

ASSOCIAÇÃO ENTRE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

João Carlos Moreno de Azevedo¹ e Juliana Oliveira de Sousa²

RESUMO:

Introdução: Os distúrbios respiratórios do sono parecem estar associados à progressão e o risco de doenças cardiovasculares. Hipóxia intermitente, diminuições da pressão intratorácica, hiperatividade simpática e consequente aumento da pressão arterial sistêmica que ocorrem na apneia obstrutiva do sono (AOS), são considerados os principais contribuintes do desenvolvimento da insuficiência cardíaca (IC).

Objetivo: Identificar as associações entre a AOS e a IC. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa baseada em artigos das bases de dados PubMed, MEDLINE, LILACS e SciELO entre os anos de 2005 e 2016.

Resultados e discussão: Lesões endoteliais, inflamação sistêmica, alterações autonômicas e na pressão intratorácica são os fatores que influenciam negativamente a função cardíaca. Os principais fatores de risco para AOS também estão presente para na associação entre AOS e IC.

Conclusão: O tratamento com pressão positiva tem resultados e efeitos benéficos na função cardiorrespiratória destes pacientes. Outras medidas terapêuticas como a perda de peso e aparelhos orais também mostram benefícios.

Palavras-chaves: Apneia obstrutiva do sono; Insuficiência cardíaca; Etiologia; Epidemiologia; Terapêutica.

ABSTRACT:

Introduction: Respiratory sleep disorders appear to be associated with the progression and risk of cardiovascular disease. Intermittent hypoxia, decreases in intrathoracic pressure, sympathetic hyperactivity, and consequent increase in systemic blood pressure that occur in obstructive sleep apnea (OSA) are considered the main contributors to the development of heart failure (HF).

Objective: To identify associations between OSA and HF. **Methodology:** An integrative review was performed based on articles from the PubMed, MEDLINE, LILACS and SciELO databases between 2005 and 2016.

Results and discussion: Endothelial lesions, systemic inflammation, autonomic changes and intrathoracic pressure are the factors that negatively influence cardiac function. The major risk factors for OSA are also present for the association between

OSA and HF.

Conclusion: The treatment with positive pressure has beneficial results and effects on the cardiorespiratory function of these patients. Other therapeutic measures such as weight loss and oral appliances also show benefits.

Key-words: Obstructive sleep apnea; Cardiac insufficiency; Etiology; Epidemiology; Therapy.

INTRODUÇÃO:

Os distúrbios respiratórios do sono são caracterizados por interrupções completas ou parciais do fluxo de ar nas vias aéreas durante o sono, associadas a ciclos de hipóxia crônica intermitente e alterações na pressão intratorácica. Os distúrbios respiratórios do sono parecem estar associados à progressão e o risco de doenças cardiovasculares, sendo a apneia obstrutiva do sono (AOS) e a apneia central do sono (ACS) os dois principais tipos de distúrbios que ocorrem nesses pacientes.^{1,2,3}

Enquanto a AOS é caracterizada pelo colapso da faringe, a ACS é decorrente da diminuição de impulsos eferentes para os músculos respiratórios e está comumente relacionada com o padrão respiratório Cheyne-Stokes, no qual a apneia ou hipopneia é seguida por hiperventilação^(4,5). Esses distúrbios são determinados pela presença de cinco ou mais episódios de apneia ou hipopneia com duração de pelo menos 10 segundos por hora de sono, associados à presença de outros sinais e sintomas clínicos ou pela presença de 15 ou mais episódios, mesmo sem a presença de outros sinais ou sintomas^{6,7,8,9,10}.

Os sintomas mais frequentes são o ronco e a sonolência diurna excessiva. Os pacientes apresentam despertares frequentes durante o sono, que podem ser percebidos ou não. Essa fragmentação do sono além de estar ligada a sonolência diurna, favorece o aparecimento de cefaléia matinal, fadiga, dificuldades de concentração e memória, alterações de humor e diminuição da libido. Outros sintomas incluem boca seca ao despertar, sudorese noturna e noctúria^{9,11}.

Os distúrbios do sono podem ser classificados em leve quando apresenta de 5 a 15 episódios de apneia-hipopneia por hora de sono, definido como ín-

dice de apneia-hipopneia (IAH), AIH entre 15 e 30 indica grau moderado, e AIH acima de 30, grave^{1,6,9,12}

Estudos divergem quanto à forma de distúrbio do sono mais frequente em pacientes com insuficiência cardíaca (6, 12, 13, 14, 15), porém se sabe que a AOS é o distúrbio do sono mais prevalente na população geral (15,16). Os fatores que predis põem o aparecimento da AOS são as alterações anatômicas como a macroglossia, retrognatismo, micrognatia e hipertrofia de adenoides, redução da atividade dos músculos dilatadores da faringe e deposição de tecido adiposo na região do pescoço^{15, 16, 17}.

A hipóxia intermitente, diminuição da pressão intratorácica, hiperatividade simpática e consequente aumento da pressão arterial sistêmica que ocorrem na AOS, são considerados os principais contribuintes do desenvolvimento da insuficiência cardíaca (IC) nesses pacientes^{18,19,20,21,22}.

A polissonografia é o teste padrão-ouro para a AOS, fornece o AIH, a saturação de oxigênio, atividade muscular respiratória, frequência cardíaca, eletroencefalograma, entre outros dados^{1,4}. A avaliação também pode incluir questionários como a Escala de sonolência de Epworth, Questionário de Berlim e o exame físico que avalie condições anatômicas craniofaciais e do pescoço, classificação de Mallampati e obesidade^{4,23}.

Existem diversos tratamentos indicados para pacientes com AOS, incluindo Bi-level positive airway pressure (BiPAP), aparelhos orais, perda de peso, fármacos e cirurgia. Sendo a continuous positive airway pressure (CPAP) o mais conhecido e utilizado^{24,25,26,27}.

Apesar de muitos dados indicarem a associação entre AOS e IC, a identificação dos mecanismos fisiopatológicos ainda não é clara para determinar as melhores medidas de avaliação e tratamento para essa população. Investigar como ocorre a relação entre AOS e IC pode colaborar para identificar melhores estratégias preventivas e terapêuticas para os pacientes portadores dessas duas comorbidades.

METODOLOGIA:

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa, método de resumo da literatura de um tema específico, na qual são realizadas coleta e análise sistemáticas de múltiplos tipos de estudo.²⁸

A busca se baseou em artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados PubMed, MEDLINE, LILACS e ScieLo entre os anos de 2005 e 2016, escritos em inglês ou português, através do modelo PVO, acrônimo de População, Variáveis e Outcomes/Desfecho (Quadro 1). Este modelo, proposto por Baruel e Santos²⁹, consiste em uma adaptação da estratégia PICO (população, intervenção, controle e outcome/desfecho) para formulação da pergunta em pesquisas que não focam em uma intervenção específica.

Quadro 1: Modelo PVO

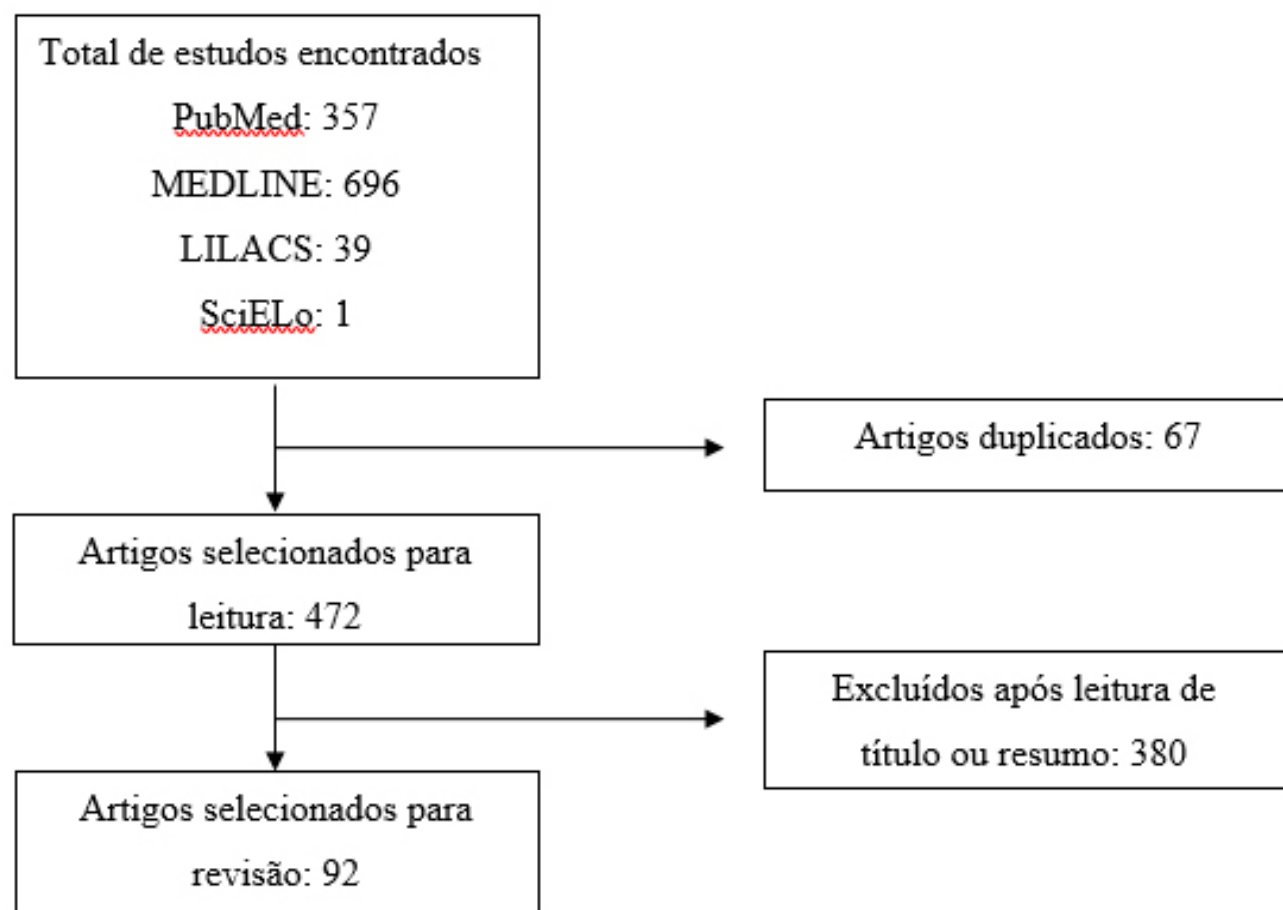
População	Pacientes com SAOS e IC
Variáveis	Etiologia, epidemiologia e terapêutica
Outcomes/Desfecho	Que dados confirmam a patogênese, epidemiologia e resultados terapêuticos em pacientes com SAOS e IC?

Os descritores utilizados para a busca foram: “síndrome da apneia obstrutiva do sono” OR “distúrbios do sono” AND “insuficiência cardíaca” OR “doenças cardiovasculares” e seus correspondentes em inglês. Foram incluídos os artigos publicados em periódicos classificados em A1, A2, B1 ou B2 na categoria Medicina I e Medicina II do critério Qualis Capes 2014, e artigos do tipo revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, disponíveis em texto completo. Os critérios de exclusão foram estudos com pacientes menores de 18 anos, estudos duplicados, estudos com foco na apneia central do sono ou na interação da AOS com doenças que não fossem a IC e com pacientes com IAH menor que 5.

Na primeira etapa foram obtidos 1097 artigos, com metodologia do tipo revisão sistemática, metanálise, ensaio clínico randomizado ou não randomizado, com texto completo disponível nas bases de dados citadas. Após a exclusão das referências duplicadas, foram selecionados os artigos publicados em periódicos classificados em A1, A2, B1 ou B2 na categoria Medicina I e Medicina II do critério Qualis Capes 2014.

Em seguida, após a leitura de títulos e resumos, foram excluídas as referências que investigaram a apneia central do sono ou a interação entre a AOS e outras doenças que não a IC, as realizadas em pacientes menores de 18 anos ou com IAH menor que 5.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos



RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Lesão endotelial

Os episódios de apneia intercalados com a respiração normal geram ciclos de dessaturação de oxigênio e reoxigenação, respectivamente, gerando quadros de isquemia-reperusão. Esses quadros são semelhantes aos que ocorrem nas lesões teciduais isquêmicas, nas quais o tecido se adapta a condição de diminuição do oxigênio disponível e sofre danos quando o oxigênio aumenta subitamente, devido à produção de espécies reativas de oxigênio (EROS)^{30,31,32}.

As EROS são moléculas que podem ser produzidas em sistemas enzimáticos como, NADPH-oxidase, xantina oxidase, na cadeia mitocondrial e óxido nítrico sintase endotelial e interagem com compostos como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, gerando alterações biológicas, modulam vias de sinalização específicas (sinalização redox), ativam o sistema nervoso simpático e a inflamação e geram estresse oxidativo^{33,34}.

As EROS estão relacionadas com a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico e produção de derivados como o peroxinitrito, que ao modular a

atividade das enzimas sintase de óxido nítrico endotelial, Akt quinase (proteína quinase B) e catalase, favorece a geração de íons superóxidos, induzindo um ciclo vicioso de estresse oxidativo local^{35,36,37}. Esses processos estão relacionados às alterações endoteliais vasculares e consequente comprometimento cardiovascular^{32,36,37,38}.

Estudos envolvendo modelos animais expostos à hipóxia intermitente crônica indicam que ocorre expressão de proteínas relacionadas à lesão vascular. Quando submetidos à hipóxia por 28 dias, ocorre a expressão de proteínas 4B com domínios como NACHT (central nucleotide-binding domain), LRR (leucine-rich repeat) e PYD (pyrin domain), e BCL-6 (B-cell lymphoma-6) co-repressor, além de encontrar níveis mais elevados de proteínas de efeito protetor na amostra de sexo feminino (39). Em outro estudo, a exposição à hipóxia intermitente crônica por cinco semanas resultou em aumento nos níveis de EROS no miocárdio, da proteína reguladora de glicose (GRP78) e da proteína homóloga que induz dano no gene 153 (CHOP), produzidas quando há estresse de retículo endoplasmático⁴⁰.

Estudos indicam que o estresse oxidativo prejudica

a função e/ou reduz os níveis de células progenitoras endoteliais, participam da regeneração endotelial^{32,41}. Apesar disso, um estudo não encontrou diferenças quando comparou a quantidade de células progenitoras endoteliais e células endoteliais circulantes em pacientes com AOS com e sem doença cardíaca⁴².

Estudos sugerem que a AOS, principalmente a moderada a grave está relacionada ao aumento dos níveis séricos de marcadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), proteína C reativa (PCR) e proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), que estão relacionadas com o processo de mediação da aterosclerose, função endotelial prejudicada, devido à redução na resposta vasodilatadora, e aumento da rigidez endotelial, avaliada pela velocidade da onda de pulso carotídea⁴³.

Estudo in-vitro, encontrou aumento do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), PCR-as e na migração de monócitos na amostra sanguínea de pacientes com AOS, indicando alteração na regeneração endotelial pelo desequilíbrio entre fatores pró-regeneração (VEGF) e pró-lesão (PCR-as)⁴⁴.

Há ainda evidências que na AOS ocorre alterações na hemostasia refletidas através do aumento da coagulabilidade e diminuição da fibrinólise. Dados como hematócritos, viscosidade do sangue, fatores de coagulação, fator tecidual, atividade plaquetária e coagulação estavam aumentados em pacientes com AOS⁴⁵.

Encontrados níveis plasmáticos elevados de homocisteína com associação de molécula à lesão endotelial e distúrbios na coagulação, considerada para doenças cardiovasculares em pacientes com AOS um fator de risco independente⁴⁶.

Esses achados indicam que a hipóxia intermitente é um mecanismo importante para a degeneração endotelial, contribuindo para o desenvolvimento da arteriosclerose, que pode atingir artérias coronárias e levar ao comprometimento cardiovascular.

Os marcadores inflamatórios como a TNF- α , PCR, PCR-as e homocisteína podem ser considerados preditivos para risco cardiovascular em pacientes com AOS, porém, apesar das alterações nos níveis de células endoteliais, células progenitoras endoteliais e VEGF nos pacientes com AOS apontarem o comprometimento endotelial, mais estudos são necessários para determinar se elas podem ser usadas como marcadores de lesões vasculares em

pacientes com AOS sem doenças cardíacas.

Disfunção autonômica

A etiologia da hiperexcitação simpática é atribuída a hipóxia, hipercapnia, reflexos e despertares provocados pelo fechamento das vias aéreas durante o sono, levando a estimulação de quimiorreceptores centrais e periféricos, resultando em liberação de noradrenalina e aumento da pressão arterial, vasoconstricção periférica, aumento da contratilidade cardíaca e da frequência cardíaca^{3,47,48}.

Entre as consequências do aumento do tônus simpático estão, a necrose de miócitos e dessensibilização e a "downregulation" de receptores β -adrenérgicos³.

Estudos utilizando a variabilidade de frequência cardíaca como marcador da atividade simpática encontrou diminuição do componente de alta frequência e aumento do componente de baixa frequência e da relação baixa frequência/alta frequência em modelos animais expostos à hipóxia^{49,50}.

Em pacientes com AOS assintomáticos, com ou sem insuficiência cardíaca, foi encontrado um aumento do componente de muito baixa frequência, que reflete a atividade simpática, em relação a pacientes sintomáticos. Indicando que independente da presença de IC, os pacientes assintomáticos tem maior modulação simpática comparada a pacientes com sonolência diurna⁵¹.

O equilíbrio autonômico é importante para a função cardíaca no ciclo sono-vigília, pois se sabe que durante a maior parte do sono predomina a atividade parassimpática, relacionada à diminuição de frequência cardíaca e pressão arterial. Ao passo que estudos indicam hiperatividade simpática em pacientes com AOS, pode-se considerar que a mesma contribui com o desenvolvimento da insuficiência cardíaca a partir do momento em que leva a aumentos da frequência e contratilidade cardíaca, resultando em alterações no tempo de enchimento cardíaco, menor débito cardíaco e aumento da demanda de oxigênio do miocárdio.

Resposta inflamatória

As EROS também são responsáveis por ativar fatores de transcrição, como o fator nuclear KB (NF-kB) e o fator induzido por hipóxia-1 (HIF-1), que ativam a cascata inflamatória e pela ativação simpática através da ativação de quimiorreceptores. Muitos estudos sobre a relação entre hipóxia intermitente e inflamação medem a influência de fatores de trans-

crição como o NF-kB e HIF-1⁵².

Enquanto o NF-kB parece estar associado à sinalização inflamatória em células endoteliais de pacientes com AOS, o HIF-1 é associado à detecção dos níveis de oxigênio pelos corpos carotídeos e consequente resposta cardiovascular a esses quimiorreceptores⁵². Sendo o NF-kB responsável pela ativação de genes inflamatórios como o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina-8 (IL-8), que são importantes no desenvolvimento de arteriosclerose e o HIF-1 está associado à resposta adaptativa contra a hipóxia⁵³.

Em um estudo *in vitro*, células HeLa expostas à hipóxia intermitente apresentaram ativação seletiva do NF-kB e pacientes com AOS tiveram níveis sanguíneos de fator de necrose tumoral- α e neutrófilos maiores que em pacientes saudáveis⁵⁴. Também foram encontrados níveis elevados de HIF-1 tipo α em tecidos de pacientes com AOS grave⁵⁵.

Estudos indicam que os marcadores inflamatórios como, interleucina-6 (IL-6), IL-8, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), PCR, moléculas de adesão intercelular (MAIC) e moléculas de adesão celular vascular (VCAM) estão elevados em pacientes com AOS^{56,57}.

A resposta inflamatória, devido à hipóxia intermitente crônica também compromete a função renal que estimula o sistema nervoso simpático, gerando um ciclo vicioso na progressão da AOS⁵⁸.

Os estudos ainda não esclarecem de que forma cada uma das citocinas inflamatórias atua no miocárdio. Porém, sabe-se que a inflamação sistêmica presente na AOS favorece a lesão de células endoteliais, colaborando para a progressão da aterosclerose, apoptose de células endoteliais e miocárdicas, prejudicando a função cardíaca.

Pressão intratorácica:

Durante os episódios de apneia são gerados esforços inspiratórios contra a via aérea ocluída ocasionando uma pressão intratorácica negativa excessiva e consequentemente um aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo (VE), aumento da pré-carga do átrio direito (AD) e diminuição da pré-carga do átrio esquerdo (AE).

A pressão intratorácica negativa aumenta a pressão transmural do VE, desta forma, promove maior resistência ao volume sistólico e alteração na força de ejeção do VE para manter o débito cardíaco,

e demanda aumentada de oxigênio do miocárdio. Ocorre também aumento do retorno venoso para o AD e VD, distensão dessas câmaras cardíacas e deslocamento do septo interventricular para a esquerda na diástole, com consequente redução do enchimento do VE e redução da pré-carga esquerda^{21,23,26,27}.

Os ciclos de hipóxia e reoxigenação levam a remodelação vascular pulmonar, podendo ocorrer hipertensão ventricular direita e dilatação do átrio direito pelo aumento da pós-carga direita e como resultado da resposta adaptativa à apneia, um aumento das pressões transmuralis que atuam sobre os vasos endocárdicos, alterando o fluxo sanguíneo miocárdico e contribuindo para a progressão da IC³.

Ambas as doenças, AOS e IC, contribuem para hipersensibilização do corpo carotídeo e quimiorreceptores. Na IC, quimiorreceptores são mais sensíveis devido ao baixo débito cardíaco, menor fluxo sanguíneo e tensão de cisalhamento, gerando uma hipóxia crônica no nível do corpo carotídeo. Uma das respostas para esse fenômeno é a hiperventilação e consequente aumento das pressões intratorácicas e da atividade simpática⁵⁹.

Epidemiologia:

Em estudo de corte em adultos com 40 anos ou mais, indicou que homens com AOS grave têm 58% mais risco de apresentar IC do que homens sem AOS. O controle da pressão arterial não mostrou atenuação dessa associação, indicando que o aumento da pressão arterial diurna contribui menos para o desenvolvimento da IC em relação a outros fatores como hipertensão arterial noturna e as mudanças na pressão torácica. Homens com menos de 70 anos apresentaram maior risco cardiovascular associado à AOS do que homens com mais de 70 anos e mulheres. Entre os que apresentavam AOS grave, 68% foram mais propensos em desenvolver doenças coronárias do que os com AOS leve. (60) Estudos indicam que a AOS é mais predominante em pacientes com IC do que a apneia central do sono^{61,62,63}.

Em pacientes com IC e AOS, o tipo moderada a grave teve maior prevalência do que a do tipo leve. Quanto à função cardíaca, 63,9% dos pacientes com apneia do sono tinham disfunção sistólica ventricular esquerda grave. Hipertrofia do ventrículo esquerdo e dilatação das câmaras cardíacas esquerdas foram mais prevalentes em pacientes com apneia do sono⁶³.

Em uma revisão sistemática os pacientes com AOS tiveram maiores chances de apresentarem arritmias ventriculares, porém, os números são conflitantes devido à heterogenicidade das amostras e metodologias⁶⁴.

Estudos demonstram que o ronco, a obesidade e o sexo masculino como fatores prevalentes em pacientes com AOS e IC, sendo a sonolência diurna o sintoma menos presente^{62,63,65}.

Assim, considera-se a sonolência diurna, que é um dos principais sintomas da SAOS, um fator de avaliação não confiável para determinar a presença de SAOS em pacientes com IC.

Estudo aponta que AOS e IC estão associados a maior número de fibrilações atriais (átrio direito: 71,1%; átrio esquerdo: 88%) e na recorrência desses eventos em 97,1% de uma população de 73 pacientes pós-ablação (66). Outras comorbidades estão associadas à AOS e IC, entre elas as doenças cerebrovasculares. Em pacientes com IC e distúrbios do sono, devido à redução do fluxo sanguíneo cerebral há uma diminuição na resposta vascular cerebral na hipercapnia, associado ao aumento no risco de acidente vascular cerebral⁶⁷.

A maioria dos estudos confirma que os fatores de risco para AOS, como sexo masculino, idade e obesidade, também tem relação com a presença de IC nesse pacientes. Dados apontam que a gravidade da AOS está diretamente relacionada ao aparecimento de IC, sendo a AOS grave é mais prevalente nesse pacientes.

A indicação que a sonolência diurna não é tão presente nesse pacientes é um dado importante, visto que aponta maior dificuldade na detecção da presença de AOS nos pacientes com IC, visto esta ser o principal sintoma da AOS.

Tratamento

O tratamento mais utilizado para a AOS é o uso da CPAP durante o sono e muito se discute sobre seus efeitos sobre a função cardíaca. Estudos indicam que o uso do CPAP diminui a pré-carga ventricular esquerda através da redução do retorno venoso para o tórax e diminui a pós-carga pelo aumento da pressão intratorácica¹⁸.

Ocorre ainda melhora na função sistólica devido à diminuição da atividade simpática, aumento da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e melhora a função diastólica através do aumento

da relação velocidade de pico de fluxo diastólico/ velocidade de pico na contração atrial, redução da desaceleração mitral e relaxamento isovolumétrico^{20,68,69}. Em um estudo com pacientes internados com AOS e IC descompensada, a CPAP melhorou a FEVE, indicando impacto positivo sobre a função sistólica⁶².

Outras melhorias cardiovasculares em pacientes com AOS associadas ao uso da CPAP incluem frequência cardíaca, demanda miocárdica de oxigênio, arritmias e redução de peptídeo natriurético cerebral^{120,70,71,72,73,74}. Em pacientes com AOS e IC normotensos, a CPAP não mostrou alterações negativas na pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) ou débito cardíaco, indicando que não há comprometimento cardíaco com o uso da CPAP por essa população⁷⁵.

A função endotelial também apresenta melhora sob o uso de CPAP. Aumento da dilatação endotelial e da liberação de óxido nítrico, além da diminuição da perfusão miocárdica e dilatação mediada por fluxo da artéria braquial, que estão relacionados à disfunção endotelial, foram observados após três meses de terapia com CPAP^{76,77}. Quando marcadores pró-trombóticos foram investigados após uso do CPAP por três semanas, não foram encontrados reduções nos seus valores⁷⁸.

A redução da atividade simpática pode ser observada através da diminuição da excreção de catecolamina urinária, rigidez arterial e melhora da sensibilidade do barorreflexo⁷⁹. Quanto a pressão arterial, a CPAP foi relacionada à diminuição da PA, principalmente a PA diastólica^{80,81,82,83}. Esse benefício é maior quando os pacientes são submetidos a outras medidas como exercícios físicos e dieta⁸⁴.

A indicação correta da terapia é essencial para o sucesso. Pacientes com histórico de depressão, diabetes, doenças cardíacas, pontuação elevada na Escala de Sonolência de Epworth e um IAH < 5/h têm maior probabilidade de permanecer com sonolência diurna excessiva mesmo após o uso adequado da CPAP⁸⁵.

Em pacientes sintomáticos a CPAP provou ser eficaz na redução da sonolência diurna, porém sem reduzir fatores de gravidade da IC ou o risco cardiovascular^{86,87}. Porém, em paciente com SAOS de moderada a grave, sem sintomas de sonolência diurna não foram encontradas redução na pressão arterial média ou na incidência de eventos cardiovasculares, incluindo a IC^{88,89}.

A aderência ao tratamento com CPAP normalmente diminui com o tempo, contudo, intervenções precoces intensivas poderiam melhorar a aderência ao tratamento em longo prazo para pacientes com AOS e doenças cardiovasculares⁹⁰.

Em pacientes com IC medicados e AOS, a CPAP reduziu a atividade nervosa simpática muscular diurna, PA sistólica e FC⁹¹. A redução da atividade simpática pelo uso da CPAP também foi demonstrada através da redução da atividade ectópica ventricular durante o sono e com o aumento da variabilidade da FC diurna^{92, 93}. O uso do CPAP de curto prazo também provou ser eficiente para melhorar a função do nervo pré-sináptico simpático através da mensuração de retenção da 11C-hidroxiefedrina, que é um marcador de inervação⁹⁴.

A CPAP de curto prazo reduziu índices de metabolismo oxidativo de pacientes com IC e AOS⁹⁵. A excreção urinária de norepinefrina foi reduzida e a concentração plasmática de óxido nítrico aumentado após uma noite de uso de CPAP e a sensibilidade dos barorreceptores aumentada após três meses de terapia⁹⁶. Também foi relatado diminuição da PA diurna e noturna após três meses de tratamento com CPAP⁹⁷.

Estudos mostram que a CPAP reduziu o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com AOS grave⁹⁸ e a taxa de mortalidade de pacientes com IC e AOS em comparação com pacientes com IC e AOS não tratados^{99,100}. Porém, quando utilizado em pacientes com AOS moderada e sem sonolência diurna, a CPAP não reduziu a incidência de eventos cardiovasculares¹⁰¹.

A CPAP se mostrou mais eficaz que a oxigenioterapia para pacientes com AOS. Em um ensaio clínico randomizado com 318 pacientes, a CPAP reduziu significativamente a PA em comparado à oxigenioterapia¹⁰².

Assim, a CPAP tem demonstrado ser benéfico para pacientes com AOS e IC, de modo a influenciar positivamente fatores relacionados à função endotelial e atividade autonômica. Porém, sua indicação deve seguir parâmetros bem definidos para que esses benefícios sejam alcançados.

Outra forma de ventilação não-invasiva utilizada nesses pacientes é o Bilevel Positive Airway Pressure (BiPAP). O aumento da FEVE também foi relatado em pacientes com IC descompensada e AOS submetidos a três dias de terapia com BiPAP⁶².

Quando comparado ao CPAP, o BiPAP foi superior em aumento da FEVE de pacientes com AOS e disfunção sistólica, porém não houve diferenças em relação à redução da PA e FC⁶⁸.

A utilização da Adaptive Servo-Ventilation (ASV) em pacientes com IC e distúrbios respiratórios do sono reduziu níveis de peptídeo natriurético atrial e do tipo B, noradrenalina, catecolaminas urinárias e troponina T, indicando redução na sobrecarga cardíaca, na atividade do SNS e da evolução dos danos miocárdios, sendo esse efeito associado à pressão positiva intratorácica ofertada por essa terapia. Essa terapia foi mais efetiva que a oxigenoterapia na redução do peptídeo natriurético atrial e o do tipo B¹⁰³.

A terapia por ASV também diminui a resposta inflamatória através da redução dos níveis de peptídeo natriurético cerebral e PCR-as¹⁰⁴.

Outro estudo indicou que a taxa de filtração glomerular foi aumentada e a PCR-as foi menor após terapia por ASV. Sendo que a maior taxa de filtração glomerular está associada ao aumento na fração de ejeção ventricular esquerda¹⁰⁵.

Também foi encontrado redução no IAH após terapia com ASV, em pacientes do sexo masculino, diagnosticados com IC e distúrbios respiratórios do sono, sendo a AOS predominante¹⁰⁶.

Quando comparado ao CPAP, proporcionou menor IAH, aumento na fração de ejeção e na qualidade de vida de pacientes com IC e distúrbios do sono¹⁰⁷.

Outros índices medidos após a terapia por ASV incluem teste de caminhada de 6 minutos e a relação entre ventilação minuto e produção de dióxido de carbono (VE/VCO_2), fração de ejeção, Troponina T e peptídeo natriurético cerebral. A ASV mostrou redução do IAH, aumento do FEVE, melhoria da função cardíaca diastólica, da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e capacidade ao exercício^{108,109,110}.

Outras modalidades de ventilação não-invasiva devem ser consideradas para tratamento desse pacientes, pois mostram benefícios para a função respiratória e cardíaca.

Medidas que incentivem o aumento da atividade física e perda de peso promovem benefícios físicos e aumentam a adesão e satisfação com o tratamento¹⁶. A perda de peso foi efetiva na redução da gra-

vidade da AOS (111). Um programa de treinamento físico durante quatro meses proporcionou redução do IAH e atividade do nervo simpático, melhoria na saturação de O_2 , aumento da fase nREM em pacientes com AOS e IC, além de melhorar índices relacionados à capacidade funcional e qualidade de vida¹¹². O treinamento físico parece estar associado à melhora da disfunção autonômica e capacidade funcional, apresentando aumento da variabilidade da frequência cardíaca e do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx)¹¹³.

Aparelhos orais, destinados a fornecer apoio a estruturas anatômicas envolvidas na patogênese da AOS. Estudo observacional sobre os efeitos de aparelhos orais sobre índices cardiovasculares mostraram reduções nas PA diastólica, sistólica e média, porém são indicados para tratamento de AOS leve a moderada¹¹⁴.

Apesar do treinamento físico e aparelhos orais resultarem em melhora de índices cardíacos, seus efeitos associados à terapêutica com pressão positiva não foram bem descritos. Não foram encontrados estudos sobre efeitos de cirurgias para redução das obstruções de vias aéreas em pacientes com AOS e IC.

CONCLUSÃO:

A patogênese da AOS desempenha um papel fundamental para o surgimento e progressão da IC. Os estudos têm apontado que fatores como hipóxia intermitente, inflamação e alterações mecânicas têm consequências negativas sobre a função cardiovascular.

Os estudos indicam que homens e obesos são mais propensos a apresentar AOS e tem maior risco cardiovascular, indicando que os principais fatores de risco para AOS também predis põem ao surgimento de IC nesses pacientes. A gravidade da AOS é diretamente proporcional ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. E os pacientes com AOS e IC estão mais propensos a apresentarem outras doenças como arritmias cardíacas e as doenças cerebrovasculares, expondo essa população a um provável maior risco de morbidade e mortalidade.

A maior parte dos pacientes com AOS e IC não apresenta a sonolência diurna excessiva, que é um dos sintomas mais utilizados para determinar a presença de AOS. Sendo assim, a avaliação desses pacientes necessita de variáveis mais confiáveis para determinar a presença concomitante dessas

duas patologias.

Os dados atuais sugerem que a ventilação não invasiva, como a CPAP, o BiPAP e a ASV melhoram variáveis cardiovasculares nesses pacientes, principalmente relacionadas à estrutura e função cardiovasculares. Outras medidas terapêuticas como a perda de peso e aparelhos orais têm apresentado resultados positivos. Porém, são necessários mais estudos, principalmente quanto à associação dessas terapias com a pressão positiva em vias aéreas, que tem mais evidências científicas de benefícios para esses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

JAVAHERI, S.; JAVAHERI, S.; JAVAHERI, A. Sleep Apnea, Heart Failure, and Pulmonary Hypertension. *Current Heart Failure Reports*, v. 10, n. 4, p. 315-320, dec, 2013.

SOMERS V. K., et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation*, v. 118, n. 10, p.1080-1111, sep. 2008.

MEHRA, R.; REDLINE, S. Arrhythmia Risk Associated with Sleep Disordered Breathing in Chronic Heart Failure. *Current heart failure reports*, v. 11, n. 1, p. 88-97, mar. 2014.

KHAYAT, R. et al. Sleep Disordered Breathing in Heart Failure: Identifying and Treating an Important but Often Unrecognized Comorbidity in Heart Failure Patients. *Journal of cardiac failure*, v. 19, n. 6, p. 431-444, jun. 2013.

VAZIR, A. et al. Sleep-disordered breathing and heart failure: an opportunity missed?. *British journal of cardiology*, v. 12, n. 3, p. 219-223, may 2005.

MENTZ, R.J.; FIUZAT, M. Sleep-disordered breathing in patients with heart failure. *Heart failure clinics*, v. 10, n. 2, p. 243-250, apr. 2014.

MEHRA, R. et al. Prevalence and Correlates of Sleep-Disordered Breathing in Older Men: Osteoporotic Fractures in Men Sleep Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 55, n. 9, p. 1356-1364, sep. 2007.

EPSTEIN, L.J. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*, v. 5, n. 3, p. 263-276, jun. 2009.

SATEIA, M.J. International classification of sleep disorders-: highlights and modifications. *CHEST*

Journal, v. 146, n. 5, p. 1387-1394, nov. 2014.

SPRIGGS, W.H. Essentials of Polysomnography: a training guide and reference for sleep technicians. 2 ed. Massachusetts: Jones & Bartlett Publishers, 2014.

DA SILVA, L.C.C. et al. Pneumologia: princípios e prática. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

FERRIER, K. et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest*, v. 128, n. 4, p. 2116-2122, oct. 2005.

SCHULZ, R. et al. Sleep apnoea in heart failure. *European Respiratory Journal*, v. 29, n. 6, p. 1201-1205, jun. 2007.

MALHOTRA, A.; LOSCALZO, J. Sleep and Cardiovascular Disease: An Overview. *Progress in cardiovascular diseases*, v. 51, n. 4, p. 279-284, jan./feb. 2009.

BRADLEY, T.D.; FLORAS, J.S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *The Lancet*, v. 373, n. 9657, p. 82-93, jan. 2009.

JEAN-LOUIS, G et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Evidence and Underlying Mechanisms. *Minerva pneumologica*, v. 48, n. 4, p. 277-293, dec. 2009.

PATIL, S.P. et al. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest Journal*, v. 132, n. 1, p. 325-337, jul. 2007.

LÉVY, P. et al. Sleep apnoea and the heart. *European Respiratory Review*, v. 22, n. 129, p. 333-352, 2013.

FLORAS, J.S. Sleep apnea and cardiovascular risk. *Journal of cardiology*, v. 63, n. 1, p. 3-8, 2014.

NAUGHTON, M.T. Respiratory sleep disorders in patients with congestive heart failure. *Journal of thoracic disease*, v. 7, n. 8, p. 1298-1310, 2015.

JOHNSON, C.B. et al. Acute and chronic effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular systolic and diastolic function in patients with obstructive sleep apnea and congestive heart failure. *Canadian Journal of Cardiology*, v. 24, n. 9, p. 697-704, 2008.

XIE, W.; FANFAN Z.; XIAOYU S. Obstructive Sleep

Apnea and Serious Adverse Outcomes in Patients with Cardiovascular or Cerebrovascular Disease: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, v. 93, n. 29, 2014.

SHARMA, B.; OWENS, R.; MALHORA, A. Sleep in Congestive Heart Failure. *The Medical clinics of North America*, v. 94, n. 3, p. 447-464, 2010.

JORDAN, A.S.; MCSHARRY, D.G.; MALHOTRA, A. Adult obstructive sleep apnoea. *The Lancet*, v. 383, n. 9918, p. 736-747, 2014.

ARIAS, M.A. et al. Sleep apnea-hypopnea syndromes and heart failure. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, v. 60, n. 4, p. 415-427, apr. 2007.

KUNIYOSHI, F.H. et al. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res*, v. 131, p. 196-205, 2010.

KASAI, T.; BRADLEY, T. D. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 57, n. 2, p. 119-127, 2011

BREVIDELLI M.M., SERTÓRIO S.C. TCC: trabalho de conclusão de curso: guia prático para docentes e alunos da área da saúde. 4 ed. São Paulo: látria; 2010.

BIRUEL, E.p.; PINTO, R.R. (2011). Bibliotecário: Um profissional a serviço da pesquisa. In: XXIV Congresso Brasileiro de Biblioteconomia, 24., 2011. Maceió. Anais... Maceió: Documentação e Ciência da Informação, 2011. p.12.

YAMAUCHI, M. et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *CHEST Journal*, v. 127, n. 5, p. 1674-1679, 2005.

SUZUKI, Y.J. et al. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 40, n. 10, p. 1683-1692, 2006.

WANG, Q. et al. Obstructive sleep apnea and endothelial progenitor cells. *Patient preference and adherence*, v. 7, p. 1077-1090, 2013.

ITURRIAGA, R.; ANDRADE, D.C.; DEL RIO, R. Enhanced carotid body chemosensory activity and the cardiovascular alterations induced by intermittent hypoxia. *Frontiers in physiology*, v. 5, p. 468,

dec. 2014.

GRANGER, D.N.; KVIETYS, P.R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox biology*, v. 6, p. 524-551, dec. 2015.

LEVY, P. et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *European Respiratory Journal*, v. 32, n. 4, p. 1082-1095, oct. 2008.

LAVIE, L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia—Revisited—The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep medicine reviews*, v. 20, p. 27-45, apr. 2015.

KHAYAT, R.; PATT, B.; HAYES JUNIOR., D. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease. *Heart failure reviews*, v. 14, n. 3, p. 143-153, sep. 2009.

SCHULZ, R. Obstructive sleep apnea, oxidative stress and cardiovascular disease: lessons from animal studies. *Oxidative medicine and cellular longevity*, v. 2013, mar. 2013.

LI, Q. Y. et al. Gender difference in protein expression of vascular wall in mice exposed to chronic intermittent hypoxia: a preliminary study. *Genetics and molecular research: GMR*, v. 13, n. 4, p. 8489-8501, oct. 2014.

DING, W. et al. Adiponectin protects rat myocardium against chronic intermittent hypoxia-induced injury via inhibition of endoplasmic reticulum stress. *PloS one*, v. 9, n. 4, apr. 2014.

LU, C.H. et al. Increased circulating endothelial progenitor cells and anti-oxidant capacity in obstructive sleep apnea after surgical treatment. *Clinica Chimica Acta*, v. 448, p. 1-7, 2015.

MARTIN, K. et al. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in obstructive sleep apnea. *Lung*, v. 186, n. 3, p. 145-150, may/jun. 2008.

WANG, J. et al. Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-analysis and Metaregression of 18 Studies. *Journal of the American Heart Association*, v. 4, n. 11, nov. 2015.

BRIANÇON-MARJOLLET, A. et al. Altered in Vi-

tro Endothelial Repair and Monocyte Migration in Obstructive Sleep Apnea: Implication of VEGF and CRP. *Sleep*, v. 37, n. 11, p. 1825-1832, nov. 2014. .

LIAK, C.; FITZPATRICK, M. Coagulability in obstructive sleep apnea. *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society*, v. 18, n. 6, p. 338, nov-dec, 2011.

NIU, X. et al. The Differences in Homocysteine Level between Obstructive Sleep Apnea Patients and Controls: A Meta-Analysis. *PLoS One*, v. 9, n. 4, apr., 2014.

CHENG, L. et al. An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing. *Respiratory physiology & neurobiology*, v. 174, n. 1, p. 4-28, nov. 2010.

SELIM, B.; WON, C.; YAGGI, H.K. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clinics in chest medicine*, v. 31, n. 2, p. 203-220, jun. 2010.

SZOLLOSI, I. et al. Sleep apnea in heart failure increases heart rate variability and sympathetic dominance. *Sleep*, v. 30, n. 11, p. 1509-1514, nov. 2007.

NAGHSHIN, J. et al. Chronic intermittent hypoxia exposure improves left ventricular contractility in transgenic mice with heart failure. *Journal of Applied Physiology*, v. 113, n. 5, p. 791-798, sep. 2012.

TARANTO, M.L.; et al. Relationship of Heart Rate Variability to Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea with and without Heart Failure. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 10, n. 3, p. 271-276, mar. 2014.

GARVEY, J.F.; TAYLOR, C.T.; MCNICHOLAS, W.T. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *European Respiratory Journal*, v. 33, n. 5, p. 1195-1205, may, 2009.

RYAN, S.; TAYLOR, C.T.; MCNICHOLAS, W.T. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome?. *Thorax*, v. 64, n. 7, p. 631-636, jul. 2009.

RYAN, S.; TAYLOR, C.T.; MCNICHOLAS, W.T. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*, v. 112, n. 17, p. 2660-2667, oct. 2005.

- KACZMAREK, E. et al. Molecular biomarkers of vascular dysfunction in obstructive sleep apnea. *PLoS One*, v. 8, n. 7, jul. 2013.
- NADEEM, R. et al. Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine* v. 9, n. 10, p. 1003-1012, oct. 2013.
- MONTESI, S.B.; BAJWA E.K.; MALHOTRA A. Biomarkers of Sleep Apnea. *Chest*, v.142, n. 1, p. 239-245, jul. 2012.
- KOYAMA, T. et al. Adaptive servo-ventilation improves renal function in patients with heart failure. *Respiratory medicine*, v. 105, n. 12, p. 1946-1953, dec, 2011.
- DEMPSEY, J.A.; SMITH C.A. Pathophysiology of human ventilatory control. *The European respiratory journal*, v. 44, n. 2, p. 495-512, aug. 2014.
- GOTTLIEB, D.J. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure the sleep heart health study. *Circulation*, v. 122, n. 4, p. 352-360, jul. 2010.
- HERRSCHER, T.E. et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *Journal of cardiac failure*, v. 17, n. 5, p. 420-425, may, 2011.
- KHAYAT, R.N. et al. In-hospital testing for sleep-disordered breathing in hospitalized patients with decompensated heart failure: report of prevalence and patient characteristics. *Journal of cardiac failure*, v. 15, n. 9, p. 739-746, jun. 2009.
- FERREIRA, S. et al. Prevalence and characteristics of sleep apnoea in patients with stable heart failure: Results from a heart failure clinic. *BMC pulmonary medicine*, v. 10, n. 1, p. 9, mar. 2010.
- RAGHURAM, A. et al. A Systematic Review of the Association between Obstructive Sleep Apnea and Ventricular Arrhythmias. *Journal of Clinical Sleep Medicine* v. 10, n. 10, p. 1155-1160, oct. 2014.
- ARZT, M. et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Archives of internal medicine*, v. 166, n. 16, p. 1716-1722, sep. 2006
- BAYKANER, T. et al. Targeted Ablation at Stable Atrial Fibrillation Sources Improves Success Over Conventional Ablation In High Risk Patients A Substudy of the CONFIRM Trial. *The Canadian journal of cardiology*, v. 29, n. 10, p. 1218-1226, oct. 2013.
- FANNING, J.P.; WONG A.A.; FRASER, J.F. The Epidemiology of Silent Brain Infarction: A Systematic Review of Population-Based Cohorts. *BMC Medicine*, v. 12, n. 119, jul. 2014.
- KHAYAT, R.N. et al. Cardiac effects of continuous and bilevel positive airway pressure for patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a pilot study. *CHEST Journal*, v. 134, n. 6, p. 1162-1168, dec. 2008.
- SUN, H. et al. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, v. 8, n. 5, may, 2013.
- ARIAS, M.A. et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*, v. 112, n. 3, p. 375-383, jul. 2005.
- AGGARWAL, S. et al. The Effects of Continuous Positive Airways Pressure Therapy on Cardiovascular End Points in Patients With Sleep-Disordered Breathing and Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical cardiology*, v. 37, n. 1, p. 57-65, jan. 2014.
- MAENO, K.I. et al. Effects of obstructive sleep apnea and its treatment on signal-averaged p-wave duration in men. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, v.6, n. 2, p. 287-293, apr. 2013.
- LAVERGNE, F. et al. Atrial fibrillation and sleep-disordered breathing. *Journal of Thoracic Disease*, v. 7, n. 12, p. 575-584, dec. 2015.
- ZHAO, Z.H. et al. Positive pressure ventilation treatment reduces plasma levels of amino terminal-pro brain natriuretic peptide in congestive heart failure patients with sleep apnea. *Circulation Journal*, v. 70, n. 5, p. 572-574, may, 2006.
- CAPLES, S.M.; SOMERS V.K. Sleep Disordered Breathing and Atrial Fibrillation. *Progress in cardiovascular diseases*, v. 51, n. 5, p. 411-415, mar./apr. 2009.
- SCHROLL, S. et al. Acute haemodynamic effects of continuous positive airway pressure in awake patients with heart failure. *Respirology*, v. 19, n. 1, p. 47-52, jan. 2014.

LATTIMORE, J.L. et al. Treatment of Obstructive Sleep Apnoea Leads to Improved Microvascular Endothelial Function in the Systemic Circulation. *Thorax*, v. 61, n. 6, p. 491-495, mar. 2006.

NGUYEN, P.K. et al. Nasal Continuous Positive Airway Pressure Improves Myocardial Perfusion Reserve and Endothelial-Dependent Vasodilation in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 12, n. 1, sept. 2010.

VON KÄNEL, R. et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Day/night Rhythm of Prothrombotic Markers in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep medicine*, v. 14, n. 1, p. 58-65, oct. 2013.

KOHLER, M. et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *European Respiratory Journal*, v. 32, n. 6, p. 1488-1496, nov, 2008.

HU, X. et al. The Role of Continuous Positive Airway Pressure in Blood Pressure Control for Patients With Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Clinical Hypertension*, v. 17, n. 3, p. 215-222, mar. 2015.

BAKKER, J.P. et al. Blood Pressure Improvement with Continuous Positive Airway Pressure Is Independent of Obstructive Sleep Apnea Severity. *Journal of Clinical Sleep Medicine* v. 10, n. 4, p. 365-369, april, 2014.

DURÁN-CANTOLLA, J. et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ*, v. 341, p. c5991, nov. 2010.

HUI, D.S. et al. Nasal CPAP Reduces Systemic Blood Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnoea and Mild Sleepiness. *Thorax*, v. 61, n. 12, p. 1083-1090, aug. 2006.

MENDELSON, M. et al. CPAP Treatment Supported by Telemedicine Does Not Improve Blood Pressure in High Cardiovascular Risk OSA Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Sleep*, v. 37, n. 11, p. 1863-1870, nov. 2014.

KOUTSOURELAKIS, I. et al. Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *European Respiratory Journal*, v. 34, n. 3, p. 687-693, sep. 2009.

MCMILLAN, A. et al. Continuous positive airway pressure in older people with obstructive sleep apnoea syndrome (PREDICT): a 12-month, multicentre, randomised trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 2, n. 10, p. 804-812, oct, 2014

SMITH, L.A. et al. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *European heart journal*, v. 28, n. 10, p. 1221-1227, may, 2007.

ROBINSON, G.V. et al. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *European Respiratory Journal*, v. 27, n. 6, p. 1229-1235, jun, 2006.

PHILLIPS, B.; SHAFAZAND S. CPAP and Hypertension in Nonsleepy Patients. *Journal of Clinical Sleep Medicine* v. 9, n. 2, p. 181-182, feb. 2013.

CHAI-COETZER, C.L. et al. Predictors of Long-Term Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease in the SAVE Study. *Sleep*, v. 36, n. 12, p. 1929-1937, dec. 2013.

USUI, K. et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 45, n. 12, p. 2008-2011, jun. 2005.

RYAN, C.M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, v. 60, n. 9, p. 781-785, sep. 2005

GILMAN, M. et al. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Clinical Science*, v. 114, p. 243-249, feb. 2008.

HALL, A.B. et al. Effects of short-term continuous positive airway pressure on myocardial sympathetic nerve function and energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a randomized study. *Circulation*, v. 130, n. 11, p. 892-901, jul. 2014.

NODA, A. et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension Research*, v. 30, n. 8, p. 669-676, aug. 2007.

- LOZANO, L. et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *Journal of hypertension*, v. 28, n. 10, p. 2161-2168, oct. 2010.
- MARIN, J.M. et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet*, v. 365, n. 9464, p. 1046-1053, mar. 2005.
- KASAI, T. et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *CHEST Journal*, v. 133, n. 3, p. 690-696, mar. 2008.
- 100.WANG, H. et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 49, n. 15, p. 1625 -1631, apr. 2007.
- 101.BARBÉ, F. et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Jama*, v. 307, n. 20, p. 2161-2168, may, 2012.
- 102.GOTTLIEB, D.J. et al. CPAP versus Oxygen in Obstructive Sleep Apnea. *The New England journal of medicine*, v. 370, n. 24, p. 2276-2285, jun, 2014.
- 103.YOSHIHISA, A. et al. A single night beneficial effects of adaptive servo-ventilation on cardiac overload, sympathetic nervous activity, and myocardial damage in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing. *Circulation Journal*, v. 76, n. 9, p. 2153-2158, jun. 2012.
- 104.KOYAMA, T. et al. Beneficial effects of adaptive servo ventilation in patients with chronic heart failure. *Circulation Journal*, v. 74, n. 10, p. 2118-2124, oct, 2010.
- 105.KOYAMA, T. et al. Adaptive servo-ventilation improves renal function in patients with heart failure. *Respiratory medicine*, v. 105, n. 12, p. 1946-1953, dec, 2011.
- 106.MORRELL, M.J. et al. The Effects of Adaptive Servo Ventilation on Cerebral Vascular Reactivity in Patients With Congestive Heart Failure and Sleep-Disordered Breathing. *Sleep*, v. 30, n. 5, p. 648-653, may, 2007.
- 107.KASAI, T. et al. Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circulation: Heart Failure*, v. 3, n. 1, p. 140-148, jan, 2010.
- 108.SHARMA, B.K. et al. Adaptive Servoventilation for Treatment of Sleep-Disordered Breathing in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, v. 142, n. 5, p. 1211-1221, jun. 2012.
- 109.YOSHIHISA, A. et al. Impact of adaptive servoventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. *European journal of heart failure*, v. 15, n.5, p. 543-550, may, 2013.
- 110.ARZT, M. et al. Auto-servoventilation in heart failure with sleep apnoea: a randomised controlled trial. *European Respiratory Journal*, v. 42, n. 5, p. 1244 -1254, nov. 2013.
- 111.FOSTER, G.D. et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Archives of Internal Medicine*, v. 169, n. 17, p. 1619-1626, sep. 2009.
- 112.UENO, L.M. et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep*, v. 32, n. 5, p. 637-647, may, 2009.
- 113.KLINE, C.E. et al. Blunted Heart Rate Recovery Is Improved Following Exercise Training in Overweight Adults with Obstructive Sleep Apnea. *International journal of cardiology*, v. 167, n. 4, p. 1610-1615, aug. 2013.
- 114.IFTIKHAR, I.H. et al. Effect of Oral Appliances on Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine* v. 9, n. 2, p. 165-174, feb. 2013.

1- Docente do Instituto de Fisioterapia Intensiva-RJ e da Universidade Veiga de Almeida-RJ.

2- Residente do Programa de Residência Multiprofissional do HUCFF-UFRJ.