sistólica nocturna (-5,1±9,0mmHg; p=0,005), para a pressão diastólica média de 24 horas (-2,7±5,8mmHg; p=0,016), para a pressão diastólica diurna (-3,2±6,3mmHg; p=0,009) e para a pressão diastólica nocturna (-2,5±7,0mmHg; p=0,04) (Quadro 8). Após tratamento com CPAP os doentes com SAHOS grave ficaram com valores de pressão arterial semelhantes aos dos doentes com SAHOS ligeira/moderada, relativamente a todos os parâmetros avaliados no MAPA (Figuras 13 e 14).

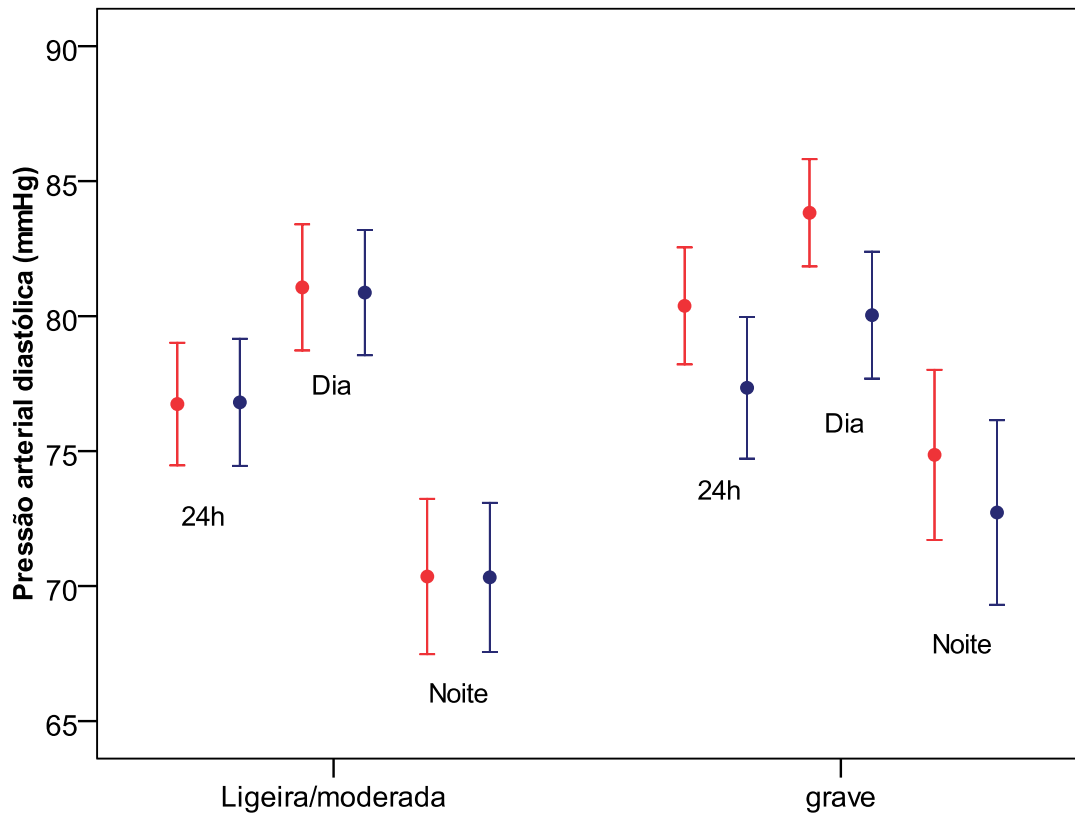
**Quadro 8** - Avaliação da pressão arterial após terapêutica com CPAP nos doentes

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b>	<b>SAHOS grave</b>	<b>Comparação entre grupos</b>
	<b>Grupo A (n=36)</b>	<b>Grupo B (n=31)</b>	<b>P</b>
<b>PA média</b>	92±6,9	92±9,0	NS
<b>PA sistólica média</b>	123±8,9	126±10,7	NS
<b>PA sistólica diurna</b>	127±8,8	130±10,1	NS
<b>PA sistólica nocturna</b>	116±10,3	119±12,9	NS
<b>PA diastólica média</b>	77±6,4	77±6,9	NS
<b>PA diastólica diurna</b>	81±6,3	80±6,2	NS
<b>PA diastólica nocturna</b>	70±7,5	73±8,9	NS

PA-Pressão arterial (mmHg); NS-Não significativo



**Figura 13** – Valores médios de pressão sistólica média de 24 horas, diurna e nocturna antes e após terapêutica com CPAP nos doentes com SAHOS ligeira/moderada e grave.  
 --- Antes do CPAP; --- Após o CPAP



**Figura 14** – Valores médios de pressão diastólica média de 24 horas, diurna e nocturna antes e após terapêutica com CPAP nos doentes com SAHOS ligeira/moderada e grave.  
 --- Antes do CPAP; --- Após o CPAP

Quanto ao ritmo circadiano da pressão arterial, constatou-se que apesar de haver um maior número de doentes não *dippers* no grupo de SAHOS grave (55%) do que no grupo de doentes com SAHOS ligeira/moderada (39%), esta diferença não foi estatisticamente significativa. Após terapêutica com CPAP, não se verificou uma diminuição significativa no número de doentes com padrão não *dipper* nos 2 grupos estudados (Quadro 9).

Quadro 9 – Distribuição do padrão não *dipper* nos doentes

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b> <b>Grupo A</b> <b>(n=36)</b>	<b>SAHOS grave</b> <b>Grupo B</b> <b>(n=31)</b>
<b>Basal (nº/%)</b>	14 / 39%	17 / 55%
<b>Pós-APAP (nº/%)</b>	12 / 33%	16 / 52%

Verificou-se uma correlação positiva entre os valores de pressão arterial avaliados pelo MAPA e o RDI, o ODI, a percentagem de tempo de sono com saturação de oxigénio inferior a 90% e o índice de despertares e microdespertares. Constatou-se também a presença de uma correlação negativa entre os níveis de pressão arterial e os valores de saturação de oxigénio média e mínima (Quadro 10).

**Quadro 10** – Correlações entre a pressão arterial e outros parâmetros

	Valor	RDI	ODI	Tempo com SatO <sub>2</sub> <90	IDM	SatO <sub>2</sub> média	SatO <sub>2</sub> mínima
<b>PA média</b>	R	0,91	0,466	0,458	0,402	-0,449	-0,371
	P	0,001	0,000	0,000	0,001	0,000	0,002
<b>PA sistólica média</b>	R	0,379	0,457	0,470	0,437	-0,485	-0,467
	P	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>PA sistólica diurna</b>	R	0,298	0,346	0,312	0,366	-0,327	-0,323
	P	0,016	0,005	0,011	0,003	0,008	0,009
<b>PA sistólica nocturna</b>	R	0,443	0,536	0,595	0,493	-0,608	-0,579
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>PA diastólica média</b>	R	0,358	0,418	0,421	0,340	-0,427	-0,376
	P	0,003	0,001	0,000	0,006	0,000	0,002
<b>PA diastólica diurna</b>	R	0,279	0,305	0,233	0,281	-0,233	-0,195
	P	0,025	0,014	0,061	0,024	0,062	NS
<b>PA diastólica nocturna</b>	R	0,378	0,452	0,507	0,381	-0,529	-0,465
	P	0,002	0,000	0,000	0,002	0,000	0,000

PA-Pressão arterial; RDI-Índice de distúrbios respiratórios; ODI-Índice de dessaturação de oxigénio; IDM-Índice de despertares/microdespertares; SatO<sub>2</sub>-Saturação de oxigénio

#### 4. Adaptação ao CPAP

Os doentes dos 2 grupos foram submetidos a terapêutica com CPAP durante o período de um mês, sendo avaliados também ao fim de uma semana de tratamento, estando assinalados no quadro 11 os parâmetros avaliados através do registo de *software* do CPAP.

**Quadro 11** – Registo de monitorização do CPAP nos doentes após uma semana de terapêutica

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b>	<b>SAHOS grave</b>	<b>Comparação entre grupos</b>
	<b>Grupo A (n=36)</b>	<b>Grupo B (n=31)</b>	<b>P</b>
<b>Adesão (horas/noite)</b>	6,5±1,4	6,8±1,1	NS
<b>Pressão P95% (cmH<sub>2</sub>O)</b>	9,8±1,8	11,9±1,5	0,000
<b>Fuga (L/seg)</b>	0,19±0,2	0,19±0,2	NS
<b>IAH residual (nº/hora)</b>	4,9±2,8	6,7±3,8	0,035

IAH-Índice de apneia hipopneia; NS-Não significativo

Após uma semana de terapêutica com CPAP, não se verificaram diferenças na adesão entre os doentes, tendo tido ambos os grupos estudados uma boa adesão. Relativamente aos valores de pressão necessários para vencer o colapso da via aérea, estes foram significativamente mais elevados no grupo de doentes com SAHOS grave. A fuga detectada foi reduzida e semelhante nos 2 grupos avaliados. Quanto ao IAH residual, os doentes com SAHOS ligeira/moderada apresentaram um valor médio mais baixo do que os doentes com SAHOS grave.

Após um mês de terapêutica com CPAP, a adesão manteve-se semelhante nos 2 grupos de doentes. As diferenças nos valores de pressão de CPAP mantiveram-se e o IAH residual foi semelhante em ambos os doentes com SAHOS ligeira/moderada e grave (Quadro 12).

De referir, que após o tratamento com CPAP se verificou o desaparecimento da sonolência diurna, com conseqüente normalização da escala de *Epworth* (scores: 3,1±2,5 para SAHOS ligeira/moderada e 4,2±3,2 para SAHOS grave; NS).

Quadro 12 - Registo do CPAP nos doentes após um mês de terapêutica

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b>	<b>SAHOS grave</b>	<b>Comparação entre grupos</b>
	<b>Grupo A (n=36)</b>	<b>Grupo B (n=31)</b>	<b>P</b>
<b>Adesão (horas/noite)</b>	6,3±1,3	6,6±0,9	NS
<b>Pressão P95% (cmH<sub>2</sub>O)</b>	10±1,7	12±1,6	0,000
<b>Fuga (L/seg)</b>	0,19±0,1	0,24±0,2	NS
<b>IAH residual (nº/hora)</b>	5,1±5,4	5,9±3,2	NS

IAH-Índice de apneia hipopneia; NS-Não significativo

Os efeitos secundários ao CPAP foram semelhantes nos 2 grupos de doentes e incluíram as marcas na face, a obstrução nasal e a secura da boca. Estes efeitos distribuíram-se igualmente por ambos os grupos de doentes, tendo as marcas na face sido o sintoma mais frequente, presente em 42% dos doentes. Houve necessidade de utilização de humidificador em 19 doentes, não tendo sido diferente essa necessidade nos 2 grupos de doentes (Quadro 13).

Quadro 13 – Adaptação ao CPAP nos doentes

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b>  <b>Grupo A (n=36)</b>	<b>SAHOS Grave</b>  <b>Grupo B (n=31)</b>	<b>Comparação entre grupos</b>  <b>P</b>
<b>Efeitos 2<sup>ários</sup></b>	26	21	NS
<b>Humidificador</b>	11	8	NS

NS-Não significativo

### 5. Nitratos plasmáticos

Apesar dos valores dos nitratos plasmáticos basais avaliados às 11pm, 4am e 7am serem semelhantes nos 2 grupos de doentes, verificou-se uma diminuição significativa dos níveis de nitratos ao longo da noite quer nos doentes com SAHOS ligeira/moderada, quer nos doentes com SAHOS grave. No entanto, quando se analisa a percentagem de decréscimo relativamente ao valor basal (razão entre o diferencial dos nitratos ao longo da noite e o valor basal antes de deitar), esta difere nos 2 grupos de doentes, sendo significativamente superior nos doentes com SAHOS grave (Quadro 14 e Figura 15).

Constatou-se uma correlação positiva entre os valores basais dos nitratos ao longo da noite (11 pm, 4am e 7 am) e o índice de massa corporal. No entanto, a correlação já não se verificou para a percentagem de decréscimo dos nitratos relativamente ao valor basal (Quadro 15).

**Quadro 14** – Nitratos basais nos doentes e no grupo controlo

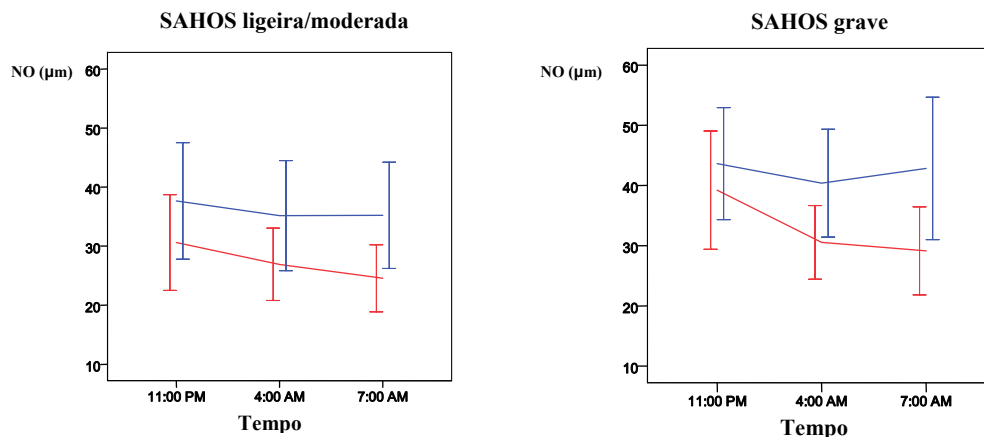
	<b>SAHOS ligeira/moderada</b>  <b>Grupo A (n=36)</b>	<b>SAHOS grave</b>  <b>Grupo B (n=31)</b>	<b>Controlos</b>  <b>Grupo C (n=30)</b>	<b>Comparação entre grupos</b>  <b>P</b>
<b>NO 11pm</b>	34,3±21,8	34,5±21,9	NA	NS
<b>NO 4am</b>	29,4±15,4	27,2±14,4	NA	NS
<b>NO 7am</b>	26,4±14,1	24,3±16,8	23,6±12,3	NS
<b>ΔNO (%)</b>	16,5±18,5	27,6±20,1	NA	0,039

NO–nitratos plasmáticos (μm); ΔNO–NO11pm-NO7am/No11pm; NA–não aplicável; NS–Não significativo

**Quadro 15** – Correlação entre os valores de nitratos basais e o IMC

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>NO 11pm</b>	0,348	0,016
<b>NO 4am</b>	0,369	0,010
<b>NO 7am</b>	0,344	0,015
<b>ΔNO (%)</b>	0,100	0,506

NO – nitratos plasmáticos (μm); ΔNO – NO11pm-NO7am/No11pm; IMC- índice de massa corporal



**Figura 15** - Valores médios de nitratos ao longo da noite antes e após terapêutica com CPAP nos doentes com SAHOS ligeira/moderada e grave  
 NO – Nitratos Plasmáticos  
 --- Antes do CPAP; --- Após o CPAP

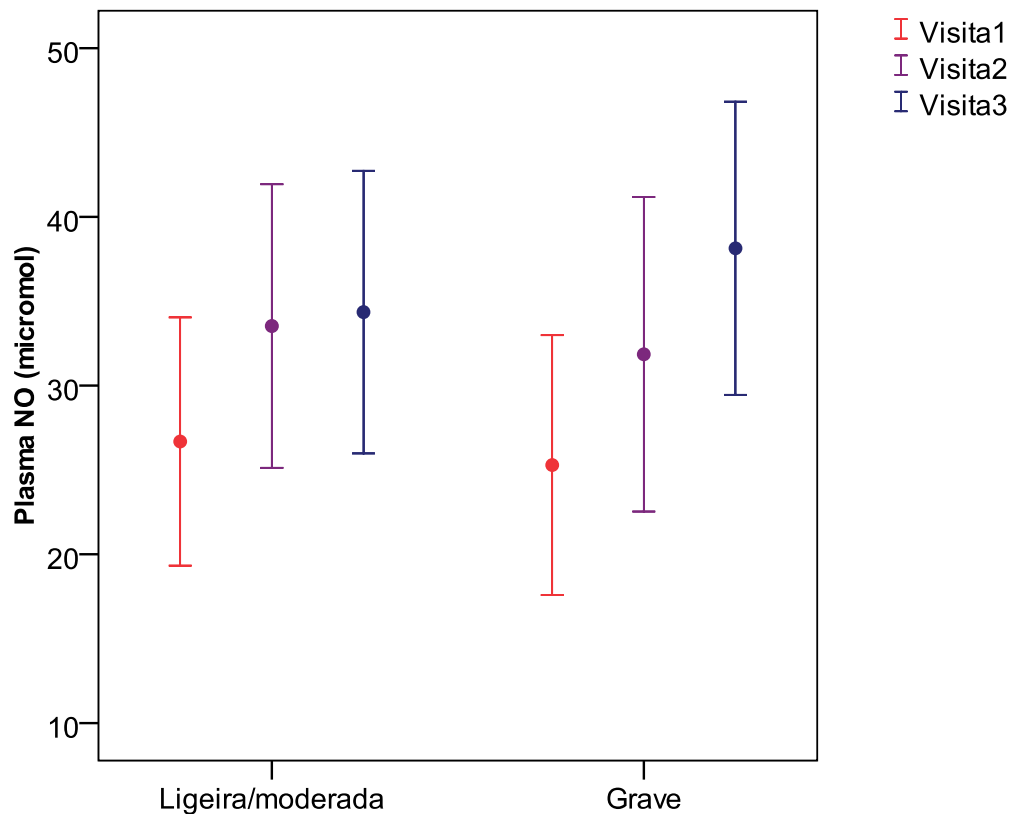
Após terapêutica com CPAP, verificou-se um aumento significativo dos valores de nitratos plasmáticos apenas nos doentes com SAHOS grave, mantendo-se os níveis de nitratos elevados ao longo da noite, já não existindo o decréscimo desses valores ao longo da mesma (Quadro 16 e Figura 15).

**Quadro 16** – Nitratos nos doentes após terapêutica com CPAP

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b>	<b>SAHOS grave</b>	<b>Comparação entre grupos</b>
	<b>Grupo A (n=36)</b>	<b>Grupo B (n=31)</b>	<b>P</b>
<b>NO 7am*</b>	30,5±16,7	34,2±18,9	NS
<b>NO 11pm**</b>	41,3±22,2	41,4±19,8	NS
<b>NO 4am**</b>	37,7±21,1	37,4±17,9	NS
<b>NO 7am**</b>	36,6±19,5	35,2±16,7	NS
<b>ΔNO (%)**</b>	9,3±16,3	0,79±52,2	0,01

**NO**—nitratos plasmáticos ( $\mu\text{m}$ ); **ΔNO** – NO11pm-NO7am/No11pm \* - Após 1 semana de terapêutica com CPAP; \*\* - Após 1 mês de terapêutica com CPAP; **NS**-Não significativo

No que diz respeito, aos valores dos nitratos avaliados após acordar, verificou-se um aumento progressivo dos mesmos ao longo das três visitas, no entanto só atingindo significado estatístico entre a visita 1 (basal) e a visita 3 (após um mês de terapêutica com CPAP) nos doentes com SAHOS grave (Figura 16).



**Figura 16** – Valores de nitratos avaliados às 7am nas 3 visitas nos doentes com SAHOS ligeiro/moderado e grave

## 6. Catecolaminas urinárias

Apesar das catecolaminas urinárias basais terem valores superiores nos doentes com SAHOS grave relativamente aos doentes com SAHOS ligeira/moderada, a diferença foi estatisticamente significativa apenas para a noradrenalina. Quanto ao grupo controlo, também só os valores da noradrenalina é que diferem dos valores dos doentes (Quadro 17).

**Quadro 17** – Catecolaminas urinárias basais nos doentes e no grupo controlo

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b>  <b>Grupo A (n=36)</b>	<b>SAHOS grave</b>  <b>Grupo B (n=31)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>	<b>Controlos</b>  <b>Grupo C (n=30)</b>	<b>p<sup>2</sup></b>	<b>p<sup>3</sup></b>
<b>NA (µg/24h)</b>	48,5±19,9	73,9±30,1	0,000	27,5±8,2	0,000	0,000
<b>A (µg/24h)</b>	6,9±4,5	7,5±5,3	NS	5,2±3,4	NS	NS
<b>VMA (µg/24h)</b>	2,8±1,2	3,5±1,4	NS	3,3±0,9	NS	NS

**p<sup>1</sup>** – Comparação entre o Grupo A (SAHOS ligeira/moderada) e o Grupo B (SAHOS grave); **p<sup>2</sup>** – Comparação entre o Grupo A (SAHOS ligeira/moderada) e o Grupo C (Controlos); **p<sup>3</sup>** - Comparação entre o Grupo B (SAHOS grave) e o Grupo C (Controlos)

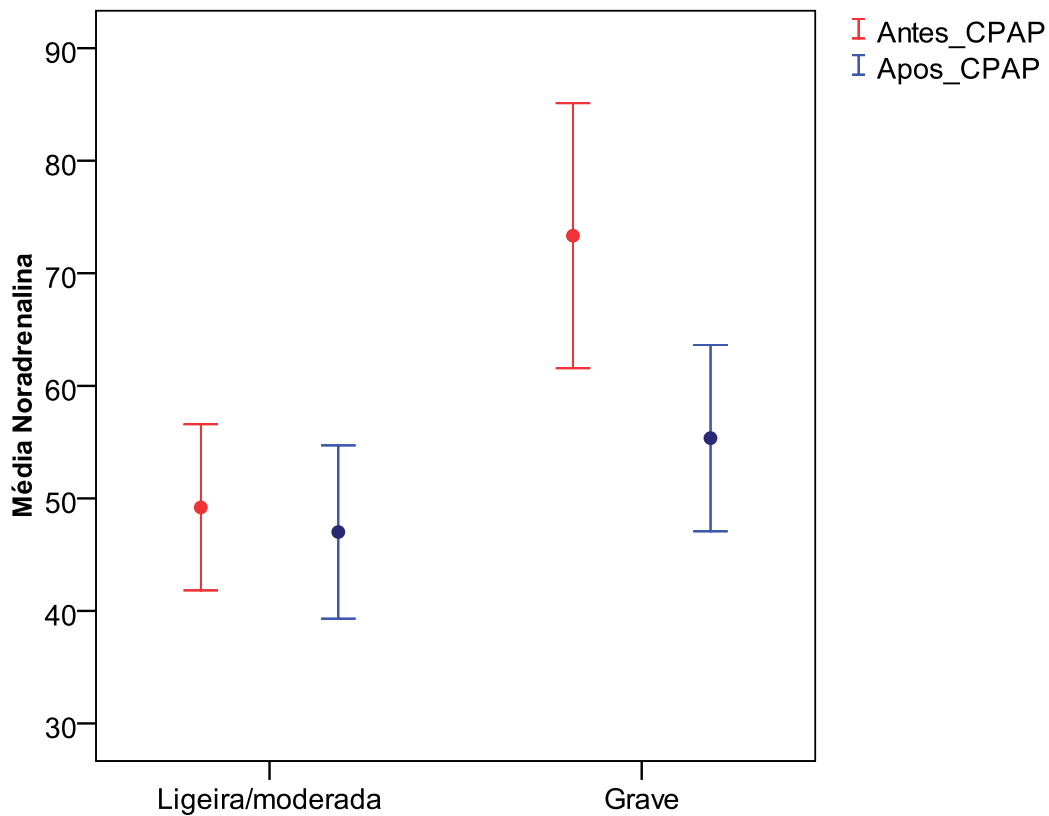
**NA** – Noradrenalina; **A** – Adrenalina; **VMA** – Ácido vanilmandélico; **NS**-Não significativo

Após um mês de terapêutica com CPAP, apenas se verificou uma redução significativa nos valores da noradrenalina nos doentes com SAHOS grave, mantendo ainda valores significativamente superiores relativamente aos indivíduos saudáveis (55,4±21,8 versus 27,5±8,2 µg/24h) (Quadro 18 e Figura 17).

**Quadro 18** – Noradrenalina urinária nos doentes

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b>  <b>Grupo A (n=36)</b>	<b>SAHOS grave</b>  <b>Grupo B (n=31)</b>	<b>Comparação entre grupos</b>  <b>P</b>
<b>Basal (µg/24h)</b>	48,5±19,9	73,9±30,1	0,000
<b>1 mês após CPAP (µg/24h)</b>	47,0±21,3	55,4±21,8	NS

NS-Não significativo



**Figura 17** - Valores médios de noradrenalina antes e após terapêutica com CPAP nos doentes com SAHOS ligeira/moderada e grave.

Verificou-se uma correlação positiva entre os valores basais de noradrenalina e o IMC, RDI, ODI, a percentagem de tempo de sono com saturação de oxigénio inferior a 90%, o índice de despertares e microdespertares e os valores de pressão sistólica média, diurna e nocturna. Constatou-se também a presença de uma correlação negativa entre os níveis de noradrenalina e os valores de saturação de oxigénio média e mínima (Quadro 19).

**Quadro 19** – Correlação entre os valores de noradrenalina e outros parâmetros

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>IMC</b>	0,452	0,000
<b>RDI</b>	0,627	0,000
<b>ODI</b>	0,330	0,006
<b>% tempo c/ satO<sub>2</sub>&lt;90%</b>	0,444	0,000
<b>Pressão sistólica média</b>	0,288	0,02
<b>Pressão sistólica diurna</b>	0,252	0,04
<b>Pressão sistólica nocturna</b>	0,282	0,023
<b>SatO<sub>2</sub> média</b>	-0,465	0,000
<b>SatO<sub>2</sub> mínima</b>	-0,553	0,000
<b>Índice de despertares/ microdespertares (nº/h)</b>	0, 594	0,000

**RDI**–Índice de distúrbios respiratórios; **ODI**–Índice de dessaturação de oxigénio; **SatO<sub>2</sub>**–Saturação de oxigénio

Os valores das várias catecolaminas urinárias avaliadas após um mês de tratamento com CPAP não diferiram entre os 2 grupos de doentes (Quadro 20).

**Quadro 20** – Catecolaminas urinárias nos doentes após um mês de terapêutica com CPAP

	<b>SAHOS ligeira/moderada</b>	<b>SAHOS grave</b>	<b>Comparação entre grupos</b>
	<b>Grupo A (n=36)</b>	<b>Grupo B (n=31)</b>	<b>p</b>
<b>NA (µg/24h)</b>	47,0±21,3	55,4±21,8	NS
<b>A (µg/24h)</b>	5,2±3,3	6,1±3,1	NS
<b>VMA (µg/24h)</b>	2,0±1,2	3,0±1,6	NS

**NA** – Noradrenalina; **A** – Adrenalina; **VMA** – Ácido vanilmandélico; **NS**–Não significativo

## **CAPÍTULO IV - DISCUSSÃO**

Este estudo demonstrou que antes da terapêutica com CPAP, ocorreu uma redução significativa dos níveis de nitratos ao longo da noite não só nos doentes com SAHOS grave mas também nos doentes com SAHOS ligeira/moderada sendo, no entanto, a percentagem de decréscimo dos nitratos durante a noite superior nos doentes com SAHOS grave. Um mês de terapêutica com CPAP leva a um aumento significativo dos valores de nitratos plasmáticos apenas nos doentes com SAHOS grave, mantendo-se os níveis de nitratos elevados ao longo da noite, já não existindo o decréscimo desses valores ao longo da mesma.

Este estudo mostrou ainda que os doentes com SAHOS grave apresentaram valores de noradrenalina urinária superiores aos doentes com SAHOS ligeira/moderada e que após tratamento com CPAP durante um mês, apenas os doentes com SAHOS grave reduziram os seus níveis de noradrenalina.

No que diz respeito à pressão arterial, também se verificou que após terapêutica com CPAP, ocorria uma diminuição dos valores de pressão arterial apenas nos doentes com SAHOS grave, atingindo níveis tensionais semelhantes aos dos doentes com SAHOS ligeira/moderada.

### **1. População**

A população seleccionada de doentes incluiu apenas indivíduos do sexo masculino, à semelhança da maioria dos estudos que incidem sobre o risco cardiovascular de doentes com SAHOS devido ao menor conhecimento da fisiopatologia desta entidade nos indivíduos do sexo feminino<sup>342,343</sup>. As hormonas femininas, por influenciarem a distribuição da gordura corporal, podem proteger as mulheres de uma colapsibilidade aumentada da via aérea superior e explicar a menor prevalência e gravidade da SAHOS

nas mulheres comparativamente a homens com índice de massa corporal semelhante<sup>344-347</sup>. Por outro lado, a função endotelial pode variar nas diversas fases do ciclo menstrual<sup>348</sup> parecendo também existir uma associação mais forte entre a gravidade da SAHOS e a função endotelial nas mulheres do que nos homens, podendo levar a que as mulheres estejam vulneráveis a doença cardiovascular mais precocemente do que os homens<sup>349</sup>. Também, a contribuição da SAHOS para o desenvolvimento de hipertensão arterial pode estar dependente do sexo, sendo superior nos homens<sup>106</sup>. Apesar de existirem poucos estudos relativamente à influência do género no prognóstico da SAHOS, estes têm apresentado resultados diferentes, demonstrando uma mortalidade igual ou superior nas mulheres comparativamente a homens com SAHOS de gravidade semelhante<sup>98,350</sup>.

Tendo em conta que à semelhança deste estudo, a maioria dos trabalhos publicados nesta área incidem predominantemente em indivíduos do sexo masculino, seria fundamental a inclusão de mulheres em estudos futuros para determinar a influência do sexo na associação entre SAHOS e risco cardiovascular.

O estado nutricional dos dois grupos de doentes é semelhante ao descrito na literatura, variando entre o excesso de peso nos doentes com SAHOS ligeira/moderada e a obesidade nos doentes com SAHOS grave. Efectivamente, o risco de desenvolvimento de SAHOS é maior à medida que existe um aumento do peso corporal<sup>4,12</sup>, duplicando por cada acréscimo de 10 Kg no peso e quaduplicando por cada aumento de 6 Kg/m<sup>2</sup> no índice de massa corporal<sup>351</sup>. No nosso estudo, após um mês de terapêutica com CPAP, não se verificaram alterações no IMC de ambos os grupos de doentes, como descrito em alguns estudos da literatura<sup>352,353</sup>. De facto, apesar de se poder pensar que o tratamento eficaz da SAHOS levaria a uma redução de peso, através de vários mecanismos, nomeadamente o aumento da actividade física e a diminuição dos níveis de leptina

associada a um aumento da resposta à mesma<sup>354,355</sup>, alguns estudos não mostraram diminuição do peso nos doentes tratados com CPAP, sugerindo que a melhoria da hipersonolência diurna não conduz necessariamente a um aumento do exercício físico, suportando a ideia de que a perda ponderal envolverá naturalmente mais factores para além das alterações nos níveis de leptina.

Neste estudo foram excluídos os indivíduos com trabalho por turnos, uma vez que a privação crónica de sono se associa a uma redução da função endotelial, como foi evidenciado por *Takase* e colaboradores que demonstraram que uma diminuição de cerca de 80% do sono durante apenas quatro semanas conduzia a disfunção endotelial<sup>356</sup>. A privação crónica de sono funciona como uma situação de stress crónico, levando também a um aumento de catecolaminas plasmáticas e urinárias<sup>356-359</sup>, podendo originar consequentemente hipertensão arterial<sup>360-362</sup>. É de salientar que um número de horas de sono diárias inferior a 5-6 horas<sup>363,364</sup> e a realização de turnos nocturnos de 12 horas se associam a um maior risco de desenvolvimento de hipertensão arterial, bem como a uma mais lenta recuperação dos níveis tensionais após períodos de descanso<sup>365</sup>. A associação de situações voluntárias de privação crónica de sono ao SAHOS iria certamente sobrevalorizar as consequências ao nível dos marcadores biológicos de risco cardiovascular e dos valores de pressão arterial que se pretendiam avaliar nos doentes com SAHOS neste estudo.

No nosso estudo foram também excluídos doentes com dislipidémia, uma vez que o aumento dos níveis de colesterol total se associa a uma redução dos valores de nitratos<sup>366</sup> e por outro lado a terapêutica anti-dislipidémica, nomeadamente com estatinas conduz a um aumento dos mesmos<sup>367</sup>. Também foram excluídos os doentes medicados com nitratos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, por levarem a um aumento das concentrações de nitratos<sup>368</sup>.

Dada a prevalência de síndrome de obesidade hipoventilação nos doentes com SAHOS<sup>369</sup> era fundamental a exclusão desta patologia no grupo de doentes estudados, o que foi possível mediante a realização de gasometria arterial para detectar situações de insuficiência respiratória crónica.

O recrutamento do grupo controlo para participação neste estudo revelou-se uma tarefa difícil, dada a natureza do protocolo de investigação, implicando uma técnica invasiva de colheita de sangue, uma recolha de 24 horas de urina, o cumprimento restrito de uma dieta sem nitratos e critérios de inclusão e exclusão muito exigentes. Os indivíduos saudáveis apresentaram características antropométricas diferentes dos dois grupos de doentes, sendo mais jovens e apresentando um índice de massa corporal inferior. De facto, seria muito difícil encontrar voluntários saudáveis com idade e índice de massa corporal semelhantes aos doentes e que não tivessem algum grau de distúrbio respiratório do sono.

## **2. Avaliação polissonográfica**

A realização de polissonografia em todas as fases do estudo na avaliação dos dois grupos de doentes e no grupo controlo revelou-se fundamental por possibilitar o estadiamento do sono e a caracterização precisa dos eventos respiratórios, permitindo a identificação de todo o espectro de distúrbios respiratórios do sono<sup>17,23</sup>.

Relativamente aos estádios do sono, verificou-se uma maior quantidade de sono superficial em ambos os grupos de doentes e no grupo controlo, em detrimento do sono profundo e do sono REM. De facto, este resultado é esperado para os doentes, em virtude da patologia em estudo<sup>370</sup>. A má qualidade do sono que caracteriza estes doentes, é traduzida pelo elevado número de despertares/microdespertares, que foi significativamente superior no grupo dos doentes, comparativamente com os indivíduos

saudáveis. No estudo de *Redline* com 2685 indivíduos do *Sleep Heart Health Study*, o índice de despertares/microdespertares foi considerado o parâmetro mais sensível para determinar a fragmentação do sono que afecta os doentes com SAHOS<sup>371</sup>. O decréscimo do sono REM no grupo controlo poderá ser explicado pela necessidade de acordar os indivíduos de manhã cedo (cerca das 7h), para não prejudicar os compromissos profissionais dos voluntários. Assim sendo, tendo em conta que o sono REM tem maior predomínio no último terço da noite, a interrupção do sono dos indivíduos de manhã poderá ter tido influência negativa na quantidade de sono REM. Como seria de esperar, a eficiência do sono foi normal no grupo controlo e foi significativamente inferior nos dois grupos de doentes.

A maioria dos estudos na literatura utiliza invariavelmente o índice de apneia hipopneia para a classificação da gravidade da SAHOS. Apesar de frequentemente as hipopneias constituírem a maioria dos eventos respiratórios, ainda existe controvérsia relativamente ao melhor critério que deve ser usado para a sua definição. Este facto tem vindo a ser muito debatido nos últimos anos, uma vez que a utilização de diferentes critérios se traduz em gravidades muito distintas de SAHOS com consequentes implicações terapêuticas<sup>372</sup>. Esta situação torna-se também fundamental para a comparação e interpretação dos diversos estudos publicados na literatura. Tendo em conta as complicações cardiovasculares da SAHOS, era importante analisar o critério de hipopneia que melhor se correlacionaria com o desenvolvimento de doença cardiovascular<sup>373</sup>. Neste contexto, *Punjabi* e colaboradores estudaram 6,106 adultos do *cohort* do *Sleep Heart Health Study* e demonstraram que as hipopneias caracterizadas por uma redução da saturação de oxigénio em pelo menos 4% do valor da vigília, se associavam a doença cardiovascular, independentemente de outros factores de confundimento. Contrariamente, não existia nenhuma associação entre patologia

cardíaca e hipopneias com dessaturações de oxigénio inferiores a 4% ou acompanhadas de despertares<sup>374</sup>. No presente estudo, foi utilizado como critério definidor de hipopneia uma diminuição  $\geq 30\%$  no fluxo aéreo oro-nasal, acompanhada de uma redução da saturação de oxigénio em pelo menos 4% do valor da vigília.

A realização de polissonografia permitiu também a exclusão de movimentos periódicos dos membros que poderiam condicionar despertares não relacionados com eventos respiratórios.

### **3. Adaptação ao CPAP**

Todos os doentes tiveram uma boa adesão ao CPAP que se manteve ao longo do estudo, o que pode reflectir o facto de a adaptação ao CPAP ter sido efectuada por uma Técnica de Cardiopneumologia treinada nesta área e de os doentes terem sido submetidos a um programa de educação e ensino relativamente à sua doença e à terapêutica. Por outro lado, a existência de um *follow-up* apertado com reavaliação uma semana após a colocação do CPAP e com contactos telefónicos, com uma periodicidade semanal, contribuíram também certamente para um reforço da adesão terapêutica. Com este tipo de abordagem é possível a correcção atempada dos efeitos adversos do CPAP, traduzindo-se posteriormente em adesões mantidas<sup>375</sup>.

A questão dos programas educacionais e o acompanhamento regular destes doentes tem sido alvo de numerosos estudos, que têm demonstrado que estas estratégias se associam a resultados muito positivos na adesão ao CPAP<sup>376-381</sup>. Também num estudo anteriormente efectuado pela nossa equipa incluindo 61 doentes, em que apenas metade era sujeito a um programa educacional, verificámos que o grupo de doentes com intervenção terapêutica teve uma adesão ao CPAP significativamente superior (77% de

dias de utilização de CPAP com 5,4 horas/noite) comparativamente com o grupo não submetido a ensino (47% de dias de utilização de CPAP com 4,3 horas/noite)<sup>382</sup>.

Os efeitos secundários ocorreram de forma semelhante em ambos os grupos de doentes, tendo as marcas na face sido o mais frequentemente observado, como tem sido descrito na literatura<sup>77,78,383</sup>. A boa adesão ao CPAP e a preocupação manifestada pelos doentes relativamente ao controlo das fugas peri-máscara contribuíram também certamente para a elevada frequência deste efeito adverso.

A necessidade de utilização de humidificador para correcção da secura da boca e/ou obstrução nasal foi também semelhante nos dois grupos. A humidificação, em especial a aquecida, tem sido utilizada para aliviar os sintomas nasais secundários e assim melhorar o conforto com o ventilador e aumentar a adesão<sup>84,384-388</sup>. Contudo, o efeito da utilização de humidificador na adesão à terapêutica com CPAP nasal não está ainda bem esclarecido e os resultados dos estudos efectuados para avaliar o seu efeito não têm sido consensuais<sup>84,86,384,385,389,390</sup>. Destes estudos, três procuraram avaliar o efeito da humidificação colocada no início da terapia com CPAP nasal, na adesão e nos efeitos secundários, não recomendando nenhum deles a sua utilização inicial por rotina<sup>86,384,390</sup>. Uma vez que o padrão de adesão ao CPAP tende a ser estabelecido precocemente<sup>391</sup> e face à escassez de consenso, a nossa equipa também efectuou um estudo em 39 doentes com SAHOS com o objectivo de avaliar o benefício da utilização inicial de humidificação na terapêutica com CPAP nasal, determinando o seu impacto na adesão, no conforto e nos efeitos secundários. Os resultados obtidos não demonstraram vantagem na introdução inicial da humidificação aquecida na terapêutica com CPAP no que diz respeito à adesão e efeitos secundários<sup>392</sup>. Desta forma, a humidificação aquecida deverá estar reservada ao tratamento sintomático das queixas nasais, tendo sido esta a metodologia utilizada no presente estudo.

Os doentes com SAHOS grave necessitaram de valores de pressão mais elevados para vencer o colapso das vias aéreas comparativamente aos doentes com SAHOS ligeira/moderada, o que está de acordo com o referido na literatura. *Miljeteig* e colaboradores, num estudo efectuado com 208 doentes com SAHOS, demonstraram que o índice de apneia hipopneia e o índice de massa corporal eram parâmetros preditores dos níveis de pressão de CPAP<sup>393</sup>.

A terapêutica com CPAP foi muito eficaz em ambos os grupos de doentes, traduzindo-se no desaparecimento da sonolência diurna e em valores de índice de apneia hipopneia residuais baixos. Para isso contribuiu o acompanhamento muito apertado dos doentes que permitiu otimizar a parametrização do CPAP relativamente às pressões necessárias e à correcção das fugas. *Desai* e colaboradores estudaram 99 doentes com SAHOS tratados com AUTOCPAP, com o objectivo de avaliar a fiabilidade destes ventiladores na estimativa do índice de apneia hipopneia residual, comparativamente com a polissonografia. Verificaram que o IAH residual estimado pelo AUTOCPAP é válido e que um *cutoff* de IAH superior a 8 eventos respiratórios/hora fornecido pelo AUTOCPAP tinha uma óptima sensibilidade e especificidade para detectar SAHOS residual na polissonografia<sup>394</sup>. O presente estudo vem corroborar os resultados destes autores, uma vez que a índices de apneia hipopneia residuais estimados pelo AUTOCPAP inferiores a 8/hora corresponderam realmente índices de apneia hipopneia residuais normais identificados na polissonografia.

#### **4. Nitratos plasmáticos**

Está descrito na literatura que a produção de óxido nítrico, avaliado pelos níveis sanguíneos de nitratos e nitritos, é menor nos doentes com SAHOS<sup>209,277,281</sup>. O presente trabalho de investigação estendeu estes resultados estudando, pela primeira vez, doentes

com graus diferentes de gravidade de SAHOS e demonstrando ainda que a redução dos níveis de nitratos não está confinada ao período imediatamente após acordar, mas já existe antes do sono. Provou-se que existe uma diminuição dos valores de nitratos ao longo da noite, quer nos doentes com SAHOS grave, quer nos doentes com SAHOS ligeira/moderada, no entanto, a percentagem de decréscimo dos nitratos durante a noite é significativamente superior na SAHOS grave. *Lavie* e colaboradores também registaram uma redução dos níveis de nitratos ao longo da noite apenas num pequeno grupo de doentes com SAHOS grave<sup>283</sup>.

Vários autores mostraram que a terapêutica com CPAP aumenta os valores de nitratos nos doentes com SAHOS<sup>209,277,281,283</sup>. Este estudo confirma esses resultados em doentes com SAHOS grave, no entanto não demonstrou o mesmo nos doentes com SAHOS ligeira/moderada. Uma limitação do nosso estudo, prende-se com a ausência de um grupo controlo com as mesmas características antropométricas dos doentes. Contudo, como já foi referido seria muito difícil encontrar voluntários saudáveis com idade e índice de massa corporal semelhantes aos doentes e que não tivessem algum grau de distúrbio respiratório do sono. Neste estudo, a realização de polissonografia permitiu assegurar a ausência de SAHOS no grupo controlo, o que não foi possível nalguns trabalhos da literatura, em que os controlos apenas necessitavam de ter uma história negativa no que diz respeito a sintomas sugestivos de SAHOS e uma oximetria nocturna normal<sup>277</sup>. Existem ainda outros autores que apresentam indivíduos supostamente saudáveis com valores de saturação de oxigénio diminuídos, levantando dúvidas relativamente à ausência de SAHOS ligeiro nestes grupos controlo<sup>209</sup>, uma vez que não foi efectuada polissonografia completa, sendo por isso impossível detectar a presença de RERAs.

É importante ainda referir que alguns estudos têm incluído fumadores no grupo controlo<sup>209</sup>. No entanto, o efeito do tabaco na concentração sanguínea de nitratos ainda não está completamente esclarecido, havendo até mesmo trabalhos que demonstram níveis de nitratos significativamente superiores em fumadores activos comparativamente a não fumadores<sup>395</sup>. Também *Yufu* e colaboradores verificaram num estudo com 62 indivíduos saudáveis que o tabaco reduzia a vasodilatação da artéria braquial, reflectindo a presença de uma fase precoce de disfunção endotelial em adultos assintomáticos<sup>396</sup>.

Os valores de nitratos mais baixos do nosso grupo controlo comparativamente a outros grupos controlo descritos na literatura pode reflectir diferenças na idade e índice de massa corporal dos voluntários saudáveis deste estudo. De facto, no maior estudo populacional que incluiu 1983 indivíduos saudáveis, foi demonstrado que os nitratos sanguíneos se correlacionavam positivamente com a idade e com o peso<sup>395</sup>. No nosso trabalho, também foi encontrada uma correlação dos nitratos com o peso os valores de nitratos do grupo controlo são semelhantes aos da população com idade e peso semelhante estudada por *Ghasemi* e colaboradores<sup>395</sup>.

Os níveis de nitratos no grupo controlo foram determinados apenas de manhã após acordar, estando descrita uma atenuação da vasodilatação da artéria braquial em indivíduos saudáveis, reflectindo uma redução da função endotelial nas primeiras horas da manhã, o que pode explicar um maior pico de ocorrência de eventos cardiovasculares neste horário que tem sido descrito na literatura<sup>397</sup>.

Poder-se-á ainda especular que a presença de níveis mais elevados de nitratos nos doentes com SAHOS grave, que eram mais obesos do que os doentes com SAHOS ligeira/moderada poderia resultar de uma actividade aumentada das eNOS e iNOS presentes no tecido adiposo, sendo este uma potencial fonte de produção de óxido

nítrico<sup>398,399</sup>. No entanto, no presente estudo, em virtude de não ter sido avaliada a actividade destas enzimas, não é possível efectuar este tipo de interpretação.

A dieta contribui para a concentração de nitratos e nitritos plasmáticos<sup>271,273</sup> e há que salientar que neste estudo todos os doentes e indivíduos saudáveis foram instruídos a efectuar uma dieta com restrição de nitratos e nitritos e esta situação não tem sido referida em alguns estudos<sup>209,281</sup>.

Este estudo à semelhança do publicado por *Alonso-Férrandez* também utilizou um ventilador com ajuste automático de pressão para a terapêutica da SAHOS, tendo obtido igualmente um aumento dos níveis de nitratos nos doentes com SAHOS grave<sup>209</sup>. Contudo, outro estudo conduzido por *Patrino* e colaboradores, avaliando outros biomarcadores obteve resultados diferentes ao nível da redução da resistência à insulina, sendo esta diminuição superior com o CPAP fixo comparativamente com o AUTOCPAP. Contudo, houve uma redução semelhante dos níveis de proteína C reactiva plasmática com as duas modalidades terapêuticas<sup>400</sup>. Desta forma, tendo em conta os diferentes algoritmos dos vários AUTOCPAPs, serão necessários mais estudos de avaliação da resposta dos marcadores biológicos de risco cardiovascular com os vários modelos de AUTOCPAP para um melhor esclarecimento sobre quais os melhores ventiladores na melhoria destes biomarcadores<sup>400</sup>.

## **5. Catecolaminas urinárias**

Em doentes com SAHOS grave têm sido descritos níveis de noradrenalina urinária superiores comparativamente com indivíduos saudáveis<sup>204-206,208,210</sup>. Também nesta área da disfunção simpática, este estudo trouxe a inovação de demonstrar a presença de valores aumentados de noradrenalina também em doentes com SAHOS ligeira/moderada.

Verificou-se uma correlação positiva entre a concentração urinária de noradrenalina e o índice de distúrbios respiratórios, a dessaturação de oxigénio e o índice de despertares, sugerindo que a hipoxémia e a fragmentação do sono levam a um aumento da actividade simpática com consequentes níveis mais elevados de noradrenalina urinária nos doentes com SAHOS comparativamente com indivíduos saudáveis.

Vários autores mostraram que a terapêutica com CPAP reduz os valores de noradrenalina urinária nos doentes com SAHOS<sup>204-206,208,210</sup>. Este estudo confirma estes resultados na SAHOS grave mas não se verificou alteração nos níveis de noradrenalina nos doentes com SAHOS ligeira/moderada. *Alonso-Fernandez* num estudo envolvendo 31 doentes com SAHOS grave mas normotensos não obteve diminuição dos valores de noradrenalina urinária após três meses de terapêutica com CPAP<sup>209</sup>. *Heitman* e colaboradores demonstraram apenas uma redução da noradrenalina plasmática em doentes com SAHOS grave e hipertensos, não existindo diminuição dos valores da mesma em doentes normotensos<sup>207</sup>. Os resultados destes trabalhos foram semelhantes demonstrando que a terapêutica com CPAP levava a uma redução da noradrenalina apenas nos doentes hipertensos. No nosso estudo, apenas os doentes com SAHOS grave demonstraram uma redução significativa dos níveis de noradrenalina urinária após um mês de tratamento com CPAP. Verificou-se uma correlação positiva entre os níveis de noradrenalina urinária e os valores de pressão sistólica sugerindo que a activação simpática possa ser um dos mecanismos etiopatogénicos responsáveis pela hipertensão arterial nos doentes com SAHOS grave.

Contrariamente aos doentes com SAHOS grave, nos doentes com SAHOS ligeira/moderada, a terapêutica com CPAP não levou a uma diminuição significativa dos valores de noradrenalina urinária. Os mecanismos que podem explicar estes resultados não são claros, contudo pode admitir-se que nos doentes com SAHOS

ligeira/moderada a dessaturação de oxigénio e os despertares que ocorrem durante a noite não sejam suficientes para activar o sistema simpático, pelo que a terapêutica com CPAP não modificaria os níveis de noradrenalina.

É de realçar que após um mês de tratamento com CPAP, os valores de noradrenalina urinária nos doentes com SAHOS grave eram semelhantes aos dos doentes com SAHOS ligeira/moderada. No entanto, os níveis de noradrenalina de ambos os grupos de doentes eram ainda assim superiores aos do grupo controlo. Estes resultados poderiam ser explicados pelo índice de massa corporal superior dos doentes. De facto, alguns estudos demonstraram que a obesidade se associava a uma activação do sistema nervoso simpático<sup>225-227</sup>.

Foram avaliadas as catecolaminas urinárias em detrimento das plasmáticas por estas últimas apresentarem muito mais limitações técnicas. A determinação dos níveis plasmáticos para ser rigorosa requer pelo menos duas amostras de sangue. Por outro lado, existe uma grande flutuação dos valores plasmáticos não reflectindo a libertação de noradrenalina durante um período longo de tempo e é grandemente influenciada pelas condições do doente prévias à colheita sanguínea<sup>401-403</sup>.

Relativamente à não alteração dos níveis de adrenalina e do ácido vanilmandélico após um mês de terapêutica com CPAP neste estudo, os resultados têm sido contraditórios na literatura, havendo trabalhos em que há redução dos valores de adrenalina com o CPAP<sup>204,210</sup> e outros em que os níveis permanecem inalteráveis<sup>203</sup>. Apenas um estudo demonstrou uma diminuição dos níveis do ácido vanilmandélico urinário após 24 meses de tratamento com CPAP<sup>206</sup>. A estabilidade dos valores desta catecolamina no presente estudo pode resultar de um período insuficiente de terapêutica com CPAP (um mês)<sup>206</sup>.

## 6. Pressão arterial

Neste estudo foi bem evidente a associação entre SAHOS e hipertensão arterial que se verificou, quer para os doentes com SAHOS ligeira/moderada, quer para os doentes com SAHOS grave. De facto, 30% dos doentes referia ter hipertensão arterial diagnosticada anteriormente. É de salientar que após a realização do MAPA se constatou a existência de um maior número de diagnósticos de hipertensão relativamente ao referido como sendo do conhecimento prévio do doente (nos doentes com SAHOS ligeira: 64% e nos doentes com SAHOS grave: 84%). Estes resultados vêm corroborar os números publicados na literatura, que estimam uma prevalência de HTA na população de doentes com SAHOS até 50 a 60%<sup>404</sup>. Em contrapartida, estes dados vêm demonstrar a necessidade imperiosa de recurso ao MAPA para a avaliação correcta da pressão arterial e do ritmo circadiano da mesma, como tem sido preconizado pela maioria dos autores, minimizando o efeito bata branca, sendo a HTA assim detectada preditiva da hipertrofia ventricular esquerda e do risco cardiovascular<sup>405-407</sup>. Por outro lado, a SAHOS tem sido reportado em doentes com HTA em cerca de 30 a 47% dos casos<sup>106,408</sup>. É importante referir que 23% dos doentes com SAHOS grave apresentavam hipertensão refractária à terapêutica, como tem sido também descrito na literatura<sup>108</sup>. Nestes casos o CPAP tem um efeito redutor significativo na pressão arterial<sup>114</sup>.

Vários estudos têm mostrado que o tratamento com CPAP reduz os valores de pressão arterial na SAHOS grave<sup>113,114,409,410</sup>. Neste estudo também só se constatou uma diminuição da pressão arterial nos doentes com SAHOS grave, quer relativamente aos níveis de pressão arterial sistólica quer diastólica. Não houve realmente descida dos valores tensionais no grupo de doentes com SAHOS ligeira/moderada.

Apesar de ter ocorrido uma redução dos níveis de pressão arterial nos doentes com SAHOS grave, não se verificou uma reversão do padrão circadiário da mesma, o que pode ter sido devido a um curto período de tratamento com CPAP. De facto, no estudo de *Martinez-Garcia* e colaboradores, em 33 doentes com SAHOS grave, a normalização do padrão tensional nocturno só foi registado após três meses de terapêutica com CPAP<sup>114</sup>.

A meta-análise de *Haentjens* e colaboradores<sup>115</sup> mostrou que as maiores reduções nos valores de pressão arterial se observavam em doentes com uma maior gravidade de SAHOS e uma maior adesão ao CPAP, corroborando os resultados do presente estudo em que apenas os doentes com SAHOS grave obtiveram uma diminuição dos níveis tensionais. O grau de adesão ao CPAP não pode explicar as diferenças de resposta tensional dos dois grupos de doentes ao tratamento, uma vez que ambos apresentaram boas taxas de adesão ao CPAP.

Neste estudo demonstrou-se que a terapêutica com CPAP se associou a uma redução de cerca de 2,32 mmHg nos valores da pressão arterial média, sendo semelhante à maioria dos resultados publicados que é cerca de 2 mmHg<sup>115-117</sup>. Nos doentes hipertensos tratados com CPAP, reduções de 2 mmHg nos valores tensionais levam a uma diminuição significativa da incidência de eventos cardiovasculares major, nomeadamente de enfarte do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e insuficiência cardíaca<sup>411-413</sup>. Importa ainda referir que no nosso estudo, a pressão arterial sistólica nocturna sofreu uma diminuição de cerca de 5 mmHg, sendo superior à de outros estudos que rondam os 2,46 mmHg<sup>116</sup>, o que pode ser justificado pela boa adesão dos doentes ao CPAP. Este resultado foi extremamente significativo, atendendo a que os valores de pressão arterial sistólica nocturna têm sido referidos como o melhor predictor

prognóstico de mortalidade cardiovascular, comparativamente com outros parâmetros tensionais<sup>414</sup>.

A ausência de resposta da pressão arterial nos doentes com SAHOS ligeira/moderada poderá ser explicada por um mecanismo do tipo “ceiling effect”, uma vez que, desde o início do estudo, estes doentes já apresentavam valores de pressão arterial controlados, estando dentro da normalidade. De forma semelhante, nos estudos de *Alonso-Fernandes*<sup>209</sup> e de *Heitman*<sup>207</sup>, os doentes normotensos também não registaram modificações dos valores de pressão arterial após tratamento com CPAP.

O nosso estudo é inovador em duas vertentes: pela natureza do protocolo de investigação com determinação dos níveis de nitratos ao longo da noite e pela inclusão de dois grupos de doentes com graus diferentes de gravidade de SAHOS.

Neste estudo, nos doentes com SAHOS ligeira/moderada, a terapêutica com CPAP durante um mês não se acompanhou de alteração nos níveis de nitratos plasmáticos, nos valores de noradrenalina urinária, nem nos níveis tensionais, sugerindo a possibilidade do CPAP não ter um efeito protector neste grupo de doentes com SAHOS de menor gravidade. De facto, o estudo de *Wisconsin*<sup>98</sup>, que incluiu cerca de 20,963 indivíduos com um período de *follow-up* de 18 anos, demonstrou que, após exclusão dos indivíduos que tinham utilizado CPAP, apenas os doentes com SAHOS grave não tratada apresentavam um risco de mortalidade cardiovascular elevado, cerca de 5 vezes superior à população geral.

A consistência da ausência do efeito do CPAP em dois marcadores biológicos (nitratos plasmáticos e noradrenalina urinária) e num marcador clínico (pressão arterial) nos doentes com SAHOS ligeira/moderada deve ser valorizada. Contudo, o significado dos

resultados do presente estudo neste grupo de doentes poderá ser melhor avaliado com a análise de outros biomarcadores cardiovasculares, como por exemplo a espessura da íntima. Por outro lado, também nos parece fundamental um estudo controlado com *sham*-CPAP e com um *follow-up* mais longo neste subgrupo de doentes. No presente estudo, como o objectivo era comparar o efeito da terapêutica com CPAP nos doentes com SAHOS ligeira/moderada e grave, não era possível a utilização de um *sham*-CPAP, por razões éticas no grupo da SAHOS grave. Será também fundamental identificar marcadores específicos que consigam diferenciar os respondedores ao nível da pressão arterial dos não respondedores à terapêutica com CPAP, bem como quais serão as diferenças fenotípicas genéticas entre eles.

Tendo em conta que a adesão ao CPAP nos doentes com SAHOS ligeira/moderada é muitas vezes reduzida, podendo cerca de 25% dos doentes que iniciam este tipo de terapêutica suspendê-lo num período de três anos<sup>77</sup>, será também importante estudar métodos alternativos para o tratamento da SAHOS de menor gravidade e avaliar os efeitos de outras modalidades terapêuticas nos diferentes biomarcadores de risco cardiovascular. Um estudo conduzido por *Itzhaki* demonstrou que a utilização de uma prótese mandibular durante um ano em doentes com SAHOS moderada, levou a uma melhoria significativa da função endotelial<sup>415</sup>.

A necessidade de continuar a investigação neste grupo de doentes é de importância primordial, uma vez que poderá vir a ter implicações futuras na terapêutica destes doentes com SAHOS de menor gravidade.

## CAPÍTULO V – CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou como principais achados, que:

- Antes da terapêutica com CPAP, existe uma redução significativa dos níveis de nitratos ao longo da noite não só nos doentes com SAHOS grave mas também nos doentes com SAHOS ligeira/moderada sendo, no entanto, a percentagem de decréscimo dos nitratos durante a noite superior nos doentes com SAHOS grave.
- Após um mês de tratamento com CPAP, verificou-se um aumento significativo dos valores de nitratos plasmáticos apenas nos doentes com SAHOS grave, mantendo-se os níveis de nitratos elevados ao longo da noite, já não existindo o decréscimo desses valores ao longo da mesma.
- Os doentes com SAHOS grave apresentaram valores de noradrenalina urinária superiores aos doentes com SAHOS ligeira/moderada e após tratamento com CPAP durante um mês, apenas os doentes com SAHOS grave reduziram os níveis de noradrenalina.
- No que diz respeito à pressão arterial, verificou-se uma diminuição dos valores de pressão arterial apenas nos doentes com SAHOS grave, atingindo níveis tensionais semelhantes aos dos doentes com SAHOS ligeira/moderada.

## BIBLIOGRAFIA

1. Guilleminault C, Tilkian A, Dement W. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27: 465-484.
2. American Academy of Sleep Medicine (AASM). *International Classification of Sleep Disorders*. Westchester, AASM, 2005.
3. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Edwards JK, Beauregard J, Shea SA, White DP. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2025-2030.
4. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2440-2450.
5. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1363-1370.
6. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel RB, Katz ES, Schory K, Edwards JK, White DP. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1225-1232.
7. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007; 132: 32-337.
8. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004; 291: 2013-2016.
9. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have HT, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-63.
10. Schawb RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Mailin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for

- obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 168: 522-530.
11. Ferretti A, Giampiccolo P, Cavalli A, Milic-Emili J, Tantucci C. Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. *Chest* 2001; 119: 1401-1408.
  12. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015-3021.
  13. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408-2413.
  14. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1592-1599.
  15. Young T, Peppard PE, Gotlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-1239.
  16. Villanueva AT, Buchanan PR, Yee BJ, Grunstein RR. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 419-436.
  17. Kushida CA, Littner R, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loube DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499-521.

18. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
19. Chesson AL, Berry RB, Pack A. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2003; 26: 907-913.
20. Flemons WW, Littner MR, Rowley JA et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians and the American Thoracic Society. *Chest* 2003; 124: 1543-1579.
21. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R. Clinical guideline for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 737-747.
22. Hernandez L, Torrella M, Roger N, Llunel A, Ballester E, Quinto L, Serrano M, Masa F, Montserrat JM. Management of sleep apnea. Concordance between non reference and reference centers. *Chest* 2007; 132: 1853-1857.
23. Iber C I, Ancoli-Israel S, Chesson L, Quan S for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, terminology and technical specifications; 2007.
24. Ferrier K, Campbell A, Yee Bet al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest* 2005; 128: 2116-2122.
25. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006; 106: 21-28.

26. Masa JF, Rubio M, Findley LJ. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1407-1412.
27. Barbé F, Pericas J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agust AGN. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 18-22.
28. Cassel W, Ploch T, Becker C, Dugnus D, Peter JH, Wickert P. Risk of traffic accidents in patients with sleep-disordered breathing reduction with nasal CPAP. *Eur Respir J* 1996; 9: 2606-2611.
29. Teran-Santos J, Jiménez-Gomez , Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999; 340: 847-851.
30. Horstmann S, Hess CW, Bassetti CGugger M, Mathis J. Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients. *Sleep* 2000; 23: 383-389.
31. Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997; 20: 608-613.
32. George CFP. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 2001; 56: 508-512.
33. Somers VK. Sleep – A new cardiovascular frontier. *N Engl J Med* 2005; 353: 2070-2073.
34. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russel R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease. Expert Consensus Document. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement fro the American Heart Association Council for High Blood Pressure

- Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. *JACC* 2008; 52: 687-717.
35. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 37: 82-93.
  36. Phillipson EA. Sleep apnea-a major public health problem. *N Engl J Med* 1993; 328: 1271-1273.
  37. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badar S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
  38. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-148.
  39. Duran J, Esnaola S, Ramon R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-689.
  40. Zamarrón C, Gude F, Otero Y, Álvarez JM, Golpe A, Rodriguez JR. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in 50 to 70 year old individuals. A survey. *Respiration* 1999; 66: 317-322.
  41. Teixeira JI. SAHOS um problema de saúde pública – Pertinência da gestão integrada da doença para a sua abordagem na comunidade. Tese de mestrado. Escola Nacional de Saúde Pública Lisboa, 2007.
  42. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O' Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in US communities. *Sleep Breath* 2002; 6: 49-54.

43. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20: 705-706.
44. Banno K, Ramsey C, Walld R, Kryger MH. Expenditure on health care in obese women with and without sleep apnea. *Sleep* 2009; 32: 247-252.
45. Ronald J, Delaive K, Roos L, Manfreda J, Bahamman A, Kryger M. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1999; 22: 225-229.
46. Bahammam A, Delaive K, Ronald J, Manfreda J, Roos L, Kryger MH. Health care utilization in males with obstructive sleep apnea syndrome two years after diagnosis and treatment. *Sleep* 1999; 22: 740-747.
47. Kapur V, Blough DK, Sandblom RE, Hert R, Maine JB, Sullivan S, Psaty BM. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 749-755.
48. Reuveni H, Greenbrg-Dotan S, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Tarasiuk A. Elevated healthcare utilisation in young adult males with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2008; 31: 273-279.
49. Otake K, DelaiveK, Walld R, Manfreda J, Kryger MH. Cardiovascular medication use in patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2002; 57: 417-422.
50. Smith R, Ronald J, delaive K, Wall R, Manfreda J, Kryger MH. What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis? *Chest* 2002; 121: 164-172.
51. Stradling JR. Reducing the cost of treating obstructive sleep apnea. Good news for patients. *Am Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1143-1144.

52. Position Statement of the American Academy of Sleep Medicine. Cost Justification for diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2000; 23: 1-2.
53. Ayas NT, Marra C. Continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea syndrome: do the dollars make sense? *Sleep* 2005; 28: 1211-1213.
54. Kapur VK, Alfonso-Cristancho R. Just a good deal or truly a steal? Medical cost savings and the impact on the cost-effectiveness of treating sleep apnea. *Sleep* 2009; 32: 135-136.
55. Pelletier-Fleury N, Meslier N, Gagnadoux F, Person C, Rakotonanahary D, Ouksel H, Fleury B, Racineux JL. Economic arguments for the immediate management of moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2004; 23: 53-60.
56. Guest JF, Helter MT, Morga A, Stradling JR. Cost-effectiveness of using continuous positive airway pressure in the treatment of severe obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in the UK. *Thorax* 2008; 63: 860-865.
57. Ubel PA, Hirth RA, Chernew ME, Fendrick AM. What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1637-1641.
58. Ayas NT, Fitzgerald M, Fleetham JA, White DP, Schulzer M, Ryan F, Ghaeli R, Mercer W, Cooper P, Tan MCY, Marra CA. Cost-effectiveness of continuous positive airway pressure therapy for moderate to severe obstructive sleep apnea/hypopnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 977-984.
59. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865.

60. Pevernagie D, Masa JF, Meurice JC, Farré R, Marrone O, Rodenstein D. Treatment of obstructive sleep-disordered breathing with positive airway pressure systems. *Eur Respir Rev* 2007; 16 (106): 125-131.
61. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 132: 1057-1072.
62. Phillips B. Improving access to diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing. *Chest* 2007; 132: 1418-1420.
63. Buyse B and the participants of working group 2. Treatment effects of sleep apnoea: where are we now? *Eur Respir Rev* 2007; 16 (106): 46-168.
64. Gold AR, Schwartz AR. The pharyngeal critical pressure. The whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. *Chest* 1996; 110: 1077-1088.
65. Masa JF, Jimenez A, Duran J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, Térra J, Hernández L, Barbé F, Maimó A, Rubio M, Montserrat JM. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1218-1224.
66. Series F. Accuracy of an unattended home CPAP titration in the treatment of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 94-97.
67. Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. *Sleep* 2002; 25: 148-173.
68. Morgenthaler TI, Aurora N, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, Chesson AL, Friedman L, Kapur V, Maganti R, Owens J, Pancer J, Swick TJ. Standards of Practice committee of the AASM. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures

- and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. *Sleep* 2008; 31: 141-147.
69. Brown LK. Autotitrating CPAP: How shall we judge safety and efficacy of a “black box”? *Chest* 2006; 130: 312-314.
  70. Farré R, Montserrat JM, Rigau J, Trepat X, Pinto P, Navajas D. Response of automatic continuous positive airway pressure devices to different sleep breathing patterns. A bench study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 469-473.
  71. Nussbaumer Y, Bloch KE, Genser T, Thurnheer R. Equivalence of autoadjusted and constant continuous positive airway pressure in home treatment of sleep apnea. *Chest* 2006; 129: 638-643.
  72. Nolan GM, Ryan S, O’Connor TM, McNicholas WT. Comparison of three auto-adjusting positive pressure devices in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2006; 28: 159-164.
  73. Lofaso F, Desmarais G, Leroux K, Zalc V, Fodil R, Isabey D, Louis B. Bench evaluation of flow limitation detection by automated continuous positive airway pressure devices. *Chest* 2006; 130: 343-349.
  74. Loube D, Gay P, Strohl K, Pack A, White D, Collop N. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1999; 115: 863-866.
  75. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Mogenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehecke B, Brown TM, Coleman J, Friedman L, Kapen S, Kapur VK, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP, Swick TJ, Wise MS. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat

- adult patients with sleep-related breathing disorders. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep* 2006; 29: 375-380.
76. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. A review by the positive airway pressure task force of the standards of practice committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 2006; 29: 381-401.
  77. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 81-89.
  78. Pépin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, Deschaux C, Grillier V, Lévy P. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure: an European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1124-129.
  79. Sin DD, Mayers I, Man GCW, Pawluk L. Long-term compliance rate to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 121: 430-435.
  80. Di Matteo MR, Giodani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta analysis. *Med Care* 2002; 40:794-811.
  81. Sucena M, Liistro G, Aubert G, Rodenstein DO, Pieters T. Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnoea: compliance increases with time in continuing users. *Eur Respir J* 2006; 27: 761-766.
  82. Nino-Murcia G, McCann CC, Bliwise DL, Guilleminault C, Dement WC. Compliance and side effects in sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. *West J Med* 1989; 150: 165-169.

83. Hoffstein V, Viner S, Mateika S, Conway J. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Patient compliance, perceptions of benefits and side effects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 841-845.
84. Massie CA, Hart RW, Peralez K, Richards GN. Effects of humidification on nasal symptoms and compliance in sleep apnea patients using continuous positive airway pressure. *Chest*. 1999; 116: 403-408.
85. Massie CA, Hart RW. Clinical outcomes related to interface type in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome who are using continuous positive airway pressure. *Chest* 2003; 123: 1112-1118.
86. Neill AM, Wai HS, Bannan SP, Beasley CR, Weatherall M, Campbell AJ. Humidified nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2003; 22: 258-262.
87. Martins De Araújo MT, Vieira SB, Vasquez EC, Fleury B. Heated humidification or face mask to prevent upper airway dryness during continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000; 117: 142-147.
88. Lorenzi-Filho G, Drager L. Is the cardiovascular system the primary target of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 892-893.
89. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest* 1988; 94: 1200-1204.
90. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14.
91. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality with age. *Eur Respir J* 2005; 25: 514-520.
92. Lavie P. Mortality in sleep apnoea syndrome: a review of the evidence. *Eur Respir J* 2007; 16: 203-210.

93. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
94. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076-2084.
95. Campos-Rodrigues F, Peña-Griñan N, Reye-Nuñez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, Fernandez-Palacin A. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005; 128: 624-633.
96. Seppalla T, Partinen M, Penttila A, Aspholm R, Tainen , Kaukianen A. Sudden death and sleeping history among Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229: 23-28.
97. Gami AS, Howard DE, Olsen EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-1214.
98. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto J, Stubb R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071-1078.
99. Marshall NS, Keith KHW, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality. The Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31: 1079-1085.
100. McNicholas WT, Bonsignore MR and the Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29:156-178.

101. Boleo-Tomé JP, Salgado S, Oliveira AS, Pinto P, Bugalho A, Feliciano A, Bárbara C. Prevalência de doença cardiovascular numa população de doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 2008; 24: 1-7.
102. Drummond M, Winck JC, Pereira S, Almeida J, Marques J. Síndrome de apneia obstrutiva do sono e doença cardiovascular-estudo retrospectivo. *Rev Port Pneumol* 2003; IX (4): 327-335.
103. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
104. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. CPAP treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1274-1280.
105. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.
106. Hedner J, Bengtsson-Bostron K, Peker Y, Grote L, Rastam L, Lindblad U. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 2006; 27: 564-570.
107. Davies CWH, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJO, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000; 55: 736-740.

108. Logan, AG, Perlikowski, SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RST, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-2277.
109. Mancia G, Backer G, Dominiczack A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty A, Kjeldsen S, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder R, Boudier H, Zanchetti A. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105-1187.
110. A Scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Resistant Hypertension: Diagnosis, evaluation and treatment. *Hypertension* 2008; 51: 1403-1419.
111. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2003; 107: 68-73.
112. Sanner BM, Tepel M, Markmann A, Zidek H. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 2002; 15: 251-257.
113. Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJO. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2001; 359: 204-210.

114. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña JJ, Martínez TG, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 951-957.
115. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, Weerdt S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757-765.
116. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-423.
117. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Martínez-Null C, Barbé F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 323-331.
118. Li AM, Au CT, Sung RYT, Ho C, Ng PC, Fok TF, Wing YK. Ambulatory blood pressure in children with obstructive sleep apnoea: a community based study. *Thorax* 2008; 63: 803-809.
119. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28: 596-602.
120. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopes-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008; 133: 927-933.
121. Skinner MA, Choudhury MS, Homan SDR, Cowan JO, Wilkins GT, Taylor DR. Accuracy of monitoring for sleep-related breathing disorders in the coronary care unit. *Chest* 2005; 127: 66-71.

122. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing. The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-916.
123. Gami AS, Friedman PA, Chung MK, Caples SM, Somers VK. Therapy insight: interactions between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Nature* 2005; 2: 145-149.
124. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565-571.
125. Arzt M, Bradley TD. Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1300-1308.
126. Schulz R, Blau A, Borgel J, Duchna HW, Fietze I, Koper I, Prenzel R, Schadlich S, Schmitt J, Tasci S, Andreas S for the working group "Kreislauf und Schlaf" of the German Sleep Society (DGSM). Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J* 2007; 29: 1201-1205.
127. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS. Continuous positive airway pressure for central apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-2033.
128. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu K, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *Am J Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-1631.
129. Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep

- apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690-696.
130. Parra O, Arboix, Bechich S et al. Time course of sleep related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375-380.
131. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, Franklin KA. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. A 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 2008; 168: 297-301.
132. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, Yamamoto M, Ohta S, O' Donnell CP, Adachi M. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 612-617.
133. Foster GE, Hanly PJ, Ostrowski M, Poulin MJ. Effects of continuous positive airway pressure on cerebrovascular response to hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 720-725.
134. Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña J, Cabero-Salt L, Salcedo-Maiques E. Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Sleep Apnea Prevents New Vascular Events After Ischemic Stroke. *Chest* 2005; 128: 2123-2129.
135. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000; 247: 349-358.
136. Yumino D, Bradley TD. Pathogenesis of atherosclerosis. Is obstructive sleep apnea the new kid on the block? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 634-635.
137. Lorenzi-Filho G, Drager LF. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. A new paradigm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1219-1220.

138. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1998-2007.
139. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, un CK, Schwartz AR, Smith PL, Marino RL, Rodriguez A, Hubbard WC, O'Donnell CP et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res* 2005; 97: 698-706.
140. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL, Rodriguez A, Polotsky VY. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *J Am Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1290-1297.
141. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 613-618.
142. Baguet JF, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, Pépin L. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005; 128: 3407-3412.
143. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest* 2003; 124: 936-91.
144. Dematteis M, Julien C, Guillermet C, Sturm N, Lantuejoul S, Mallaret M, Lévy P, Gozal E. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodelling in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 227-235.
145. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *A J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 706-712.

146. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677-682.
147. Tasali E, Mokhelesi B, Cauter EV. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. Interacting epidemics. *Chest* 2008; 133: 496-506.
148. Theorell-Haglow J, Berne C, Janson C, Lindberg E. Obstructive sleep apnoea is associated with decreased insulin sensitivity in females. *Eur Respir J* 2008; 31: 1054-1060.
149. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuryiama T. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007; 131: 1387-1392.
150. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005; 165: 447-452.
151. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 156-162.
152. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007; 62: 969-974.
153. Neubauer JA. Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1593-1599.

154. Garvey JF, Taylor CT, Mc Nicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009; 33: 1195-1205.
155. Beguin PC, Joyeux-Faure M, Godin\_Ribout D, Levy P, Ribuot C. Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1064-1069.
156. Krieger J, Sforza E, Boudewijs A, Zamagni M, Petiu C. Respiratory effort during obstructive sleep apnea: role of age and sleep state. *Chest* 1997; 112: 87-884.
157. Ryan S, Taylor C, McNicholas W. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-2667.
158. Williams A, Scharf SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease and inflammation-is NF- $\kappa$ B the key? *Sleep Breath* 2007; 11: 69-76.
159. Winnicki M, Shamsuzzaman A, Lanfranchi P, Accurso V, Olson E, Davison D, Somers VK. Erythropoietin and obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2004; 17: 783-786.
160. Imagawa S, Yamauchi Y, Higuchi M, Neichi T, Hasegawa Y, Mukai HY, Suzuki N, Yamamoto M, Nagasawa T. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Blood* 2001; 98: 1255-1257.
161. Schulz R, Hummel C, Heineman S, Seeger W, Grimminger F. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 67-70.

162. Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, Ghandour H, Perelman A, Hedner J, Lavie P. Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1624-1628.
163. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. *Med Hypotheses* 2006; 66: 1069-1073.
164. Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, Rubin AH. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995; 18: 149-157.
165. Marti S, Samol G, Munoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, Sagalés T, Quesada P, Morell F. Mortality in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002; 20: 1511-1518.
166. Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Exp Physiol* 2007; 92: 51-65.
167. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Phenotypic and functional characterization of blood  $\gamma\delta$ T cells in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 18: 242-249.
168. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yanamoto , Adachi M. Elevated production of tumor necrosis factor- $\alpha$  by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 126: 1473-1479.
169. Imagawa S, Yamauchi Y, Ogawa K, Obara N, Suzuki N, Yamamoto M, Nagasawa T. Interleucin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Respiration* 2004; 71: 24-29.
170. Dyugovskaya L, Polyakov A, Lavie P, Lavie L. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 544-558.

171. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increase adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-939.
172. Dyugovskaya L, Lavie P, Hirsh M, Lavie L. Activated CD8+ T-lymphocytes in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005; 25: 820-828.
173. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Akihiko T, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J respir Crit Care Med* 2005; 172: 625-630.
174. Sen R, Baltimore D. Inducibility of  $\kappa$  immunoglobulin enhancer-binding protein NF- $\kappa$ B by a posttranslational mechanism. *Cell* 1986; 47: 921-928.
175. Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Lui SF. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor- $\kappa$ B in cardiovascular tissues *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 591-596.
176. Ryan S, Mc Nicholas WT, Taylor CT. A critical role for p38 map kinase in NF- $\kappa$ B signalling during intermittent hypoxia/reoxygenation. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355: 728-733.
177. Ryan S, Taylor C, Mc Nicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor- $\kappa$ B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 824-830.
178. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S et al. Activation of nuclear factor- $\kappa$ B in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath* 2006; 10: 43-50.
179. Semenza G. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology* 2004; 19: 176-182.

180. Huang LE, Gu J, Schau M, Bunn HF. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  is mediated by an O<sub>2</sub><sup>-</sup> dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7987-7992.
181. Fandrey J. Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: 977-988.
182. Cahan C, Decer MJ, Arnold JL et al. Diurnal variations in serum erythropoietin levels in healthy subjects and sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1992; 72: 2112-2117.
183. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE et al. HIF-1 $\alpha$  is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell* 2003; 112: 645-657.
184. Rius J, Guma M, Schachtrup C et al. NF- $\kappa$ B links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 $\alpha$ . *Nature* 2008; 453: 807-811.
185. Van Uden P, Kenneth NS, Rocha S. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  by NF- $\kappa$ B. *Biochem J* 2008; 412: 477-484.
186. Belaiba RS, Bonello S, Zahringer C et al. Hypoxia up-regulates hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  transcription by involving phosphatidylinositol 3-kinase and nuclear factor  $\kappa$ B in pulmonary artery smooth muscle cells. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 4691-4697.
187. Walmsley SR, Print C, Farahi N et al. Hypoxia-induced neutrophil survival is mediated by HIF-1 $\alpha$ -dependent NF- $\kappa$ B activity. *J Exp Med* 2005; 201: 105-115.
188. Scortegagna M, cataisson C, Martin RJ et al. HIF-1 $\alpha$  regulates epithelial inflammation by cell autonomous NF- $\kappa$ B activation and paracrine stromal remodelling. *Blood* 2008; 111: 3343-354.

189. Xie QW, Kashiwabara Y, Nathan C. Role of transcription factor NF- $\kappa$ B/Rel in induction of nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1994; 269: 4705-4708.
190. Jung F, Palmer LA, Zhou N, Johns RA. Hypoxic regulation of inducible nitric oxide synthase via hypoxia inducible factor-1 in cardiac myocytes. *Circ Res* 2000; 86: 319-325.
191. Taylor CT. Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor- $\kappa$ B in hypoxic inflammation. *J Physiol* 2008; 586: 4055-4059.
192. Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? *Chest* 2000; 117: 841-854.
193. Haunstetter A, Izumo S. Apoptosis: basic mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Circ Res* 1998; 82: 1111-1129.
194. Hasdai D, Sangiori G, Spagnoli LG et al. Coronary artery apoptosis in experimental hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999; 142: 317-325.
195. 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: 1186-1191.
196. Martin K, Stanchina M, Kouttab N, Harrington EO, Rounds S. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors cells in obstructive sleep apnea. *Lung* 2008; 186: 145-150.
197. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH. Inflammation, oxidative stress and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270-2278.

198. Peña M, Barceló A, Barbe F et al. Endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with sleep apnea syndrome. *Respiration* 2008; 76: 28-32.
199. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313-1316.
200. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763-1768.
201. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-1904.
202. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987; 10: 35-44.
203. Minemura H, Akashiba T, Yanamoto H, Akahoshi T, Kosaka N, Horie T. Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea. *Internal Medicine* 1998, 37: 1009-1013.
204. Sukegawa M, Noda A, Sugiura T, Nakata S, Yoshizaki S, Soga T, Yasuda Y, Iwayama N, Nakai S, Koike Y. Assessment of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome using 24-hour urinary catecholamines. *Clin Cardiol* 2005; 28: 519-522.
205. Ziegler MG, Mills PJ, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic

- nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001; 120: 887-893.
206. Hedner J, Darpo B, Ejnell , Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8: 222-229.
207. Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, Becker HF, Grote L, Voigt KH, Peter JH, Vogelmeier C. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004; 23: 255-262.
208. Elmasry A, Lindberg E, Hedner J, Janson C, Boman G. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. *Eur Respir J* 2002; 19: 511-517.
209. Alonso-Fernández A, Garcia Rio F, Arias MA, Hernanz A, Peña M, Pierol J, Barceló A, López-Collazo E, Garcia AA. Effects of CPAP upon oxidative stress and nitrate deficiency in sleep apnoea. A randomized trial. *Thorax* 2009; 64: 581-586.
210. Marrone O, Riccobono L, salvaggio A, Mirabella A, Bonanno A, Bonsignore MR. Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993; 103: 722-727.
211. Mills PJ, Kennedy BP, Loredó JS, Dimsdale JE, Ziegler MG. Effects of nasal continuous positive airway pressure and oxygen supplementation on norepinephrine kinetics and cardiovascular responses in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2006; 100: 343-348.
212. Phillips CL, Yang Q, Williams A, Roth M, Yee BJ, Hedner JA, Berend N, Grunstein RR. The effect of short-term withdrawal from continuous positive airway pressure therapy on sympathetic activity and markers of vascular

- inflammation in subjects with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 2007; 16: 217-225.
213. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenic importance for the development of hypertension? *J Hypertens* 1988; 6: 529-531.
214. Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, Waravdekar N, Zwillich C, Sinoway L. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol* 1995; 79: 581-588.
215. Narkiewicz K, Kato M, Phillips Bg, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 100: 2332-2335.
216. Dimsdale JE, Coy T, Ancoli-Israel S, Mills P, Clausen J, Ziegler MG. Sympathetic nervous system alterations in sleep apnea. The relative importance of respiratory disturbance, hypoxia and sleep quality. *Chest* 1997; 111: 639-642.
217. Lored JS, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen JL, Dimsdale JE. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea. *Chest* 1999; 116: 655-659.
218. Imadojemu VA, Mawji Z, Kunselman A, Gray KS, Hogeman CS, Leuenberger A. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2007; 131: 1406-1413.
219. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003; 1: 15-19.
220. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99: 106-109.

221. Fletcher EC. Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1600-1605.
222. Bao G, Metreveli N, Li R, Taylor A, Fletcher EC. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: role of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 1997; 83: 95-101.
223. Fletcher Ec, Bao Bg, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension* 1999; 34: 309-314.
224. Narkiewicz K, Van de Borne PJH, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772-76.
225. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2005; 36: 538-542.
226. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2000; 106: 2533-2536.
227. Esler M, Eikelis N. Is obstructive sleep apnea the cause of sympathetic nervous activation in human obesity? *J Appl Physiol* 2006; 100: 11-12.
228. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348-353.
229. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 354-360.
230. Kraiczi H, Hedner J, Pecker Y, Carlson J Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2000; 89: 493-498.

231. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens* 1996; 14: 77-84.
232. Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 187-191.
233. Imadojemu VA, Sinoway LI, Leuenberger UA. Vascular dysfunction in sleep apnea. A reversible link to cardiovascular disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 328-329.
234. Deanfield J, Donald A, Ferri C et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the working group on endothelin and endothelial factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 7-17.
235. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265.
236. Duchna HW, Orth M, Schultze-Werninghaus G, Guilleminault C, Stoohs RA. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure on vasodilatory endothelial function in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2005; 9: 97-103.
237. Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, Langenfeld M, Celermajer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 2006; 61: 491-495.

238. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607-2610.
239. Kohler M, Craig S, Nicoll D, Leeson P, Davies RJO, Stradling JR. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 984-988.
240. Comondore VR, Cheema R, Fox J, Butt A, Mancini GBJ, Fleetham JA, Ryan CF, Chan S, Ayas NT. The impact of CPAP on cardiovascular biomarkers in minimally symptomatic patients with obstructive sleep apnea: a pilot feasibility randomized crossover trial. *Lung* 2009; 187: 17-22.
241. Cracowski J, Salvat M, Tamisier R. How to assess endothelial function in patients with obstructive sleep apnea? *Sleep* 2005; 28: 1019.
242. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 409-415.
243. Makin AJ, Blann AD, Chung NA, Silverman SH, Lip GY. Assessment of endothelial damage in atherosclerotic vascular disease by quantification of circulating endothelial cells. *Eur Heart J* 2004; 25: 371-376.
244. Valgimigli M, Agnoletti L, Curello S et al. Serum from patients with coronary syndromes displays a proapoptotic effect on human endothelial cells: a possible link to pan-coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 264-270.
245. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
246. Yetik-Anacak G, Catravas JD. Nitric oxide and the endothelium: history and impact on cardiovascular disease. *Vascular Pharmacology* 2006; 45: 268-276.

247. Gruetter CA, Barry BK, McNamara DB, Gruetter DY, Kadowitz PJ, Ignarro L. Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosoamine. *J Cyclic Nucleotide Res* 1979; 5: 211-224.
248. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
249. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9265-9269.
250. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
251. Koshland DE. The molecule of the year. *Science* 1992; 258: 1861.
252. Hart CM. Nitric oxide in adult lung disease. *Chest* 1999; 115: 1407-1417.
253. Gladwin MT, Crawford JH, Patel RP. The biochemistry of nitric oxide, nitrite and haemoglobin: role in blood flow regulation. *Free Radic Biol Med* 2004; 36: 707-717.
254. Dusse LMS, Vieira LM, Carvalho MG. Revisão sobre óxido nítrico. *J Bras Patol Med Lab* 2003; 39: 343-350.
255. Haigh JSJ, Djupesland PG. Nitric oxide (NO) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep and Breathing* 2003; 7: 53-61.
256. Simon DI, Mullins ME, Jia L et al. Polynitrosylated proteins: characterization, bioactivity and functional consequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4736-4741.

257. Haddad IY, Pataki G, Hu P et al. Quantification of nitrotyrosine levels in lung sections of patients and animals with acute lung injury. *J Clin Invest* 1994; 94: 2407-2413.
258. Kooy NW, Royall JA, Ye YZ et al. Evidence for in vivo peroxynitrite production in human acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1250-1254.
259. Michael T, Felon O. Nitric oxide synthase: which, where, how and why? *J Clin Invest* 1997; 100: 2146-2152.
260. Griffith OW, Stueher DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 707-734.
261. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls. *Cell* 1994; 78: 915-918.
262. Stueher DJ. Structure-function aspects in the nitric oxide synthases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 339-359.
263. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 682-685.
264. Christopherson KS, Bred DS. Nitric oxide in excitable tissues: physiological roles and disease. *J Clin Invest* 1997; 100: 2424-2429.
265. Nathan C. Inducible nitric oxide synthase: what difference does it make? *J Clin Invest* 1997; 100: 2417-2423.
266. Pollock JS, Forstermann U, Mitchell JA, Warner TD, Schmidt HH, Nakane M, Murad F. Purification and characterization of particulate endothelium-derived relaxing factor synthase from cultured and native bovine aortic endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10480-10484.

267. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wag J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74: 349-353.
268. Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5212-5216.
269. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ, Drazen J, Gaston B, Sugarbaker D, Stamler JS. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 371-377.
270. Baylis C, Vallance P. Measurement of nitrite and nitrate levels in plasma and urine – what does this measure tell us about the activity of the endogenous nitric oxide system? *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 1998; 7: 59-62.
271. Florin TH, Neale G, Cummings JH. The effect of dietary nitrate on nitrate and nitrite excretion in man. *Br J Nutr* 1990; 64: 387-397.
272. Rhodes PM, Leone AM, Francis PL, Struthers AD, Moncada S. The L-arginine: nitric oxide pathway is the major source of plasma nitrite in fasted humans. *Biomed Biophys Res Commun* 1995; 209: 590-595.
273. Wang J, Brown MA, Tam SH, Chan MC, Whitworth JA. Effects of diet on measurement of nitric oxide metabolites. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1997; 24: 418-420.
274. Shen W, Zhang X, Zhao G, Wolin MS, Sessa W, Hintze TH. Nitric oxide production and NO synthase gene expression contribute to vascular regulation during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 1125-1134.
275. Catravas JD, Lazo JS, Dobuler KJ, Mills LR, Gillis CN. Pulmonary endothelial dysfunction in the presence or absence of interstitial injury induced by

- intratracheally injected bleomycin in rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 70-746.
276. Barcelo A, Miralles C, Barbe F, Vila M, Pons S, Agusti AG. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 16: 644-647.
277. Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lucke C, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000; 55: 1046-1051.
278. Svatikova A, Wolk R, Wang HH, Otto ME, Bybee KA, Singh RJ, Somers VK. Circulating free nitrotyrosine in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol* 2004; 287: 284-287.
279. Carlson J, Hedner J, Pettersson A. Increased plasma concentration of ADMA, a naturally occurring nitric oxide synthesis inhibitor in OSA patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A869.
280. McQuillan LP, Leung GK, Marsden PA et al. Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *Am J Physiol* 1994; 267: 1921-1927.
281. Ip MSM, Lam B, Chan L, Zheng L, Tsang KWT, Fng PCW, Lam W. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166-2171.
282. Schulz R, Seeger W, Grimminger F. Serum nitrite/nitrate levels in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1997-1998.

283. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients. Effects of nCPAP treatment. *J. Mol Neurosci* 2003; 21: 57-63.
284. Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Ishii T, Miyashita A, Akishita M, Tob k, Ouchi Y. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2003; 4: 403-407.
285. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, Santa T, Imai K, Hashimoto M, Yoshizumi M, Ouchi Y. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure. Possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J* 2005; 69: 221-226.
286. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, Hua C, Swedler WI, Scheff PA, Rubinstein I. Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1997; 111: 1500-150.
287. Agustí AGN, Barbé F, Togores B. Exhaled nitric oxide in patients with sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 231-235.
288. Barros R, Teixeira J, Moreira N, Dias R, Pinto P, Bárbara C. O óxido nítrico exalado como indicador da inflamação das vias aéreas. *Boletim do Hospital Pulido Valente* 2007; 1: 15-18.
289. Pinto P, Bárbara C, Dias R, Teixeira J, Canhão C, Marques Gomes MJ. Exhaled nitric oxide in obstructive sleep apnea patients: short term and long term response to automatic positive airway pressure therapy. *Eur Respir J* 2007; 697S.
290. Dias AT, Teixeira J, Martinho C, Pinto P, Oliveira A, Bárbara C, Paiva T. Exhaled nitric oxide in obstructive sleep apnea syndrome and healthy subjects:

- the influence of age and other clinical variables. *J Sleep Res* 2008;17(1)Suppl. 1;184.
291. Prabhakar NR. Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 859-860.
  292. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
  293. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 1683-1692.
  294. Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, Juncos LA, Greene EL, McConnell JP, Somers VK. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2005; 26: 2435-2439.
  295. Therond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress : an analytical approach. *Curr Opin clin nutr Metab care* 2000; 3: 373-384.
  296. Barcelo A, Miralles C, Barbe F, Vila M, Pons S, Agusti AG. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 16: 644-647.
  297. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27: 123-128.
  298. Carpagno GE, Kharitonov SA, Resta O et al. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2003; 124: 1386-1392.
  299. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005; 127: 1674-1679.

300. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulianis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003; 4: 225-228.
301. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566-570.
302. Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea: association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001; 120: 900-908.
303. Svatikova A, Wolk R, Magera MJ, Shamsuzzaman AS, Phillips BG, Somers VK. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea. *Eur J Heart* 2004; 25: 1325-1329.
304. Jordan W, Berger C, Cohrs S, Rodenbeck A, Mayer G, Niedmann PD, von Ahsen N, Ruther E, Kornhuber J, Bleich S. CPAP-therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neural Transm* 2004; 111: 683-689.
305. Xu W, Chi L, Row BW et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience* 2004; 126: 313-323.
306. Veasy SC, Davis CW, Fenik P et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep* 2004; 27: 194-201.
307. Zhan G, Serrano F, Fenik P et al. NADPH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 921-929.

308. Wali SO, Bahammam AS, Massaeli H, Pierce GN, iliskovic N, Singal PK, Kryger MH. Susceptibility of LDL to oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1998; 21: 290-296.
309. Ozturk L, Mansour B, yuksel M, Yalcin AS, celikoglu F, Gokhan N. Lipid peroxidation and osmotic fragility of red blood cells in sleep-apnea patients. *Clin Chim Acta* 2003; 332: 83-88.
310. Hatipoglu U, Rubinstein I. inflammation and obstructive sleep apnea syndrome: how many ways do I look at thee? *Chest* 2004; 126: 1-2.
311. Hartmann G, Tschop M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschop K, Hautmann H, endres S, Toepfer M. High altitude increases circulating interleucin-6, interleucin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine* 2000; 12: 246-252.
312. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 678-683.
313. Ohga E, Tomit T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstrutive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8 and MCP1. *J Appl Physiol* 2003; 94 179-184.
314. Lui MM, Lam JC, Mak HK, Xu A, Ooi C, Lam DC, Choi-wo J, Kong PL, Ip MS. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest* 2009; 135: 950-956.
315. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accuso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-2464.

316. Punjabi NM, Beamer B. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of obesity. *Sleep* 2007; 30: 29-34.
317. Guilleminalt C, Kirisoglu C, Ohayon NM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004; 27; 1507-1511.
318. Athanasios G, Kaditis AG, Alexopoulos EL et al. Morning levels of C-reactive protein in children with obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 171: 282-286.
319. Minoguchi K, Yokoe T, Tanaka A, Ohta S, Hirano T, Yoshino G, O'Donnell CP, Adachi M. Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2006; 28: 378-385.
320. Riha RL, Brander P, Vennelle m et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  (308) gene polymorphism in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2005; 26: 673-678.
321. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 340-350.
322. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 37-42.
323. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
324. Ridker PM, Cushman M, Stamfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-428.

325. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 2149-2153.
326. Lévy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 2009; 34: 243-260.
327. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-676.
328. Vgontzas AN, Papanicolaou D, Bixler EO et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia. *J Clin Endocrin Metab* 2000; 85: 1151-1158.
329. Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 169: 1231-1237.
330. Tan KC, Chow WS, Lam JC et al. Advanced glycation endproducts in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006; 29: 329-333.
331. Pallayova M, Donic V, Tomori Z. Beneficial effects of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2008; 81: 8-11.
332. Dawson A, Abel SL, Loving RT et al. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during seep. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 538-542.
333. Harsch IA, Hahn EG, Pour Schahin S. Effect of CPAP on insulin resistance in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2008; 63: 384-385.

334. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 716-721.
335. Patel SR, Palmer LJ, Larkin EK, Jenny NS, Wite DP, Redline S. Relationship between obstructive sleep apnea and diurnal leptin rhythms. *Sleep* 2004; 27: 235-239.
336. Barcelo A, Barbe F, Llompart E et al. Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: role of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 183-187.
337. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-586.
338. Sanner BM, Kollhossler P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2004; 23: 601-604.
339. Harsh IA, Konturek PC, Koebnick C et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003; 22: 251-257.
340. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. US Department of Health, Education and Welfare Public Health Service – NIH/NIND; 1968.
341. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension. An overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-1757.
342. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: mechanisms. *Sleep* 2002; 25: 499-506.

343. Edwards N, Wilcox I, Sullivan CE. Sleep apnea in women. *Thorax* 1998; 53S: S12-S15.
344. Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, Schory K, Dover L, MacDonald M, Patel SR, Fogel RB, Malhotra A, White DP. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2020-2027.
345. Young T, Finn L, Ustin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1181-1185.
346. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Robbins JA. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1186-1192.
347. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev* 2008, 12: 481-496.
348. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, Sagara Y, Taketani Y, Orimo H, Ouchi Y. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92: 3431-3435.
349. Faulx MD, Larkin EK, Hoit BD, Aylor JE, Wright AT, Redline S. Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004; 27: 1113-1120.
350. Young T, Finn L. Epidemiological insights into the public health burden of sleep disordered breathing: sex differences in survival among sleep clinic patients. *Thorax* 1998; 53S: S16-S19.
351. Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol* 2007; 92: 67-78.

352. Redenius R, Murphy C, O'Neil E, Al-Hamwi M, Zalleck SN. Does CPAP lead to change in BMI? *J Clin Sleep MED* 2008; 4: 205-209.
353. Kajaste S, Brander PE, Telakivi T, Partinemn M, Mustajoki P. A cognitive-behavioural weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med* 2004; 5: 125-131.
354. Harsh IA, Konturek PC, Koebnick C et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003; 22: 251-257.
355. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 869-894.
356. Takase B, Akima T, Satomur K, Ohsuzu F, Mastui T, Ishihara M, Kurita A. Effects of chronic sleep deprivation on autonomic activity by examining heart rate variability, plasma catecholamines, and intracellular magnesium levels. *Biomed Pharmacotherap* 2004; 58S: S35-S39.
357. Andersen ML, Martins PJ, D'Almeida V, Bignotto M, Tufik S. Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats. *J Sleep Res* 2005; 14: 83-90.
358. Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler M. Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin 2 levels in humans: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1979-1985.
359. Cheng TO. Effect of sleep deprivation on cardiovascular health. *Int J Cardiol* 2009; 134: 293-294.

360. Carter N, Henderson R, Lal S, Hart M, Booth S, Hunyor S. Cardiovascular and autonomic response to environmental noise during sleep in night shift workers. *Sleep* 2002; 25: 457-464.
361. Ogawa Y, Kanbayashi T, Saito Y, Takahashi Y, Kitajima T, Takahashi K, Hishikawa Y, Shimizu T. Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique. *Sleep* 2003; 26: 986-989.
362. Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewer HK. Cardiovascular, inflammatory and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 294-302.
363. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE, Punjabi NM. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2006; 29: 1009-1014.
364. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D. Short sleep duration as a risk factor for hypertension analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006; 47: 833-839.
365. Su TC, Lin LY, Baker D, Schnall PL, Chen MF, Hwang WC, Chen CF, Wang JD. Elevated blood pressure, decreased heart rate variability and incomplete blood pressure recovery after a 12-hour night shift work. *J Occup Health* 2008; 50: 380-386.
366. Tanaka S, Yashiro A, Nakashima et al. Plasma nitrate/nitrite level is inversely correlated with plasma low density lipoprotein cholesterol level. *Clin Cardiol* 1997; 20: 361-365.

367. Hognestad A, Aukrust P, Wergeland R, Stokke O, Gullestad L, Semb AG, Holm T, Andreassen AK, Kjekshus JK. Effects of conventional and aggressive statin treatment on markers of endothelial function and inflammation. *Clin Cardiol* 2004; 27: 199-203.
368. Kohno M, Yokokawa K, Minami et al. Plasma levels of nitric oxide and related vasoactive factors following long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with essential hypertension. *Metabolism* 1999; 48: 1256-1259.
369. Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2007; 132: 1322-1336.
370. Roth T. Characteristics and determinants of normal sleep. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 8-11.
371. Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 406-418.
372. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Piece RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 2009; 32: 150-157.
373. Quan SF, Redline S, Collop NA. Hypopnea scoring in the Sleep Heart Health Study. *Chest* 2008; 133: 1054-1055.
374. Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. An outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1150-1155.

375. Budhiraja R, Parthasarathy S, Drake CL, Roth T, Sharief I, Budhiraja P, Saunders V, Hudgel DW. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. *Sleep* 2007; 30: 320-324.
376. Wolkove N, Baltzan M, Kamel H, Dabrusin R, Palayew M. Long-term compliance with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Can Respir J* 2008; 15: 365-369.
377. Brostrom A, Stromberg A, Ulander M, Fridlund B, Martensson J, Svanborg E. Perceived informational needs, side-effects and their consequences on adherence-a comparison between CPAP treated patients with OSAS and healthcare personell. *Patient Educ Couns* 2009; 74: 228-235.
378. Wenzel M, Neifer C, Wenzel G, Kerl J, Jurgens K, Suchi S, Kohler D. Follow-up examination and probatory CPAP therapy of obstructive sleep apnoea increase the long-term compliance. *Pneumologie* 2008; 62: 75-79.
379. Silva RS, Truksinas V, Mello-Fujita L, Truksinas E, Zanin LK, Pinto MC, Paula MS, Skomro RP, Bittencourt LR, Tufik S. An orientation session improves objective sleep quality and mask acceptance during positive airway pressure titration. *Sleep Breath* 2008; 12: 85-89.
380. Weaver T, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 15: 173-178.
381. Richards D, Bartlett DJ, Wong K, Malouff J, Grunstein RR. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioural treatment intervention: a randomized trial. *Sleep* 2007; 30: 635-640.
382. Moreira S, Canhão C, Cadarso F, Santos R, Marques S, Teixeira J, Fernandes F, Pamplona P, Pinto P, Santos O, Borrego M, Bárbara C. The efficacy of an

- education program on nasal continuous positive airway pressure (CPAP) compliance. *Rev Port Pneumol* 2002; 3: 264.
383. Rolfe I, Olson LG, Sanders NA. Long-term acceptance of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1130-1133.
384. Mador MJ, Krauza M, Pervez A, Pierce D, Braun M. Effect of heated humidification on compliance and quality of life in patients with sleep apnea using nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2005; 128:2151-2158.
385. Martins De Araújo MT, Vieira SB, Vasquez EC, Fleury B. Heated humidification or face mask to prevent upper airway dryness during continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000; 117: 142-147.
386. Randerath WJ, Meier J, Genger H, Domanski U, Rühle KH. Efficiency of cold passover and heated humidification under continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 2002; 20: 183-186.
387. Rakotonanahary D, Pelletier-Fleury N, Gagnadoux F, Fleury B. Predictive factors for the need for additional humidification during nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2001; 119: 460-465.
388. Winck JC, Delgado JL, Almeida JM, Marques JA. Heated humidification during nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome: objective evaluation of efficacy with nasal peak inspiratory flow measurements. *Am J Rhinol* 2002; 16: 175-177.
389. Rakotonanahary D, Pelletier-Fleury N, Gagnadoux F, Fleury B. Predictive factors for the need for additional humidification during nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2001; 119: 460-465.

390. Duong M, Jayaram L, Camfferman D, Catcheside P, Mykytyn I, McEvoy RD. Use of heated humidification during nasal CPAP titration in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2005; 26: 679-685.
391. Popescu G, Latham M, Allgar V, Elliot MV. Continuous positive airway pressure for sleep apnea/hypopnoea syndrome: usefulness of a 2 week trial to identify factors associated with long term use. *Thorax* 2001; 56: 727-733.
392. Salgado S, Boleo-Tomé JP, Canhão C, Dias R, Teixeira J, Pinto P, Bárbara C. Impacto da humidificação aquecida na terapia do síndrome de apneia obstrutiva do sono com pressão positiva em vias aéreas automática. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2008; 34: 690-694.
393. Miljeteig H, Hoffstein V. Determinants of continuous positive airway pressure level for treatment of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1526-1530.
394. Desai H, Patel A, Patel P, Grant BJ, Mador MJ. Accuracy of autotitrating CPAP to estimate the residual apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea on treatment with autotitrating CPAP. *Sleep Breath* 2009; 13: 383-390.
395. Ghasemi A, Asl SZ, Mehrabi Y, Saadat N, Azizi F. Serum nitric oxide metabolite levels in a general healthy population: relation to sex and age. *Life Sciences* 2008; 83: 326-331.
396. Yufu K, Takahashi N, Okada N, Shinohara T, Hara M, saikawa T, Yoshimatsu H. influence of systolic blood pressure and cigarette smoking on endothelial function in young healthy people. *Circ J* 2009; 73: 174-178.
397. Otto ME, Svatikova A, Barretto RBM, Santos S, Hoffmann M, Khanderia B, Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004; 109: 2507-2510.

398. Choi JW, Pai SH, Kim SK, Ito M, Park CS, Cha YN. Increase in nitric oxide concentrations correlate strongly with body fat in obese humans. *Technical Briefs* 2001; 47: 1106-1109.
399. Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Zurakowski A. Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity. *Metabolism* 2004; 53: 1268-1273.
400. Patruno V, aiolfi S, Costantino G, Murgia R, Selmi C, Malliani A, Montano N. Fixed and autoadjusting continuous positive airway pressure treatments are not similar in reducing cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 131: 1393-1399.
401. 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: 1284-1289.
402. Dimsdale J, Moss J. Short-term catecholamine response to psychologic stress. *Psychosom Med* 1980; 42: 493-497.
403. Esler M, Jennings G, Korner P. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11: 3-20.
404. Silverberger DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 209-215.

405. Verdecchia P, Schillaci G, boldrini F et al. Risk stratification of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension using noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Cardiol* 1990; 66: 583-590.
406. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-851.
407. Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2005; 46: 156-161.
408. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J respir Crit Care Med* 1998; 157: 111-115.
409. Hla KM, Skatrud JB, Finn L, Palta M, Young T. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest* 2002; 122: 1125-1132.
410. Faccenda JF, Mackay TW; Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344-348.
411. Turnball F. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
412. Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J hypertens* 2003; 21: 1055-1076.

413. Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res* 2005; 28: 385-407.
414. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere, ML, DeBacquer DA. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 55 - 61.
415. Itzhaki S, dorchin H, clark G, Lavie L, Lavie P, Pillar G. The effects of 1-year treatment with a Herbst mandibular advancement splint on obstructive sleep apnea, oxidative stress and endothelial function. *Chest* 2007; 131: 740-749.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao **Professor Doutor Ramiro Ávila**, que desde o início da minha actividade na faculdade, me imprimiu o gosto pela investigação científica, agradeço todo o apoio e estímulo para a realização deste trabalho.

Ao **Professor Doutor António Bensabat Rendas** devo parte da minha formação científica, tendo sido o meu orientador da tese de mestrado e continuando a dar o seu inestimável contributo para a minha progressão na carreira académica.

À **Professora Doutora Maria João Marques Gomes** por ter aceite a orientação desta tese, pelos seus ensinamentos, apoio e disponibilidade constantes. A sua motivação, entusiasmo e dinamismo constituíram o maior incentivo para a realização deste estudo.

À **Professora Doutora Cristina Bárbara**, que é co-Orientadora desta tese e que acompanhou a par e passo todo o processo de elaboração da mesma, expresso os meus agradecimentos pelas sugestões, críticas construtivas e pelo rigor científico que sempre me transmitiu. E um agradecimento muito especial pela sua amizade, apoio, incentivo e disponibilidade constantes.

Aos **Professores Doutores Miguel Mota Carmo, Emília Monteiro e Paula Macedo**, pela sua preciosa ajuda no processo de elaboração do desenho do estudo experimental.

À **Professora Doutora Maria Guarino** e à **Dr<sup>a</sup>. Rita Patarrão**, agradeço a competência, a dedicação e a disponibilidade com que sempre executaram os doseamentos dos nitratos plasmáticos, bem como o apoio e o incentivo demonstrados.

Ao **Dr. Josep Montserrat** do Hospital Clinic de Barcelona, agradeço toda a cordialidade com que fui recebida, todos os ensinamentos relativos à tecnologia e ao funcionamento dos vários equipamentos de CPAPs de ajuste automático de pressão e de me ter proporcionado a oportunidade de colaborar na elaboração de um artigo científico publicado.

Ao **Dr. Júlio Calaça** e à **Técnica de Cardiopneumologia Paula Calaça**, pelo seu valioso contributo na leitura e interpretação dos resultados das monitorizações ambulatoriais da pressão arterial dos doentes.

À **Dr<sup>a</sup>. Paula Marinho**, pela colaboração prestada na realização das avaliações nutricionais dos doentes e controlos.

À **Dr<sup>a</sup>. Berta Mendes**, expresso o meu agradecimento pela amizade, encorajamento e pela constante disponibilidade para me aliviar de algumas tarefas de docência.

Às **Dr<sup>as</sup>. Ana Sofia Oliveira** e **Amélia Feliciano**, agradeço a sua amizade, apoio e incentivo bem como a sua generosidade na partilha de actividades assistenciais.

A **todo o corpo docente** pelo apoio e amizade demonstrados.

Aos meus **colegas do Serviço** de Pneumologia II do Centro Hospitalar Lisboa Norte-Hospital Pulido Valente, pela simpatia e amizade ao longo de todos estes anos.

Ao **Dr. Baltazar** pela competência e dedicação demonstradas no tratamento estatístico dos dados.

Às **Técnicas de Cardiopneumologia Cristina Canhão, Rita Dias e Joana Teixeira**, agradeço a sua dedicação e competência na realização e leitura das polissonografias e na adaptação e *follow-up* dos CPAPs.

Aos **Técnicos de Cardiopneumologia** do Serviço de Cardiologia 2 do Centro Hospitalar Lisboa Norte-Hospital Pulido Valente, **Célia Barros, João Cruz, Marina Rocha e Sara Lopes**, um agradecimento pela colocação das monitorizações ambulatoriais da pressão arterial dos doentes.

Aos **Técnicos de Cardiopneumologia Liliana Raposo, Margarida Rocha, Nuno Moreira e Raquel Barros**, agradeço o seu apoio e incentivo constantes.

À **Técnica de Análises Clínicas Eunice Silva**, pela sua dedicação e empenho na colheita e processamento das amostras sanguíneas e urinárias dos doentes e controlos.

Às **Secretárias Ana Santos e Carla Batista**, agradeço toda a dedicação e colaboração em muito trabalho de carácter logístico e organizativo, cuja imprescindibilidade é sabidamente evidente.

À **Ana Correia**, agradeço todo o apoio e empenho que dedicou nas tarefas de organização de todo o material necessário para a actividade experimental.

Aos **doentes**, agradeço pela participação no estudo, esperando ter retribuído, na prestação de cuidados e assistência, bem como ter contribuído para o despertar da importância da investigação clínica para uma eventual aplicação futura dos resultados na prática clínica.

Ao **grupo controlo**, quero expressar um agradecimento especial, por terem colaborado num estudo que era tão exigente do ponto de vista metodológico, tendo acedido ao cumprimento de uma dieta específica, à recolha de urina de 24 horas e à colheita de sangue.

À **Empresa Vitalaire Air Liquide**, especialmente à **Carmina Albuquerque** e ao **Humberto Gomes** por me terem disponibilizado os equipamentos de CPAP para o estudo e por todo o apoio e dedicação constantes.

À **Empresa Vitalaire Air Liquide**, por me ter proporcionado a impressão gráfica desta tese.

Aos **meus pais, irmã e sobrinhos** pela compreensão, apoio, carinho e encorajamento permanentemente evidenciados e que muito contribuíram para a elaboração desta tese.

Ao meu marido **Rui** pelo carinho, apoio e incentivo constantes.

Aos **meus amigos**, por todo o apoio e amizade com que sempre me têm pautado, tendo tido um papel ainda maior nesta fase da minha vida.

Às demais pessoas, que directa ou indirectamente possibilitaram a execução deste trabalho.