

# Apnéia obstrutiva do sono e alterações cardiovasculares

## *Obstructive sleep apnea and cardiovascular disorders*

---

FÁBIO MARASCHIN HAGGSTRÄM<sup>1</sup>  
EDUARDO WALKER ZETTLER<sup>2</sup>  
CLAUDIA FRANZOI FAM<sup>3</sup>

---

### RESUMO

**Objetivos:** abordar a fisiopatologia e os aspectos clínicos das comorbidades cardiovasculares associadas à síndrome da apnéia obstrutiva do sono.

**Fonte de dados:** os artigos selecionados para esta revisão foram obtidos em pesquisa no PubMed. Os principais critérios de seleção foram publicações avaliadas por pares e autores de destaque na área da medicina do sono.

**Síntese dos dados:** a síndrome da apnéia obstrutiva do sono é caracterizada pela obstrução completa ou parcial recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em períodos de apnéia, dessaturação de oxihemoglobina e despertares frequentes, com consequente sonolência diurna. Artigos recentes confirmam a relação entre esta síndrome e as doenças cardiovasculares. O tratamento com pressão positiva na via aérea superior é altamente eficaz, melhorando o padrão respiratório durante o sono, instituindo o sono reparador e, dessa forma, otimizando a qualidade de vida desses pacientes, além de atenuar ou reverter muitas das complicações cardiovasculares relacionadas à apnéia obstrutiva do sono.

**Conclusões:** existem fortes evidências da associação entre apnéia do sono e alterações cardiovasculares. Embora o diagnóstico e tratamento correto da síndrome da apnéia obstrutiva do sono e da respiração de Cheyne-Stokes seja determinado pela polissonografia de noite inteira, a suspeita clínica deve ser levantada pela história de roncos, apnéias assistidas pelo companheiro e sonolência diurna excessiva.

**DESCRITORES:** APNÉIA DO SONO TIPO OBSTRUTIVA/diagnóstico; DOENÇAS CARDIOVASCULARES/terapia; COMORBIDADE.

### ABSTRACT

**Aims:** To review the pathophysiology and the clinical features of the cardiovascular disorders associated to the obstructive sleep apnea syndrome.

**Source of data:** The review was based on a search in PubMed. The main criteria were peer-reviewed journals and well-known authors in the area of sleep medicine.

**Summary of findings:** The obstructive sleep apnea syndrome is characterized by a recurrent complete or partial obstruction of the upper airway during sleep, resulting in periods of apnea, oxyhemoglobin desaturation and frequent awakenings, leading to excessive daytime sleepiness. Recent articles confirm the relationship between this syndrome and cardiovascular diseases. The treatment with continuous positive airway pressure is highly effective, improving the breathing pattern during sleep and the sleep setting repairer, and thus, optimizing the quality of life, and reducing or reverse many of the cardiovascular complications related to obstructive sleep apnea.

**Conclusions:** There is strong evidence of association between sleep apnea and cardiovascular disorders. Although the correct diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome and Cheyne-Stokes breathing is determined by polysomnography, a clinical suspicion for these respiratory sleep disorders should be raised by history of snoring, apnea assisted by a partner, and excessive daytime sleepiness.

**KEY WORDS:** SLEEP APNEA, OBSTRUCTIVE/diagnosis; CARDIOVASCULAR DISEASES/therapy; COMORBIDITY.

---

<sup>1</sup> Médico pneumologista. Doutor em Medicina pela PUCRS. Especialista em Medicina do Sono. Membro do Serviço de Pneumologia do Hospital São Lucas da PUCRS. Diretor Médico do Pneumosoño – Centro de Distúrbios do Sono.

<sup>2</sup> Médico pneumologista. Doutor em Medicina (Pneumologia). Professor do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

<sup>3</sup> Aluna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## INTRODUÇÃO

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) é caracterizada pela obstrução completa ou parcial recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em períodos de apnéia, dessaturação de oxihemoglobina e despertares frequentes, com consequente sonolência diurna. O diagnóstico da SAOS é realizado quando o exame de polissonografia evidencia mais de 15 apnéias/hipopnéias obstrutivas por hora de sono ou mais de 5 apnéias/hipopnéias obstrutivas por hora de sono associadas a sintomas (como por exemplo, sonolência diurna excessiva).<sup>1</sup>

Os episódios de obstrução completa ou parcial das vias aéreas superiores (apnéia ou hipopnéia) ocorrem em todos os estágios do sono, especialmente no sono REM (*rapid eye movement* - movimentos oculares rápidos) e no estágio 2 do sono não REM (N2). Durante o sono REM as apnéias tendem a ser mais longas e a dessaturação arterial mais acentuada.<sup>1,2</sup> Entre os fatores associados à SAOS citam-se história familiar, obesidade, aumento da circunferência cervical, aumento da relação cintura-quadril, hipotireoidismo, diabetes, acromegalia, insuficiência renal crônica, gravidez e roncocal, entre outros.<sup>3</sup>

A prevalência da SAOS na população geral é variável, dependendo da idade da amostra, sexo, país, metodologia aplicada e critério empregado para o diagnóstico.<sup>4</sup> Estima-se que nos Estados Unidos 4% dos homens e 2% das mulheres adultas tenham apnéia do sono sintomática.<sup>5</sup> Ancoli-Israel et al.<sup>6</sup> encontraram alta prevalência da SAOS (cerca de 24%) em voluntários idosos com idade superior a 65 anos, submetidos a um rastreamento para detecção de apnéia do sono em San Diego, nos Estados Unidos. Em estudo italiano com 1.510 homens, a prevalência da SAOS foi de 2,7%.<sup>7</sup> Na Austrália, um estudo em 400 adultos mostrou prevalência de 10% em homens e 7% em mulheres.<sup>8</sup> Todos esses estudos analisaram amostras populacionais, tendo como métodos de diagnóstico a polissonografia ou a monitorização ambulatorial do sono. No Brasil não há estudos de prevalência que tenham utilizado a polissonografia.

A doença cardiovascular é uma das principais causas de mortalidade no mundo.<sup>9</sup> Em várias cidades do Brasil, as doenças cardiovasculares associadas à aterosclerose representam a principal causa de óbito, à semelhança do que ocorre nos países desenvolvidos.<sup>10,11</sup>

Vários estudos confirmam a importância de fatores como tabagismo, níveis elevados de LDL-colesterol, baixos níveis de HDL-colesterol, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, história familiar, obesidade, sedentarismo, obesidade central, síndrome plurimetabólica e ingestão de álcool, na gênese da aterosclerose e de suas complicações clínicas.<sup>12-14</sup> Além desses fatores, têm sido observadas recentemente evidências de aumento na taxa de mortalidade cardiovascular em pacientes portadores da SAOS.<sup>15</sup> O papel desta síndrome como fator de risco cardiovascular merece muita atenção do médico, uma vez que se trata de uma condição frequentemente não diagnosticada.<sup>16</sup>

Este artigo tem como objetivo abordar a fisiopatologia e os aspectos clínicos das comorbidades cardiovasculares associadas à SAOS.

## FISIOPATOLOGIA

A obstrução das vias aéreas superiores durante o sono leva a alterações do fluxo oro-nasal e aumento do esforço respiratório, com consequente queda da saturação da oxihemoglobina (ou seja, hipoxemia) e hipercapnia.<sup>17</sup> Esse processo leva à ativação do sistema nervoso simpático, com aumento da frequência cardíaca, da resistência vascular e da pressão arterial, culminando num microdespertar que restabelece a ventilação normal por contrair a musculatura da faringe. A alternância entre os eventos respiratórios anormais e os despertares pode ocorrer várias vezes durante a noite.<sup>18</sup>

Durante cada episódio de apnéia/hipopnéia obstrutiva a inspiração forçada contra a via aérea ocluída é acompanhada de pressão negativa no espaço pleural. À medida em que a apnéia se prolonga, acentuam-se a hipoxemia e a hipercapnia, levando à vasoconstrição pulmonar, com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar transitória. A estimulação do sistema nervoso simpático pode provocar um aumento significativo da pressão arterial durante o sono, mesmo em indivíduos com pressão arterial normal durante a vigília.<sup>19</sup> O fenômeno de hipoxemia recorrente, repetido por inúmeras vezes durante a noite, leva ao desenvolvimento de estresse oxidativo com formação de radicais livres, o que é atualmente considerado um fator importante para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares observadas nesses pacientes.<sup>20,21</sup>

A associação da SAOS à obesidade, o predomínio no sexo masculino e após a menopausa

nas mulheres, bem como os efeitos sistêmicos desencadeados com o seu aparecimento, sugerem fortemente que a SAOS é uma doença sistêmica e não uma anormalidade local.<sup>22,23</sup> Outras evidências importantes que corroboram com o fato da SAOS ser uma doença sistêmica são suas correlações com o aumento das citocinas inflamatórias e com a resistência à insulina. Citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa e a interleucina 6, estão envolvidas na regulação fisiológica do sono<sup>24</sup> e encontram-se anormalmente elevadas em pacientes apneicos quando comparados com indivíduos normais e com pacientes portadores de obesidade.<sup>25</sup> Além disso, a associação da SAOS com a resistência à insulina parece ser independente da obesidade.<sup>26</sup>

## CONSEQUÊNCIAS CARDIOVASCULARES

As principais consequências cardiovasculares da SAOS são hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, doença arterial coronária e acidente vascular cerebral.

A pressão positiva na via aérea superior (CPAP: *continuous positive airway pressure*) é um tratamento altamente eficaz para a SAOS, melhorando o padrão respiratório durante o sono, instituindo o sono reparador e melhorando a qualidade de vida dos pacientes, além de atenuar ou reverter muitas das suas complicações cardiovasculares.<sup>15,22</sup>

### Hipertensão arterial sistêmica

A SAOS é fator de risco independente para hipertensão arterial sistêmica (HAS). A prevalência de HAS em portadores da SAOS varia de 40% a 90%, e a prevalência da SAOS entre portadores de HAS é de 22% a 62%.<sup>27-30</sup> Estudos recentes confirmam a associação entre essas condições e mostram que, em um período de quatro anos, aqueles indivíduos com um índice de apnéia/hipopnéia maior que 15 por hora de sono têm um risco três vezes maior (45% de probabilidade) de desenvolver HAS.<sup>28</sup> Um estudo com 44 pacientes portadores de HAS resistente à medicação mostrou que 83% apresentavam SAOS.<sup>31</sup>

Pacientes com SAOS têm grande variabilidade da pressão arterial durante a noite, podendo não apresentar o descenso noturno observado em indivíduos normais, levando a um valor médio noturno elevado, mesmo nas situações em que se observam níveis pressóricos normais durante o dia. Esse comportamento da pressão arterial pode decorrer dos seguintes fatores: pressão

intratorácica negativa com redução do débito cardíaco e ativação diferencial de barorreceptores, hipóxia, hipercapnia, despertar do sono relacionado ao evento respiratório e aumento da atividade simpática.<sup>32</sup> Evidências atuais sugerem que o estímulo hipóxico intermitente noturno dos quimioceptores periféricos aumentam o tônus simpático em tais pacientes, mesmo em vigília e em condições ideais de suprimento de oxigênio.<sup>33</sup>

Até o momento atual, portanto, a SAOS é considerada a principal causa de HAS secundária e deve ser considerada no diagnóstico diferencial de causas de HAS refratária. O uso do CPAP pode auxiliar na redução das pressões arteriais noturnas e diurnas.<sup>34</sup>

### Insuficiência cardíaca

Vários estudos mostraram importante associação entre insuficiência cardíaca esquerda e SAOS. Estudo recente realizado na Alemanha encontrou uma prevalência de 43% de SAOS e 28% de respiração de Cheyne-Stokes entre pacientes com insuficiência cardíaca grave.<sup>35</sup> Javaheri et al.<sup>36</sup> realizaram polissonografia em 81 homens portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), identificando a SAOS em 11% dos pacientes.

O estudo *Sleep Heart Health* mostrou que em pacientes apneicos com índice de apnéia/hipopnéia maior que 11 por hora de sono o risco de desenvolver ICC foi de 2,38, independentemente de outros fatores de risco estabelecidos, excedendo os encontrados para outras complicações cardiovasculares da SAOS.<sup>37</sup>

Acredita-se que a ICC pode colaborar no desenvolvimento da SAOS por dois motivos: diminuição do tônus muscular das vias aéreas superiores durante a fase de repouso da respiração periódica típica da ICC (respiração de Cheyne-Stokes), e acúmulo de fluidos em partes moles da região cervical, facilitando a tendência ao colapso das vias aéreas superiores.<sup>35</sup>

Estudos com ecocardiografia demonstraram disfunção tanto sistólica quanto diastólica com aumento do índice de apnéia/hipopnéia.<sup>38,39</sup> Possíveis mecanismos incluem efeitos da hipóxia (determinando isquemia e prejuízo da contratilidade), injúria dos miócitos (pelo aumento da concentração das catecolaminas circulantes) e mudança repetitiva nas pressões intratorácicas que acompanham os episódios de apnéia (alterando o relaxamento e o volume sistólico e diastólico final do ventrículo esquerdo).

Finalmente, o diagnóstico dos distúrbios respiratórios do sono em pacientes portadores de ICC pode trazer importantes informações prognósticas e uma opção terapêutica potencial para esse grupo de pacientes.<sup>40</sup>

### Arritmias cardíacas

A relação entre SAOS e arritmias cardíacas ainda é controversa, não havendo consenso nos resultados encontrados e na prevalência das taquiarritmias e das bradiarritmias.<sup>40,41</sup> Entretanto, sabe-se que o uso do CPAP em pacientes com SAOS pode diminuir a incidência de arritmias cardíacas, assim como a estimulação cardíaca artificial pode diminuir a gravidade dos distúrbios respiratórios.<sup>42-43</sup>

A fibrilação atrial merece destaque por apresentar maior número de estudos clínicos com os distúrbios respiratórios do sono.<sup>44-46</sup> A prevalência de fibrilação atrial parece aumentar em pacientes com SAOS. Conforme referido anteriormente, a SAOS ocasiona hipoxemia intermitente, ativação simpática e alterações abruptas na pressão arterial, razões estas possivelmente relacionadas ao desenvolvimento e recorrência de fibrilação atrial. Em um estudo prospectivo, com pacientes referidos para a cardioversão elétrica de fibrilação/flutter atrial, observou-se 82% de recorrência nos pacientes com SAOS sem tratamento ou com tratamento inadequado, e 42% de recorrência nos pacientes tratados. Além disso, a recorrência estava mais associada aos pacientes com maior queda na saturação da oxihemoglobina durante o evento obstrutivo.<sup>44</sup> Esses achados sugerem que o tratamento adequado com CPAP pode diminuir a recorrência de fibrilação atrial nos pacientes portadores de SAOS.

As arritmias ventriculares foram relatadas em até 66% dos pacientes portadores de SAOS. Entretanto, em um estudo recente com pacientes submetidos à polissonografia com registro simultâneo de Holter, não foi encontrado aumento de arritmias ventriculares.<sup>47</sup> Esses achados tornam difícil estabelecer uma relação direta entre a SAOS e as arritmias ventriculares. Entretanto, quando se analisa a relação entre as arritmias ventriculares e a dessaturação da oxihemoglobina em pacientes com SAOS, observa-se que ocorre um aumento acentuado na frequência dessas arritmias quando a saturação da oxihemoglobina cai abaixo de 60%. Pacientes portadores da síndrome apresentam arritmias ventriculares predominantemente durante o sono, diferentemente dos pacientes

com sono normal, sendo a taquicardia ventricular mais comum em pacientes com SAOS (0-15%) do que na população geral (0-4%).<sup>48,49</sup>

As bradiarritmias, por outro lado, estão muito associadas à SAOS. Em estudo prospectivo com 400 pacientes observou-se a ocorrência de pausa sinusal (>2,5 segundos), bloqueio atrioventricular de segundo grau e bradicardia sinusal em 11%, 8% e 7%, respectivamente.<sup>49</sup>

Apesar dos resultados discordantes na literatura, parece que a queda na saturação de oxigênio durante os episódios de apnéia é um importante fator desencadeador de arritmias cardíacas nos pacientes portadores da SAOS e a sua frequência associa-se à intensidade da hipóxia.

### Doença arterial coronariana

Na SAOS, o aumento da atividade nervosa simpática periférica observado durante o sono persiste durante a vigília, com o dobro dos valores normais, podendo contribuir dessa forma para os eventos coronários agudos nas primeiras horas da manhã.<sup>50</sup> Além do envolvimento do sistema nervoso autônomo, a inflamação e a lesão endotelial, observada na SAOS, poderiam também participar dos mecanismos envolvidos na doença arterial coronariana (DAC).<sup>51</sup> A hipoxemia intermitente e a hipercapnia que acompanham o evento obstrutivo servem como um importante estímulo para a liberação de substâncias vasoativas e para a disfunção endotelial. O aumento dos níveis de endotelina (em resposta à hipoxemia da apnéia do sono) pode contribuir para o desenvolvimento de vasoconstrição sustentada e outras alterações cardíacas e vasculares. Os pacientes com SAOS sem outras comorbidades cardíacas apresentam disfunção endotelial (que é frequentemente vista em pacientes hipertensos, diabéticos, dislipidêmicos e fumantes) e está relacionada a um aumento de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Entretanto, a SAOS é um fator de risco independente para o desenvolvimento de disfunção endotelial.<sup>52</sup>

Em um estudo realizado para avaliar o impacto do tratamento da SAOS na evolução cardiovascular em longo prazo (86,5±39 meses) de pacientes com DAC, observou-se que os pacientes adequadamente tratados com CPAP apresentaram redução significativa no risco de ocorrência de eventos cardiovasculares definidos como morte cardiovascular, síndrome coronária aguda, hospitalização por insuficiência cardíaca ou necessidade de revascularização miocárdica.<sup>15</sup>

Alterações noturnas de segmento ST ao eletrocardiograma, consistentes com isquemia miocárdica, são comuns em pacientes com SAOS e DAC. Mooe et al.<sup>53</sup> avaliaram a ocorrência de isquemia miocárdica noturna e suas relações com os distúrbios respiratórios do sono. A depressão do segmento ST noturna ocorreu em 31% dos pacientes analisados, e a associação temporal entre os achados eletrocardiográficos e os episódios de apnéia ocorreram em 19% dos casos, sendo mais frequentes em homens ( $p < 0,01$ ) e nos distúrbios respiratórios mais graves.

### Acidente vascular cerebral

A incidência de SAOS entre os indivíduos com acidente vascular cerebral (AVC), pode ser maior do que 50%.<sup>54</sup> Ainda permanece pouco claro, entretanto, se esses eventos detectados após o AVC são uma consequência (principalmente nos casos de apnéias centrais) ou uma condição pré-existente ao evento cerebrovascular. Da mesma forma que a DAC, o AVC também apresenta muitos fatores de risco em comum com a SAOS, sendo igualmente difícil provar relação causa-efeito.

Dziewas et al.<sup>55</sup> analisaram a frequência dos distúrbios respiratórios do sono em grupos de pacientes com primeiro episódio e recorrência de AVC isquêmico. Os pacientes com recorrência apresentaram índice de apnéia/hipopnéia médio maior quando comparados com indivíduos com apenas um episódio (26,6/hora *versus* 15,1/hora,  $p < 0,05$ ) e mais frequentemente apresentavam SAOS. Na análise multivariada com ajuste para as variáveis clínicas e fatores de risco, a apnéia do sono foi considerada um fator de risco independente para recorrência de AVC, e os autores advogam o uso da polissonografia nesse grupo de pacientes como forma de estratificação de risco.

Provavelmente a SAOS contribui para a ocorrência de AVC por vários mecanismos: hipertensão arterial sistêmica, aumento da agregação plaquetária, hipercoagulabilidade sanguínea, disfunção endotelial, dentre outros. Além disso, durante a apnéia ocorre um decréscimo no fluxo sanguíneo cerebral secundário à redução no débito cardíaco, que pode predispor indivíduos de risco ao AVC, como os portadores de lesões ateromatosas de circulação carotídea e vertebral. Isso pode ser significativamente mais importante durante o sono REM, estado em que há maior demanda de oxigênio pelo cérebro.<sup>56</sup> Além disso, a apnéia pode comprometer a

cognição, nos pacientes com história de AVC prévio, por determinar aumento da sonolência diurna, prejuízo na concentração e diminuição da memória. Estudos clínicos randomizados avaliando o tratamento da apnéia e evolução neurológica ainda não estão disponíveis.

### CONCLUSÕES

Existem fortes evidências da associação entre apnéia do sono e doenças cardiovasculares. Embora o diagnóstico e tratamento correto da SAOS e da respiração de Cheyne-Stokes sejam determinados pela polissonografia de noite inteira, a história de roncos, apnéias assistidas pelo companheiro e sonolência diurna excessiva já devem levantar a suspeita clínica para estes distúrbios respiratórios do sono.<sup>57</sup>

SAOS deve ser considerada em pacientes com HAS refratária e na investigação inicial de HAS, principalmente em pacientes obesos. E tanto a SAOS como a respiração de Cheyne-Stokes devem ser consideradas em pacientes com insuficiência cardíaca grave, podendo o não diagnóstico destes distúrbios respiratórios piorar o prognóstico da doença.

Portanto, os distúrbios respiratórios do sono devem ser mais lembrados pelos médicos, principalmente quando estão avaliando pacientes cardiopatas ou obesos, e a polissonografia deve ser solicitada para estes pacientes.

### REFERÊNCIAS

1. Victor LD. Obstructive sleep apnea. *Am Fam Physician*. 1999;60:2279-86.
2. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea. *Thorax*. 1993;48:754-64.
3. Dealberto MJ, Ferber C, Garma L, et al. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. *Chest*. 1994;105:1753-8.
4. Guilleminault C. State of the art: sleep and control of breathing. *Chest*. 1978;73:293-9.
5. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med*. 1993;328:1230-5.
6. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14:486-95.
7. Cirignotta F, d'Alessandro R, Partinen M, et al. Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apneas among 30-69 men in Bologna, Italy. *Acta Neurol Scand*. 1989;79:366-72.
8. Drager LF, Ladeira RT, Brandão-Neto RA, et al. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica: evidências atuais. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78:531-6.

9. Murray CJL, Lopez AD, editors. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press; 1996.
10. Lolio CA, Laurenti R. Evolução da mortalidade por doença isquêmica do coração no município de São Paulo: evolução de 1950 a 1981 e mudanças recentes na tendência. *Arq Bras Cardiol.* 1986;46:153-6.
11. Uemura K, Pisa Z. Recent trends in cardiovascular disease mortality in 27 industrialized countries. *World Health Stat Q.* 1971;38:1617-25.
12. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, et al. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J.* 1990;120:672-6.
13. Kannel WB. Lessons from curbing the coronary artery disease epidemic for confronting the impending epidemic of heart failure. *Med Clin North Am.* 2004;88:1129-33.
14. Avezum A, Piegas LS, Pereira JC. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo: uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84:206-13.
15. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046-53.
16. Kramer NR, Cook TE, Carlisle CC, et al. The role of the primary care physician in recognizing obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med.* 1999;159:965-8.
17. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, et al. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol.* 1978;44:931-8.
18. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Dis Mon.* 1994;40:197-252.
19. Strohl KP, Novak RD, Singer W, et al. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep.* 1994;17:614-8.
20. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 1985;312:159-63.
21. Findley LJ, Boykin M, Fallon T, et al. Plasma adenosine and hypoxemia in patients with sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1988;64:556-61.
22. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation.* 2003;107:1129-34.
23. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005;9:211-24.
24. Opp MR, Kapas L, Toth LA. Cytokine involvement in the regulation of sleep. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992;201:16-27.
25. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1313-6.
26. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 2003;254:32-44.
27. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA.* 2000;283:1829-36.
28. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378-84.
29. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000;320:479-82.
30. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Relationship of systolic BP to obstructive sleep apnea in patients with heart failure. *Chest.* 2003;123:1536-43.
31. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertension.* 2001;19:2271-7.
32. Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med.* 1995;98:118-28.
33. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, et al. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol.* 2001;91:1555-62.
34. Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 2002;6:157-73.
35. Schulz R, Blau A, Borgel J, et al. Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J.* 2007;29:1201-5.
36. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation.* 1998;97:2154-9.
37. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:19-25.
38. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2002;122:1133-8.
39. Fung JW, Li TS, Choy DK, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest.* 2002;121:422-9.
40. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation.* 2000;101:392-7.
41. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med.* 1982;73:317-21.
42. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983;52:490-4.
43. Garrigue S, Bordier P, Jais P, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:404-12.
44. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107:2589-94.
45. Schulz R, Eisele HJ, Seeger W. Nocturnal atrial fibrillation in a patient with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2005;60:174.[images]
46. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004;110:364-7.

47. Roche F, Xuong ANT, Court-Fortune I, et al. Relationship among severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *PACE*. 2003;26:669-77.
48. Cutler MJ, Hamdan AL, Hamdan MH, et al. Sleep apnea: from nose to the heart. *J Am Board Fam Pract*. 2002;15:128-41.
49. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52:490-4.
50. Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103:1763-8.
51. Libby P, Ridker PM, Maresi A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
52. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102:207-10.
53. Mooe T, Franklin KA, Wiklund U, et al. Sleep disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest*. 2000;117:1597-60.
54. Bassetti CL. Sleep and stroke. *Semin Neurol*. 2005; 52:19-3.
55. Dzierwas R, Humpert M, Hopmann B, et al. Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims. *J Neurol*. 2005;252:1394-8.
56. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;15:175: 612-7.
57. Salles C, Campos PSF, Andrade NA, et al. Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono: análise cefalométrica. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005;71: 369-72.

**Endereço para correspondência:**  
FÁBIO MÁRASCHIN HAGGSTRÄM  
Centro Clínico da PUCRS  
Av. Ipiranga, 6690 sala 501  
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil  
Fone: (51) 3320-5005  
E-mail: fabiomaraschin@hotmail.com