19 APNÉIA DO SONO E DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES CAUSAS E CONSEQÜÊNCIAS

Simone de Oliveira Alvarenga Prezotti
Doutoranda em Pneumologia pela Disciplina de Pneumologia – FMUSP
Marília Montenegro Cabral
Doutoranda em Pneumologia pela Disciplina de Pneumologia – FMUSP
Geraldo Lorenzi-Filho
Médico Assistente da Disciplina de Pneumologia - FMUSP
Diretor do Laboratório de Sono da Disciplina de Pneumologia, InCor, HC - FMUSP
Laboratório do sono: Instituto do Coração – Disciplina de Pneumologia - FMUSP

Introdução

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) é uma condição clínica na qual obstruções repetitivas da via aérea superior ocorrem durante o sono, gerando apnéias e ou hipopnéias recorrentes. Os pacientes portadores de SAOS apresentam, ronco alto, sono fragmentado e sonolência excessiva diurna. Young e colaboradores determinaram a prevalência de SAOS ao estudarem uma população saudável, adulta, de 4% em homens e 2% em mulheres[1].

Os potenciais efeitos deletérios da SAOS sobre o sistema cardiovascular são múltiplos. As apnéias e/ou hipopnéias recorrentes causam hipóxia; aumento da pressão intra-torácica negativa com conseqüente aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo; despertares do sono e aumento da atividade nervosa simpática. Desde o início das pesquisas clínicas em SAOS a associação com doença cardiovascular foi reconhecida. Inicialmente, foram documentadas a alta prevalência de arritmias noturnas, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e pulmonar, e cor pulmonale entre pacientes com SAOS . Mais recentemente, existem evidências correlacionando a SAOS com o desenvolvimento e progressão da hipertrofia e disfunção ventricular esquerda[2,3].

Se por um lado a SAOS pode provocar ou contribuir para distúrbios cardiovasculares, por outro lado, distúrbios cardíacos primários, representados pela insuficiência cardíaca congestiva podem gerar a respiração de Cheyne-Stokes (RCS), caracterizada por períodos de hiperventilação interpostos por apnéias centrais. A RCS é freqüente entre os pacientes com insuficiência cardíaca, e provoca fragmentação do sono e sonolência diurna, além de poder contribuir para a deterioração cardiovascular. Este portanto, é um exemplo de um distúrbio cardíaco primário provocando um distúrbio respiratório do sono.

O presente capítulo pretende revisar a fisiopatologia desses distúrbios respiratórios do sono e suas respectivas conseqüências cardiovasculares, bem como seu tratamento.

Apnéia Obstrutiva do Sono

A apnéia obstrutiva é caracterizada pelo colapso da via aérea superior, secundário à redução do tônus da musculatura inspiratória desta via aérea que ocorre fisiologicamente durante o sono.

O sono é caracterizado por 2 fases distintas; uma fase chamada de não movimentos rápidos dos olhos (sono não REM) e uma fase de movimentos rápidos dos olhos (sono REM). Em humanos saudáveis o início do sono não REM é associado com reduções do índice metabólico, da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), da freqüência cardíaca e pressão arterial. Este fato promove um descanso fisiológico ao miocárdio e reduz sua necessidade de oxigênio. Entretanto, o sono REM é associado com elevações intermitentes do índice metabólico, da atividade do SNS, da freqüência cardíaca e pressão arterial, freqüentemente para níveis iguais ou maiores aos en-

contrados no estado de vigília. Uma vez que, o sono não REM ocupa aproximadamente 80% do tempo total do sono, o seu efeito no sistema cardiovascular predomina e portanto o repouso cardíaco ocorre.

Infelizmente um dos maiores efeitos fisiopatológicos da apnéia obstrutiva do sono é a quebra do estado de quiescência cardiovascular, através da fragmentação do sono, além de promover sobrecarga ao miocárdio através de vários mecanismos descritos a seguir.

Efeitos fisiopatológicos no sistema cardiovascular (figuras 1 e 2)

A SAOS pode adversamente afetar o sistema cardiovascular tanto aguda como cronicamente, através de vários mecanismos fisiopatológicos representados principalmente por 3 elementos chaves: **aumento da pressão intra-torácica negativa** contra uma via aérea ocluída, **hipóxia e hipercapnia** durante a apnéia e **despertares do sono** ao término da apnéia. A pre-

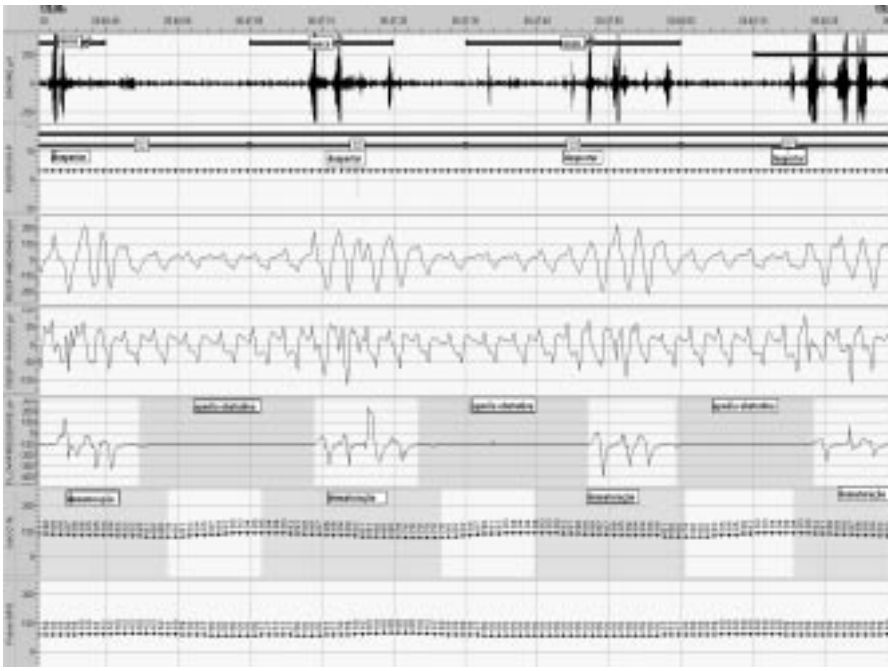


FIGURA 1: Traçado polissonográfico mostrando apnéia obstrutiva. Nota-se a dessaturação após a apnéia e o despertar do sono abolindo-a.

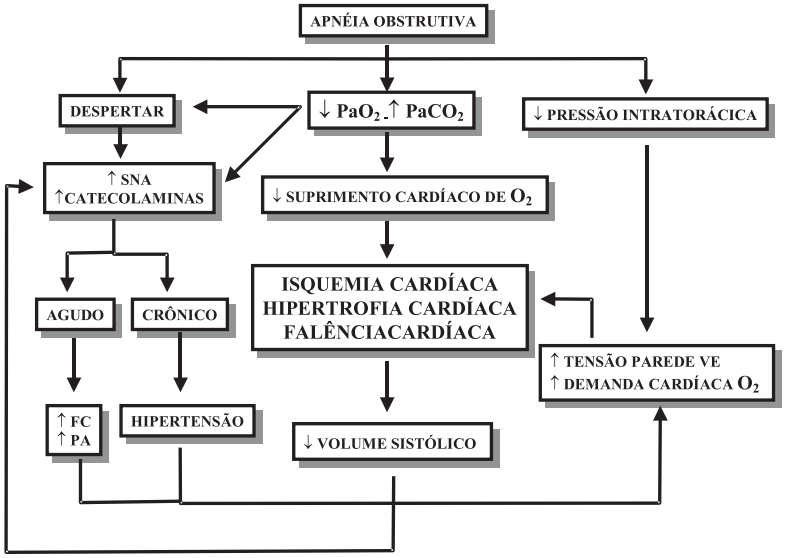


FIGURA 2: Diagrama evidenciando os mecanismos fisiopatológicos da apnéia obstrutiva do sono. (Modificado da referência 3)

sença desses elementos chaves determina a **ativação do sistema nervoso simpático** o qual promove oscilações agudas da pressão arterial e contribui para a gênese da HAS nos pacientes portadores de SAOS.

Os principais mecanismos fisiopatológicos, que ocorrem conjunto e sinérgicamente, serão didaticamente descritos abaixo.

Pressão intra-torácica negativa

Durante a apnéia obstrutiva, o paciente gera esforços respiratórios inefetivos, pois a via aérea permanece obstruida. Os esforços progressivamente maiores geram altas pressões intratorácicas negativas e exercem efeitos deletérios sobre a função cardíaca com conseqüente redução do débito cardíaco por 2 motivos principais:

•**Aumento da pós carga do ventrículo esquerdo:** O gradiente de pressão entre a pressão intra-cavitária (ventricular esquerda) e extra-cavitária (intra-torácica) é alargado e este fato promove aumento da pressão transmural ventricular esquerda no final da sístole ventricular. O aumento da pressão transmural ventricular esquerda é o principal determinante da pós-carga do ventrículo esquerdo.

• **Aumento do retorno venoso:** O aumento do retorno venoso para o ventrículo direito leva à distensão ventricular direita que pode promover o desvio do septo intra-ventricular para a esquerda dificultando o enchimento ventricular esquerdo.

Hipóxia intermitente

A hipóxia intermitente é conseqüência direta da apnéia e causa vasoconstricção pulmonar e aumento da pressão arterial pulmonar. A hipertensão arterial pulmonar resultante, promove aumento da pós-carga do ventrículo direito e pode reduzir o débito cardíaco desta câmara ou causar distensão ventricular direita e desvio do septo intra-ventricular para a esquerda durante a diástole. A hipóxia pode reduzir o débito cardíaco por deprimir diretamente a contratilidade cardíaca e diminuir o relaxamento de ambos os ventrículos. É também uma potente estimuladora do sistema nervoso simpático. Em alguns pacientes, a hipóxia associada ao aumento da pós-carga pode contribuir para alterações eletrocardiográficas isquêmicas[4].

Despertar do sono ao término da apnéia

A apnéia obstrutiva é quase invariavelmente terminada por um breve despertar em resposta a hipóxia, hipercapnia e esforço respiratório inefetivo. Neste contexto, o despertar do sono é um mecanismo de defesa que promove a estimulação dos músculos dilatadores faríngeos permitindo a restauração da perviedade da via aérea e do fluxo de ar. O despertar do sono promove aumento da atividade do sistema nervoso simpático e da pressão arterial. A fragmentação do sono secundária aos microdespertares que seguem as apnéias, são responsáveis pela hipersonolência diurna encontrada em portadores de SAOS.

Ativação do sistema nervoso simpático

A ativação do sistema nervoso simpático é um importante elemento fisiopatológico secundário à apnéia obstrutiva do sono em decorrência de estímulos sinérgicos de 5 fatores: hipóxia, hipercapnia, apnéia, redução do débito cardíaco e despertar do sono. Durante uma respiração normal, a insuflação pulmonar promove estimulação vagal a qual suprime o fluxo simpático. Quando a insuflação pulmonar cessa durante a apnéia, essa inibição simpática desaparece permitindo o aumento exagerado do fluxo simpático central.

Durante a manobra de Mueller e apnéia obstrutiva ocorre inicialmente um aumento da pressão transmural ventricular esquerda, diminuição da pressão arterial e concomitante redução da atividade simpática, provavelmente resultante da estimulação dos barorreceptores carotídeos e do arco aórtico. Tardiamente a esse eventos, entretanto, ocorre um aumento pronunciado da atividade simpática que pode ser secundário a estímulo químico ou a redução do débito cardíaco e da pressão arterial. Ao término da oclusão da via aérea a pressão arterial aumenta para nível igual ou maior ao basal logo após que o pico da atividade simpática é alcançado[5].

O aumento da estimulação simpática e pressão arterial associadas ao aumento da pressão intratorácica negativa promovem ao aumento da pressão transmural ventricular esquerda não apenas durante mas após o término da apnéia deixando os

pacientes mais susceptíveis ao desenvolvimento de isquemia miocárdica, arritmias cardíacas e redução do débito cardíaco durante várias vezes a cada noite. Esses efeitos adversos são mais importantes em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e coronária.

Em resumo, existem vários mecanismos fisiopatológicos que afetam o sistema cardio-vascular. A extensão que cada um desses mecanismos e suas conseqüências comprometem o desempenho cardíaco é influenciada pelo estado contrátil do miocárdio e insuficiência coronária, sendo tanto mais grave quanto maior o comprometimento miocárdico. Portanto, em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), a SAOS pode contribuir para piora da disfunção ventricular, precipitar arritmias cardíacas graves durante a noite e por conseguinte, ser responsável pelo aumento da morbimortalidade desses pacientes. Em alguns pacientes com ICC as conseqüência da SAOS podem precipitar o aparecimento de congestão pulmonar com resultante queda da $PaCO_2$, promovendo uma mudança no padrão da apnéia de obstrutiva para central [6].

Por outro lado, em pacientes sem comprometimento miocárdico prévio, a SAOS através de aumentos repetitivos da pós-carga ventricular esquerda (resultante do aumento da pressão negativa intra-torácica), do aumento da pressão arterial e hipóxia associados a apnéia, pode promover o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda e comprometer o função contrátil do miocárdio.

Patologias relacionadas à SAOS

Nesse item serão abordadas 3 patologias que estão mais diretamente relacionadas com a SAOS.

Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

A HAS ocorre em aproximadamente 50 a 60% dos pacientes com diagnóstico de SAOS [7] . Visto por outro lado, entre os pacientes com HAS, alguns estudos sugerem que 30% apresentam SAOS. O grau em que os mecanismos fisiopatológicos da SAOS, descritos acima, contribuem para a gênese da hipertensão arterial a longo prazo ainda não está totalmente esclarecido. É possível que parte dessa associação esteja relacionada a fatores de risco comum entre as duas patologias, SAOS e HAS, tais como obesidade centrípeta e sexo masculino.

Existem porém estudos experimentais e epidemiológicos apontando para uma associação independente entre SAOS e HAS [8,9,10]. Animais colocados em modelos de apnéia do sono passam a apresentar HAS, mostrando uma plausibilidade biológica para a associação. Avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da HAS em portadores de SAOS estão resumidos nos estudos apresentados na tabela 1.

Dois estudos epidemiológicos recentes se desta-

TABELA 1: Mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial em pacientes com SAOS

Estudo	Mecanismos
Narkiewicz et al [21]	Aumento da atividade neural simpática especialmente com a hipoxemia durante a apnéia.
Loredo et al [22]	Índice de derpertar relacionado com os níveis de noradrenalina e pressão sanguínea.
Khoo et al [23]	Aumento da modulação simpática e diminuição da parassimpática.
Duchna et al [24]	Responsividade venodilatadora embotada a bradicinina. Reversão com o tratamento com o CPAP.
Phillips et al [25]	Aumento da concentração de endotelina-1 (vasoconstrictor de longa ação) após 4 horas de sono em pacientes apnéicos e diminui ção com o tratamento com o CPAP.

cam. Nieto e colaboradores [9], em estudo transversal com 6132 participantes do ensaio clínico multicêntrico para avaliar as conseqüências cardiovasculares da SAOS encontrou uma razão de chance para HAS de 1,37 para índice de apnéia e hipopnéia (IAH) de 30 ou maior, comparado ao IAH de menos de 1,5. James Skatrud e colaboradores [10], em estudo prospectivo analisou 709 participantes do estudo de Cohort de Sono de Wisconsin no tempo inicial e após 4 anos de seguimento e evidenciou uma razão de chance para HAS após o seguimento de 4 anos de, 2,03 para um IAH de 5,0 a 14,9 e de 2,89 para um IAH de 15,0 ou mais quando comparado ao IAH de zero e após ajuste de variáveis de confusão, tais como, idade, sexo e índice de massa corpórea. Esses estudos sugerem que a SAOS é um fator de risco independente para HAS.

Hipertensão Pulmonar

A hipertensão pulmonar pode ser encontrada em portadores de SAOS mesmo durante o período diurno[11]. Em casos graves e é mais freqüentemente encontrada em pacientes com doença pulmonar associada, especialmente doença pulmonar obstrutiva crônica. A hipóxia é a principal determinante da hipertensão pulmonar ,mas a diminuição do nível de peptídeo atrial natriurético (vasodilatador endógeno) encontrada em alguns pacientes portadores de SAOS, pode contribuir para o desenvolvimento da hipertensão pulmonar.

Insuficiência Arterial Coronária (Figura 3)

Da mesma forma que a HAS, é possível que a associação entre SAOS e insuficiência coronária seja uma coincidência de duas patologias com fatores de risco em comum. Entretanto, existem estudos que sugerem que a SAOS é um fator de risco independente para a insuficiência coronária [12]. A prevalência de SAOS em portadores de insuficiência coronária oscilou ,de acordo com vários estudos, em 14 a 37% [13].

A associação entre essas duas patologias em um mesmo indivíduo é potencialmente perigosa. De fato, um estudo recente [14] mostrou que pacientes portadores de insuficiência coronária e SAOS apresentaram maior risco de mortalidade cardiovascular, quando comparados a pacientes com insuficiência coronária semelhante, porém sem SAOS.

Tratamento

O objetivo do tratamento da SAOS é manter a perviedade da via aérea superior e portanto prevenir: apnéia, hipóxia, aumento da pressão arterial e pós-carga do ventrículo esquerdo, e estimulação excessiva da atividade simpática, além de, promover melhora na sonolência diurna e qualidade de vida. A forma de tratamento da SAOS é selecionada baseada em vários fatores, tais como, número de apnéias e hipopnéias por hora de sono, grau de dessaturação da oxihemoglobina, e presença de comorbidades associadas.

Modificações de fatores de risco

Devem ser adotadas a todos os pacientes porta-

Figura 3 - Traçado polissonográfico de paciente de 36anos, obeso mórbido, internado em unidade coronariana por infarto agudo do miocárdio (IAM). Notam-se as alterações eletrocardiográficas isquêmicas: infra-desnivelamento do segmento ST e inversão de ondaT, associadas a apnéia obstrutiva e consequente dessaturação de oxigênio. Observa-se também a normalização das alterações do segmento ST e onda T ao término da apnéia concomitante com a subida da SaO_2. O diagnóstico de SAOS foi realizado durante esta internação, após o IAM.

dores de SAOS embora não constituem, na maioria das vezes, a única modalidade de tratamento.

• Evitar o consumo de álcool, sedativos e hipnóticos: reduzem o tônus da musculatura dilatadora da via aérea superior aumentando a gravidade do ronco e da apnéia. Os hipnóticos e sedativos também deprimem o mecanismo de despertar com conseqüente prolongamento da apnéia e maior dessaturação de oxigênio.

• Perder peso: obesidade é o maior fator de risco para SAOS. Reduções moderadas de peso melhoram a função da via aérea superior tornando-a menos colapsável e portanto reduzindo a gravidade da SAOS.

• Dormir em decúbito lateral: para pacientes em que os eventos apnéicos ocorrem principalmente em posição supina.

• Tratar causas matabólicas subjacentes: a SAOS é freqüentemente encontrada em portadores de hipotireoidismo. A sua gravidade é melhorada após a reposição hormonal embora a resolução completa da SAOS infrequentemente ocorre.

Medidas com eficácia limitada

• Acetazolamida e Metroxiprogesterona: ambas promovem um aumento do drive ventilatório. Podem ser úteis para o tratamento de Apnéia Central mas na SAOS não há benefício comprovado.

• Antidepressivos tricíclicos (Protriptilina) e inibidores da recaptação da serotonina (Fluoxetina): reduzem a quantidade de sono REM. Podem ser úteis em pacientes com SAOS primariamente relacionada ao sono REM mas seus efeitos adversos tais como: boca seca, constipação e retenção urinária, bem como, eficácia discutível limitam seu uso.

• Oxigênio: O oxigênio reduz o grau de dessaturação durante o evento apnéico mas não o interrompe. Além do mais, por melhorar a oxigenação sanguínea, retarda o limiar para o despertar, prolongando deste modo a apnéia. A fragmentação do sono persiste bem como a sonolência diurna. Seu uso está limitado (concomitante ao CPAP nasal) para os pacientes portadores de SAOS grave com hipoxemia diurna e sinais de cor pulmonale.

• Dilatadores nasais: Não são efetivos já que a obstrução da via aérea superior ocorre a nível de região retropalatina e retroglossal. Podem ser úteis em associação com o CPAP para pacientes portadores de obstrução nasal.

CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*)

O **tratamento de escolha** para a SAOS é o uso de pressão positiva contínua na via aérea através de máscara nasal (**CPAPn**) durante o período noturno.

O CPAP promove a abertura da via aérea superior prevenindo o colapso e todas as suas consequências deletérias descritas anteriormente. Vários ensaios clínicos recentes randomizados [15,16] demonstram melhora do desempenho cognitivo, da sonolência diurna e qualidade de vida dos pacientes tratados com CPAP, mesmo naqueles com SAOS leve [17] (índice de apnéia e hipopnéia < 20 eventos / hora).

Os estudos que demonstram redução na morbidade cardiovascular em pacientes tratados com CPAP são mais limitados [18]. Entretanto, ensaios clínicos recentes [19] avaliando a influência sobre a pressão arterial através de monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24h, evidenciam redução da pressão arterial diurna ou noturna de pacientes tratados com CPAP quando comparados a placebo. Em pacientes portadores de insuficiência cardíaca o CPAP promove melhora considerável e sustentada da fração de ejeção ventricular esquerda [20]. Esses efeitos são observados durante o dia mesmo quando o CPAP não está sendo usado. Embora os efeitos metabólicos do CPAP no enchimento ventricular ainda não está elucidado as seguintes ações: abolição da apnéia obstrutiva; redução da pós-carga ventricular esquerda; melhora da oxigenação; diminuição do número de despertares e atenuação dos paroxísmos de descarga adrenérgica, devem restaurar a tranqüilidade cardiovascular, respiratória e autonômica normais da fase do sono não REM e portanto promover o balanço entre oferta e consumo de energia para o coração.

Aparelhos intra-orais

Os aparelhos orais podem ser efetivos para pacientes portadores de SAOS leve. Os mais estudados são os que posicionam a mandíbula e portanto indicados em retrognatia e micrognatia e os que tracionam a língua para fora.

Tratamento Cirúrgico

Pode ser indicado em pacientes portadores de SAOS leve a moderada que não se adaptam ao CPAP. Em alguns pacientes cirurgias nasais (por exemplo: septoplastia) são necessárias para melhorar a tolerância ao CPAP.

A uvulopalatofaringoplastia é o procedimento cirúrgico de escolha. Foi introduzida em 1981 por Fujita e colaboradores e consiste em remoção do excesso de mucosa e tecido do palato e arco palatofaríngeo associada a amputação da úvula e amigdalectomia. O sucesso cirúrgico para o tratamento da SAOS é variável: 19 a 86%, sendo tanto melhor quanto menor a gravidade da SAOS. Não recomendamos este procedimento cirúrgico para portadores de SAOS grave. As principais complicações são os seguintes; precoce: insuficiência velopalatina e hemorragia, e tardia: desconforto faríngeo e dificuldade para iniciar a deglutição. Os pacientes que falham a cirurgia apresentam menor tolerância ao CPAP devido ao vazamento de ar pela boca secundário a redução do palato mole, mesmo com baixos níveis de pressão.

Respiração de Cheyne-Stokes e Insuficiência Cardíaca Congestiva

Se por um lado a apnéia obstrutiva do sono pode levar ou contribuir para a falência ventricular esquerda e para a morbidade cardiovascular, o inverso também é verdadeiro. A disfunção ventricular esquerda, independente da sua etiologia, predispõe ao desenvolvimento de distúrbios respiratórios do sono. As apnéias centrais em associação com a respiração de Cheyne-Stokes (RCS) são freqüentemente observadas nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), e têm sido relatadas em 40 a 60 % dos pacientes com doença grave, porém estável [26] . Como a ICC ocorre em 1% da população adulta , a RCS se torna um distúrbio freqüente mas pouco reconhecido.

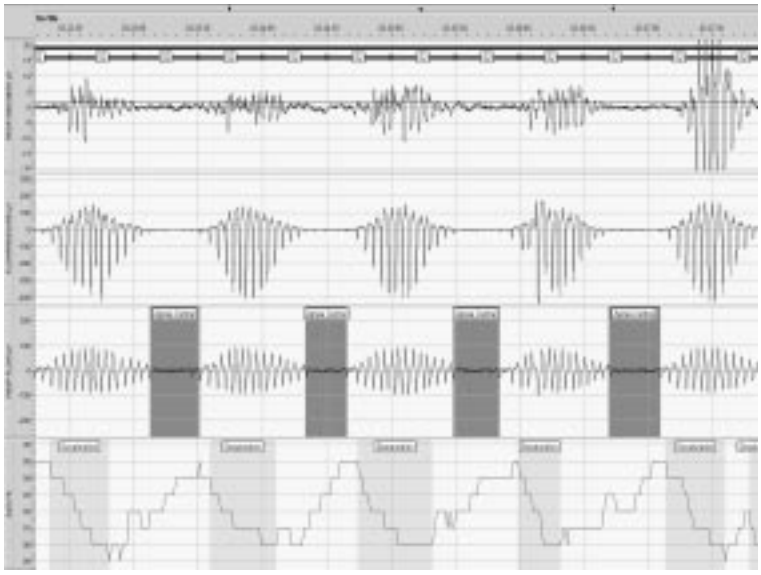
A RCS é uma forma de respiração periódica na qual apnéias centrais se alternam regularmente com períodos de hiperpnéia que têm um padrão de volume corrente em crescendo e decrescendo (Figura 4) , associados a despertares coincidentes com o pico de ventilação. A RCS determina profunda fragmentação do sono, oscilações cíclicas da pressão arterial e do ritmo cardíaco [27], e sintomas semelhantes à síndrome da apnéia obstrutiva do sono, com sono de má qualidade e não restaurador associados à sonolência e fadiga diurnas [28]. Mais importante é o fato de que a RCS, uma vez presente, participa de um ciclo vicioso que ativa o sistema nervoso autônomo simpático [29] e contribui para a deterioração da função cardíaca e mortalidade [30]. Apesar da sua enorme importância, os mecanismos fisiopatológicos que explicam a associação entre ICC e RCS ainda são mal compreendidos.

Fisiopatologia

A respiração de Cheyne Stokes (RCS) pode ser dividida em duas fases, a fase da hiperventilação e a fase da apnéia. O elemento chave é a hiperventilação que leva à queda do nível de PaCO2 abaixo do limiar de apnéia. A apnéia central, uma vez presente, determina um novo ciclo de hiperventilação, que por sua vez leva a nova apnéia. Esse mecanismo, e o motivo pelo qual a RCS é mais comum durante o sono, será melhor explicado abaixo.

O sono é um momento de particular suscetibilidade do centro respiratório para o aparecimento de apnéias centrais. Durante a vigília existe ativação

Figura 4 - Traçado polissonográfico mostrando a apnéia central/ respiração de Cheyne-Stokes



do sistema reticular ascendente, que representa um estímulo inespecífico para o centro respiratório, que tende a se manter ativo, independente dos níveis dos gases sanguíneos. Na transição vigília-sono, o centro respiratório perde esse estímulo inespecífico e passa a depender fundamentalmente dos níveis arteriais de gases sangúineos, que são detectados a nível dos quimiorreceptores. As principais variáveis controladas pelos quimiorreceptores centrais e periféricos são os níveis sangúineos de CO2 e O2 que através de um sistema de retro-alimentação (feed back) vão tender a manter essas variáveis estáveis.

Do ponto de vista intuitivo, as apnéia centrais deveriam estar naturalmente associadas a níveis elevados de PaCO2, e esse é o caso em pacientes com doenças neuro-musculares onde os músculos respiratórios podem apresentar falência parcial. Em várias situações clínicas porém, o desencadeante das apnéias centrais é justamente o oposto, isto é, os baixos níveis de CO2 arterial. Em condições clínicas onde estão presentes a hiperventilação e baixos níveis de CO2 arterial, o centro respiratório fica particularmente sucetível às apnéias centrais, pois na transição vigília-sono, caso os níveis de CO2 arterial estejam abaixo do limiar de apnéia, o centro respiratório não tem estímulo químico e a apnéia central se estabelece. Um exemplo que ilustra o mecanismo é o da apnéia central realcionado à grande altitude, onde indivíduos normais passam a apresentar apnéias centrais durante o sono quando ascendem a grandes altitudes. Nesse caso a hiperventilação ocorre em função da hipóxia decorrente das baixas pressões barométricas e as apnéias centrais surgem, principalmente na transição vigília-sono.

No caso da ICC a hiperventilação e os níveis baixos de CO2 parecem exercer um papel central na gênese das RCS. Nos pacientes com ICC, a PaCO2 durante a vigília e durante o sono não REM, é significativamente mais baixa nos pacientes com RCS quando comparados com pacientes com função cardíaca semelhante sem RCS [31,32]. Corroborando com o conceito de que a hipocapnia é fundamental na gênese da RCS, Naughton e colaboradores[31] mostraram que todos os episódios de RCS iniciados durante o estágio 2 do sono, foram precipitados por hiperventilação e associados a despertares. A apnéia termina quando a PaCO2 aumenta acima do limiar de apnéia. Recentemente estudando pacientes com ICC e RCS durante o estágio 2 do sono, observamos que pequenas concentrações de CO2 inalatório foram capazes de abolir completamente as apnéias centrais e RCS [33]. Neste trabalho também encontramos uma forte correlação entre o momento do nadir da PaCO2 e o início da apnéia com o retardo circulatório observado no oxímetro de orelha, colocado junto ao corpo carotídeo. Esses dados sugerem que a apnéia central ocorre quando a PaCO2 abaixo do limiar de apnéia é detectada a nível dos quimiorreceptores periféricos.

A hiperventilação é o evento chave da fisiopatologia da RCS (tabela 2) e provavelmente é causada por um reflexo pulmonar vagal aferente, estimulado pela congestão venosa pulmonar. Em humanos existem algumas evidências de que essa relação entre congestão pulmonar e hiperventilação exista. Bradley e colaboradores [34], estudando a resposta à aplicação de CPAP em pacientes com ICC, mostrou que os pacientes com ICC e pressões de encunhamento da artéria pulmonar ("wedge pressure") igual ou maior que 12 mmHg, possuiam uma PaCO2 mais baixa do que os pacientes com pressão de encunhamento menor que 12 mmHg. Mais tarde, Tkacova e colaboradores [35] mostraram, numa população de pacientes com ICC por cardiopatia dilatada não isquêmica, que os pacientes com RCS, apresentavam maiores volumes sistólicos e diastólicos finais do que os pacientes com ICC e fração de ejeção semelhantes sem RCS. Adicionalmente os pacientes tinham uma PaCO2 mais

TABELA 2. Fisiopatologia da Respiração de Cheyne-Stokes

Causas das apnéias centrais

- Hiperventilação crônica e hipocapnia causada pela congestão pulmonar
- Aumentos abruptos da ventilação atribuidos aos despertares
- Quedas abruptas da PaCO2 desencadeando apnéias centrais
- Hipóxia relacionada a apnéia aumentando a ventilação pós-apneica, e diminuindo a PaCO2
- Retardo circulatório

baixos durante a noite. A explicação mais provável é de que os pacientes com maiores volumes ventriculares eram os pacientes com maior congestão pulmonar e portanto os que desenvolveram hiperventilação, menor PaCO2 e RCS.

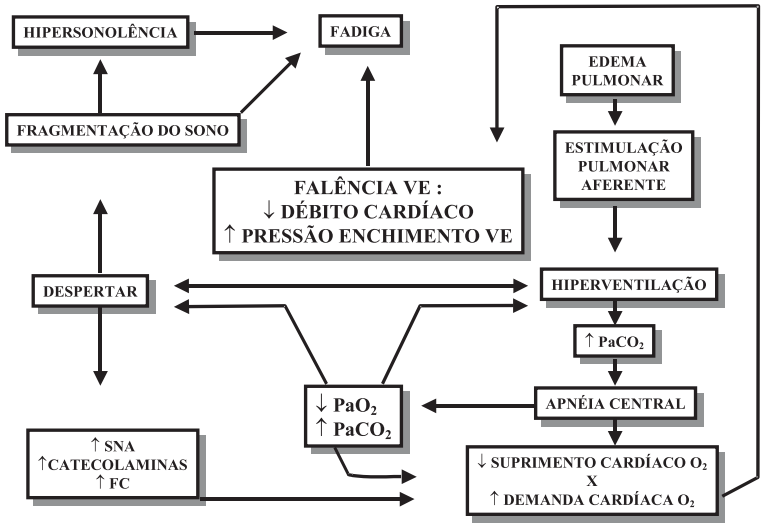
Além da PaCO2, a PaO2 também é uma variável controlada pelo centro respiratório. No caso da ICC, a hipóxia exerce um papel menos importante na gênese da RCS. Apesar de os pacientes com ICC normalmente não apresentarem hipoxemia, durante a ventilação periódica, podem ocorrer pequenas quedas da PaO2 ao fim do período de apnéia, que levam a um aumento da resposta ventilatória ao CO2, contribuindo para a tendência à hiperventilação [31]. A combinação dessa pequenas quedas da PaO2 com os despertares propagam a respiração periódica por desestabilizar o controle do sistema respiratório. A hipoxemia por si só não é causa de RCS, simplesmente porque os pacientes com ICC não são hipoxêmicos. A PaO2 dos pacientes com ICC é próxima à normalidade tanto durante a vigília como durante os sono e é praticamente idêntica nos pacientes com e sem RCS [32]. Em função do recente trabalho [33] onde observamos que o oxigênio, apesar de ter abolido as dessaturações, não afetou significativamente a ventilação, a PaCO2 e a freqüência das apnéias, acreditamos que a hipóxia que ocorre a cada ciclo da RCS, é muito mais uma conseqüência do que uma causa das apnéias centrais, portanto, não é um fator essencial para o desenvolvimento da RCS.

O tempo que o sangue oxigenado leva para deixar a artéria pulmonar e atingir os quimiorre-ceptores periféricos é conhecido como tempo circulatório e está aumentado nos pacientes com ICC em virtude do baixo débito cardíaco. A etiologia da RCS e apnéias centrais em pacientes com ICC foi inicialmente atribuída fundamentalmente a este prolongado tempo circulatório, que determina retardos na transmissão das mudanças das tensões dos gases arteriais dos pulmões até os quimiorreceptores. Este retardo acarretaria uma instabilidade respiratória por conta de um descompasso entre o centro respiratório e os gases arteriais a nível pulmonar, transformando um sistema de "feedback" negativo em um sistema de "feedback" positivo, de tal forma que "a resposta certa ocorreria no momento errado". Contrariando esta hipótese, já foi demonstrado que pacientes com ICC com e sem RCS possuem frações de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) semelhantes [31,32]. O retardo circulatório provavelmente contribui para a instabilidade do centro respiratório, mas não é um mecanismo único suficiente para explicar a gênese da RCS.

Conseqüências Fisiopatológicas

Ao contrário da SAOS, que contribui para o desenvolvimento da ICC, a RCS parece surgir como um resultado da ICC (Figura 5) .

Figura 5 - Esquema que mostra a fisiopatologia da RCS (Modificado da referência 3)



Historicamente considerada como uma curiosidade clínica , a RCS hoje é tida como responsável por diversas conseqüências fisiopatológicas sobre a ICC (Tabela 3, próxima página).

Mortalidade

A principal significância clínica da RCS está na sua relação como um evento marcador de mal prognóstico e de mortalidade aumentada nos paciente com ICC. Hanly e colaboradores [30] encontraram uma taxa de mortalidade de 56% em 3 anos nos pacientes com ICC e RCS, contra 11% observados naqueles sem

TABELA 3. Características clínicas e fisiopatológicas da respiração de Cheyne-Stokes em pacientes com insuficiência cardíaca

Prevalência
- 40-60%

Fatores de Risco
- Sexo masculino
- Disfunção cardíaca grave
- Hipocapnia diurna e noturna
- Aumento do volume e das pressões de enchimento de VE
- Fibrilação atrial

Consequências fisiopatológicas e características clínicas
- Aumento da mortalidade
- Dispnéia paroxística noturna
- Oscilações na Freqüência Cardíaca e na Pressão arterial
- Fragmentação do sono
- Hipersonolência diurna e fadiga
- Ativação do Sistema Nervoso Simpático
- Arritmias cardíacas

RCS, com função cardíaca comparáveis. Mais recentemente, Lanfranchi [36], também encontrou maior taxa de mortalidade entre os pacientes com ICC e RCS e a taxa de mortalidade observada foi diretamente proporcional à freqüência das apnéias centrais e hipopnéias. Apesar das muitas variáveis associadas à mortalidade cardíaca, os dados encontrados até hoje sugerem que a RCS dá uma informação de prognóstico adicional e independente.

Dispnéia Paroxística Noturna

Ao contrário da SAOS, durante as apnéias centrais não existe esforço inspiratório. Por outro lado, durante os períodos de hiperpnéia, pode ser gerado um grau substancial de pressão intra-torácica negativa, que pode provocar despertares e dispnéia paroxística noturna nos pacientes com ICC.

Oscilações da Pressão Arterial e Freqüência Cardíaca

A pressão arterial (PA) e a freqüência cardíaca oscilam concomitantemente aos ciclos de RCS, com os picos ocorrendo durante a hiperpnéia e as quedas durante as apnéias. Os mecanismos envolvidos nessa oscilação da PA e FC ainda não estão bem determinados. Acredita-se que sejam os mesmos mecanismos presentes na SAOS: hipóxia e despertares noturnos estimulando o sistema nervoso autônomo (SNA). Entretanto a administração de oxigênio, suficiente para abolir as quedas da saturação de oxigênio, diminuiu discretamente a freqüência das apnéias mas não influenciou na PA e na FC durante a RCS [37]. Uma outra hipótese é de que as flutuações periódicas da ventilação sejam responsáveis pelas oscilações da PA e da FC. Estudo recente [27], avaliando indivíduos sadios realizando ventilação periódica de maneira voluntária durante a vigília, eliminando assim a influência da hipóxia e dos despertares, mostrou que a ventilação periódica desencadeou oscilações de PA e FC precisamente na mesma freqüência da ventilação periódica, e a magnitude destas oscilações foi proporcional à magnitude das oscilações na ventilação. Independente do mecanismo, uma vez estabelecida a RCS, de fato ocorrem aumentos cíclicos da PA e FC que coincidem com os ciclos ventilatórios. Estas mudanças exageradas da demanda miocárdica de oxigênio e das condições de enchimento de um coração insuficiente, contribuem para a progressão da doença e para o pior prognóstico dos pacientes com ICC e RCS.

Fragmentação do sono, sonolência diurna e fadiga

A RCS também se caracteriza por fragmentação do sono e despertares. Os despertares ocorrem durante os períodos de hiperpnéia e não parecem agir como um mecanismo de defesa contra a asfixia como ocorre na SAOS. Eles provavelmente se originam do esforço respiratório ou de uma leve hipóxia. A fragmentação do sono é uma importante causa da sonolência diurna excessiva e da fadiga observadas nos pacientes com ICC e RCS [28].

Ativação no Sistema Nervoso Simpático (SNS)

Tanto a hipóxia como os despertares noturnos podem estimular o SNS. As concentrações urinárias de noradrenalina são significativamente maiores nos

pacientes com ICC e RCS e são diretamente relacionadas à freqüência dos despertares e ao grau de hipóxia, porém não se relacionam com a FEVE [29]. Estes dados sugerem que a RCS é um estímulo independente para a ativação do SNS e que este aumento no tônus simpático não é simplesmente uma resposta compensatória à baixa FE VE, tendo uma magnitude maior do que a resposta necessária e representando uma excitação simpática patológica. Estas alterações transcendem o sono. Neste mesmo estudo observou-se que as concentrações de noradrenalina permanecem aumentadas durante a vigília.

O aumento noturno e diurno das concentrações de catecolaminas agravam a disfunção miocárdica e podem contribuir para o risco aumentado de morte relatados nos pacientes com ICC e RCS.

Arritmias Cardíacas

Como já comentamos anteriormente, os pacientes com ICC e RCS têm PaCO2 mais baixas quando comparados aos pacientes com ICC sem RCS. Os pacientes hipocápnicos apresentam maior taxa de arritmias ventriculares que os pacientes com PaCO2 dentro dos limites da normalidade. Os mecanismos envolvidos nesta relação ainda não são conhecidos.

Outras causas possíveis para o desencadeamento das arritmias ventriculares são a hipóxia, os despertares, a ativação simpática e as oscilações da PA associados a RCS. Por outro lado, os pacientes com ICC e RCS apresentam ventrículos esquerdos mais dilatados [35]. E, já que a dilatação ventricular está associada a uma maior probabilidade de arritmias [38], a ligação entre a RCS e as arritmias ventriculares pode ser somente uma associação e não ter relação de causalidade.

Tratamento

Antes de considerar as opções terapêuticas devemos fazer uma pergunta: O que é uma RCS clinicamente significante e merecedora de tratamento? Esta é uma pergunta de difícil resposta. Acreditamos que a terapia deve ser oferecida aos pacientes que apresentarem um índice de apnéia central suficiente para perturbar o sono (> 10-15 apnéias/hipopnéias por hora de sono), com quedas da saturação de oxigênio, dispnéia paroxística noturna, arritmias cardíacas noturnas ou sonolência diurna excessiva.

Sabemos que a RCS reflete a gravidade da falência cardíaca, portanto a primeira conduta deve ser a otimização da terapia medicamentosa da ICC. Se mesmo assim persistirem os sintomas relacionados à RCS, devemos considerar as outras opções terapêuticas:

Oxigênio

A administração de oxigênio (O2) causa uma discreta redução da freqüência das apnéias centrais e dos despertares nos pacientes com ICC e RCS, provavelmente por diminuir o estímulo da hipóxia à hiperventilação, permitindo assim um aumento da PaCO2 e uma menor tendência à ventilação periódica. O oxigênio também é capaz de diminuir os níveis noturnos de noradrenalina plasmática e de aumentar o pico de consumo de O2 durante o exercício nestes pacientes [39]. Porém, nenhum estudo até o momento avaliou a melhora dos sintomas, da função cardíaca ou da qualidade de vida após a suplementação de O2 em pacientes com ICC e RCS.

Estimulantes Respiratórios

Os estimulantes respiratórios (teofilina, acetazolamida e CO2) têm se mostrado eficazes em reduzir a gravidade da RCS, porém seu uso deve ser avaliado com cautela.

A teofilina é capaz de diminuir a freqüência das apnéias centrais e dos despertares, entretanto não melhora a qualidade de vida ou a função cardíaca e ainda mostra uma tendência arritmogênica [39].

Os efeitos da acetazolamida ainda não foram sistematicamente avaliados. Estudos não controlados mostraram redução do índice de apnéia central, mas com diminuição da PaCO2 diurna, indicando um maior grau de hiperventilação [40].

A inalação de CO2 também reduz a freqüência dos episódios de RCS, porém seu uso a longo prazo parece inviável.

Até o momento existem poucas evidências favorecendo o uso dos estimulantes respiratórios no tratamento da RCS já que não há sentido em aumentar a ventilação nestes pacientes que já hiperventilam e sofrem de fraqueza da musculatura

respiratória.

CPAP ("Continuos Positive Airway Pressure")

O CPAP é a opção terapêutica mais estudada até o momento e a única que mostrou benefício agudo e crônico na função cardíaca, na melhora dos sintomas e na sobrevida.

Seu uso por via nasal proporciona uma assistência mecânica não invasiva ao coração insuficiente , aumentando a pressão intra-torácica , o volume sistólico e o débito cardíaco. O CPAP também diminui a pré-carga e a pós-carga do ventrículo esquerdo por diminuir as pressões transmurais durante a sístole e a diástole.

Nos pacientes com ICC e RCS o uso prolongado do CPAP diminui o índice de apnéia central e os despertares, aumenta a saturação de oxigênio, melhora os sintomas e aumenta a FEVE medida durante o dia [41]. Mais importante é o fato de um estudo randomizado recente [42] ter mostrado que o tratamento a longo prazo com CPAP é seguro e tende a diminuir a mortalidade e a taxa de transplante cardíaco nos pacientes com ICC e RCS. Este benefício porém não foi observado nos pacientes com ICC sem RCS que participaram do estudo, apontando para os efeitos deletérios adicionais da RCS nos pacientes com ICC.

Portanto, concluímos que a RCS deve ser colocada entre os diagnósticos diferenciais das condições que afetam adversamente o prognóstico da ICC e uma vez suspeitada deve ser confirmada através de exame de polissonografia noturna

FIGURA 2: Diagrama evidenciando os mecanismos fisiopatológicos da apnéia obstrutiva do sono. (Modificado da referência 3)

FIGURA 3: Traçado polissonográfico de paciente de 36anos, obeso mórbido, internado em unidade coronariana por infarto agudo do miocárdio (IAM). Notam-se as alterações eletrocardiográficas isquêmicas: infra-desnivelamento do segmento ST e inversão de ondaT, associadas a apnéia obstrutiva e consequente dessaturação de oxigênio. Observa-se também a normalização das alterações do segmento ST e onda T ao término da apnéia concomitante com a subida da SaO_2. O diagnóstico de SAOS foi realizado durante esta internação, após o IAM.

Referencias Bibliográficas

1.Young T B, Palta M, Dempsey J, el al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. N Engl J Med 1993; 328:1230-1235.

2.Bradley TD. Right and left ventricular funcional impairment and slep apnea. Clin Chest Med 1992; 13: 459-479.

3.Bradley T D, Floras J S. Pathophisiologic and therapeutic implications of sleep apnea in congestive heart failure. J Card Fail 1996; 2:223-240.

4.Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. Am J Cardiol 1993;71:1341-5.

5. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest 1995;96: 1897-1904.

6.Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley T D. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure. Circulation 2001;103:238-243.

7.Carlon JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson LE: High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:72-7.

8.Grote L, Ploch T, Heitmann J, et al. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1875-82.

9.Nieto F J, Young T B, Lind BK, et al, for the Sleep Heart Study: Association of sleep disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. JAMA 2000; 283:1829-36.

10.Peppard PE, Young TB, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000; 342:1378-84.

11.Saijkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Daytime pulmonary hemodynamics in patients whith obstructive sleep without lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1999,159:1518-1526.

12.Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al. An independent association between obstructive sleep apnea and coronary artery disease. Eur Respir J 1999;14(1):179-84.

13.Schafer H, Koehler U, Ewig S, et al. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. Cardiology 1999 ;92:79-84.

14.Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. Am J Respir Crit Care Med 2000:162(1):181-6.

15.Hack M, Davies RJ, Mullins R, et al. Randomised

prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnea. Thorax 2000;55:224-231.
16.Loredo J, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure vs placebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea. Chest 1999;116:1545-49.
17.Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sllep apnea/hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:461-467.
18.Tkacova R, Logan AG, Leung RS, el al. CPAP reduces blood pressure in patients with refractory hypertension and obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2000, 161:A213.
19.Faccenda J, Boon NA, Mackay TW, Douglas NJ. CPAP effects on blood pressure in sleep apnea/hypopnoea syndrome during a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2000,161:A213.
20.Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. Lancet 1991; 338:1480-4.
21.Narkiewicz K, Van de Born PJ, Pesek CA et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. Circulation 1999; 99:1183-89.
22.Loredo JS, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, et al. Relationship of arousal from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea. Chest 1999; 116:655-59.
23.Khoo MCK, Kim T-S, Berry RB. Spectral indices of cardiac autonomic function in obstructive sleep apnea. Sleep 1999; 22:443-451.
24.Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, et al. Vascular reactivity on obstructive sleep apnea syndrome. AM J Respir Crit Care Med 2000, 161:187-191.
25.Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. J Hypertens 1999; 17:61-66.
26.Javaheri S, Parker T J, Wexler L, et al. Occult sleep disordered breathing in stable congestive heart failure. Ann Intern Med 1995; 122: 487-492.
27.Lorenzi-Filho G, Dajani H R, Leung RST, Floras JS, Bradley TD. Entrainment of blood pressure and heart rate oscillations by periodic breathing. Am J Respir Crit Care Med 1999,159 (4): 1114-1154.
28.Hanly P, Zuberi-Khokhar N. Daytime sleepiness in patients with congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration. Chest 1995; 107:952-958.
29.Naughton MT, Bernard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 473-479.
30.Hanly P, Zuberi-Khokhar N.Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 376-381.
31.Naughton M, Bernard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apnea in patients with congestive heart failure. Am Ver Respir Dis 1993; 148: 330-338.
32.Hanly P, Zuberi N, Gray R. Pathogenesis of Cheyne Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Relationship of arterial PaCO2. Chest 1993: 104: 1079-1084.
33.Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Bradley TD. Effects of inhaled CO2 and O2 on Cheyne-Stokes respiration in heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1999: 159 (5) : 1490-1498.
34.Bradley TD, Holloway RM, Mc Laughlin PR, Ross BL, Walters J, Liu PP. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 377-382.
35.Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fitzgerald FS, Bradley TD. Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1549-1555.
36.Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic value os nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. Circulation 1999; 99: 1435-1440.
37.Franklin KA, Sandstrom E, Johansson G, Balfors EM. Hemodynamics, cerebral circulation and oxygen saturation in Cheyne-Stokes repiration. J Appl Physiol 1997; 83: 1184-1191
38.Francis GS. Development of arrythmias in patients with congestive heart failure: pathophysology, prevalence and prognosis. Am J Cardiol 1986; 57: 3B-7B.
39.Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. N Engl J Med 1999;341: 949-954.
40.De Backer WA, Werbraeken J, Willeman M, et al. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 87-91.
41.Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 92-97.
42.Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration.Circulation 2000;102:61-66.