

Apnéia Obstrutiva do Sono e Arritmias Cardíacas

Graziella Tarsitano WIGGERT¹ Dácio Gitti de FARIA¹ Luiz Antônio Della Rosa CASTANHO¹
Paulo Antônio Carneiro DIAS¹ Oswaldo Tadeu GRECO²

Relampa 78024-488

Wiggert GT, Faria DG, Castanho LADR, Dias PAC, Greco OT. Apnéia obstrutiva do sono e arritmias cardíacas. Relampa 2010;23(1):5-11.

RESUMO: A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) é uma condição prevalente, frequentemente não diagnosticada, associada à elevação do risco cardiovascular, incluindo as arritmias. O reconhecimento da síndrome requer avaliação clínica detalhada, realizada por cardiologistas, e pode ser confirmada por meio da polissonografia. Arritmias que ocorrem durante o sono foram relatadas pela primeira vez em 1965, em pacientes com Síndrome de Pickwick. Desde então, diversos estudos foram realizados sobre incidência, fatores de risco, tratamentos, bem sobre sua importância clínica. Este artigo aborda a fisiopatologia e os aspectos clínicos das arritmias durante a apnéia do sono, por meio de uma revisão dos principais artigos sobre o assunto.

DESCRIPTORIOS: apnéia obstrutiva do sono, arritmias.

INTRODUÇÃO

O ritmo cardíaco é influenciado pelo sistema nervoso autônomo e por estados patológicos. Um dos fatores predisponentes da arritmogênese é a apnéia do sono^{6,10,16,23}.

Registros de *Holter* muitas vezes detectam acidentalmente arritmias que ocorrem durante o sono. Embora sejam eventos geralmente benignos, é importante que se reconheçam seus fatores predisponentes, para que sejam tratados, de modo a evitar ritmos potencialmente perigosos.

Arritmias noturnas podem ocorrer em até 50% dos pacientes que apresentam apnéia obstrutiva do sono, sendo as mais comuns as TVNS, a pausa sinusal, o BAV 2º grau e as contrações ventriculares precoces (> 2 bpm).

Segundo o *Sleep Heart Health Study*, indivíduos com distúrbios respiratórios graves durante o sono têm duas a quatro vezes mais probabilidade de desenvolver arritmias complexas do que aqueles sem qualquer distúrbio respiratório do sono²⁶.

Distúrbios do ritmo cardíaco podem ocorrer em pacientes com apnéia do sono, mesmo na ausência de doenças no sistema de condução. A patogênese dessas alterações do ritmo relaciona-se a disfunções do ciclo normal de sono, hipoxemia, alterações no tônus autonômico e diminuição dos limiares isquêmicos, que aumentam o potencial arritmogênico.

A compreensão da patogênese das arritmias na apnéia exige conhecer a fisiologia normal do sono, a resposta normal à apnéia em pessoas saudáveis e em pacientes com apnéia obstrutiva do sono.

(1) Médico(a) Residente do 2º ano de Cardiologia do Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto (IMC).

(2) Responsável pelo Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do IMC.

Endereço para correspondência: Graziella Tarsitano Wiggert. Av. Maria Aparecida Muniz Michielin, 710, Jardim Itapuã. CEP: 13604-085 - Araras - SP.

Artigo recebido em 01/2010 e publicado em 03/2010.

Apnéia obstrutiva do sono

A apnéia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença altamente prevalente na população, que afeta 4% dos homens e 2% das mulheres, altamente associada à epidemia da obesidade. Caracteriza-se pela interrupção repetitiva da respiração durante o sono, causada por colapso das vias aéreas faríngeas, com pausa maior ou igual a 10 segundos na respiração, associada a esforço respiratório. No caso da hipopnéia, o que ocorre é uma diminuição da ventilação, não a interrupção completa, com queda da saturação de oxigênio ou despertar do sono.

O diagnóstico de AOS é aceito quando um paciente apresenta índice de apnéia/hipopnéia (AHI= número de apnéias e hipopnéias por hora de sono) maior do que 5 e sintomas de sonolência diurna excessiva e as apnéias podem ser classificadas em leves (AHI de 5 a 15), moderadas (AHI entre 15-30) e severas (AHI maior que 30).

Os sinais e os sintomas mais comuns da AOS são: ronco, sonolência e pausas respiratórias durante o sono. Frequentemente são observados prejuízos das funções cognitivas, como atenção e memória. Outros fatores associados são hipertensão arterial sistêmica, arritmias cardíacas relacionadas ao sono, angina noturna, refluxo gastroesofágico, insônia e má qualidade de vida.

As variáveis antropométricas (peso e altura - IMC), circunferência do pescoço e HAS destacam-se como as de maior valor preditivo (circunferência do pescoço menor que 37 cm e maior que 48 cm estão associados a baixo e alto risco dessa síndrome, respectivamente). Indivíduos com micrognatia, retrognatia, hipertrofia amigdaliana, macroglossia e acromegalia são particularmente predispostos a OSA. O estudo polissonográfico é o método diagnóstico considerado padrão ouro para avaliação dos distúrbios respiratórios do sono (nível de evidência I)^{1,16,21,23,28}.

A faringe é uma estrutura complexa que possui diversas finalidades, que incluem fala, deglutição e respiração. A faringe humana é composta de 20 músculos e dividida em quatro seções: nasofaringe (dos cornetos nasais para o início do palato mole), velofaringe (do início do palato mole até a ponta da úvula), orofaringe (da ponta da úvula até ponta da epiglote), hipofaringe (da ponta da epiglote até as cordas vocais).

A presença de tecidos moles e de estruturas ósseas que aumentam a pressão extraluminal ao redor dos tecidos pode predispor ao colapso das vias aéreas. Em contraste, a atuação dos músculos dilatadores da faringe mantém a potência das vias aéreas frente a estímulos reflexos do SNC e da própria faringe.

A existência dessas forças opostas sugere que um aumento da tendência ao colapso é devido a

alterações anatômicas impostas por aumentos na carga ou na dinâmica neuromuscular, que resultam em obstrução da via aérea durante o sono, levando a hipoxemia²¹⁻²⁵. Essas variações anatômicas podem ser observadas na figura 1.

Os estágios do sono dividem-se em REM e não REM. O sono REM compreende 25% de uma noite de sono e caracteriza-se pela dessincronização dos potenciais (baixa amplitude e alta frequência das ondas cerebrais), atonia muscular e episódios de movimentos oculares rápidos (daí a sigla em inglês, REM). Nessa fase, há aumento da atividade autonômica simpática músculo-esquelética, ocasionando aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, com diminuição da variabilidade da FC.

O sono não-REM compreende 75% de uma noite de sono e, ao contrário do sono REM, nele a regulação autonômica cardíaca é estável. Há predomínio da atividade parassimpática, o que leva à diminuição de pressão arterial, débito cardíaco e resistência vascular sistêmica. Devido à predominância parassimpática nessa fase, mesmo os indivíduos saudáveis podem apresentar bradicardias e pausas sinusais, assim como BAV de primeiro e segundo grau (quadros I e II).

Vários distúrbios podem interromper a fisiologia normal do sono, sendo os mais comuns a apnéia obstrutiva do sono (AOS) e apnéia central do sono (ACS).

Alterações do tônus muscular e da atividade do sistema nervoso central durante o sono, particularmente durante o sono REM, com diminuição da atividade do diafragma (isto é, o *drive* ventilatório) e da faringe, podem desestabilizar as vias aéreas, favorecendo seu colapso. A AOS induz a hipoxemia, retenção de gás carbônico, com queda na saturação

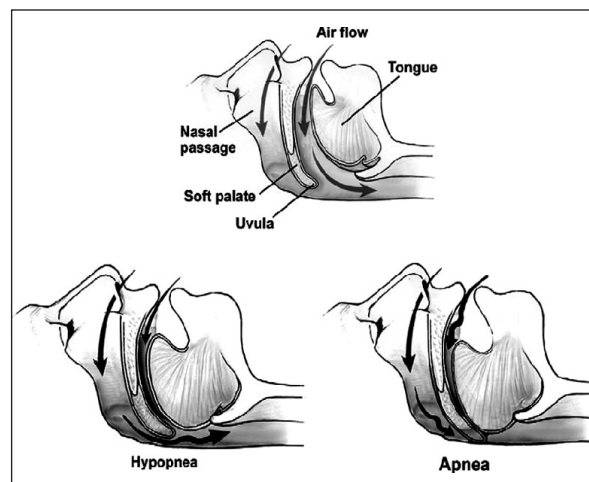


Figura 1 - Anatomia normal e suas variações para obstrução respiratória.

QUADRO I
CARACTERÍSTICAS GERAIS DO SONO NREM

Relaxamento muscular com manutenção do tônus
Progressiva redução de movimentos corporais
Aumento progressivo de ondas lentas do EEG (20 a 30% de ondas delta em sono III, mas de 30% em sono IV)
Ausência de movimentos oculares rápidos
Respiração e Eletrocardiograma regulares

QUADRO II
CARACTERÍSTICAS GERAIS DO SONO REM

Hipotonía ou Atonía Muscular
Movimentos físicos e mioclonias multifocais/emissão do sono
Movimentos oculares rápidos
EEG com predomínio de ritmos rápidos e de baixa voltagem
Respiração e Eletrocardiograma irregulares
Sonhos

de oxigênio, alteração na estrutura autonômica normal e respostas hemodinâmicas durante o sono

A maioria das arritmias ocorre em pacientes com AOS moderada ou grave, caracterizadas por bradicardia progressiva (atividade vagal) durante o episódio de apnéia, seguida de taquicardia durante o período de retorno da respiração. A bradicardia geralmente começa no início da apnéia, é proporcional ao grau de hipoxemia e reflete as mudanças do tônus autonômico. Cerca de 80% das bradicardias ocorre durante o sono REM, o que mostra a vulnerabilidade cardíaca às influências autonômicas durante essa fase do sono.

O mecanismo da taquicardia pós-apnéia provavelmente resulta da combinação de microdespertares e da inibição do vago pelo reflexo de insuflação pulmonar, que provoca aumento da frequência cardíaca, diminuição da resistência vascular periférica e broncodilatação. A taquicardia não é sustentada, provavelmente em razão do retorno da influência parassimpática assim que a respiração retorna.

Pacientes com AOS apresentam atividade simpática periférica aumentada, mesmo durante a vigília. Os fatores que ocasionam esse aumento são incertos, mas podem estar ligados ao aumento no *drive* quimiorreflexo. Quando tais pacientes respiram oxigênio a 100%, com conseqüente desativação quimiorreflexa, apresentam queda da pressão sanguínea e dos batimentos cardíacos e diminuição significativa da atividade simpática^{6,8,11,13,22-24,28}.

A hipoxemia recorrente induz ao aumento de substâncias vasoativas, com vasoconstrição persistente. Há também aumento de moléculas inflamatórias, como IL-6 e proteína C reativa²⁹⁻³¹. A privação de sono também parece desencadear inflamação sistêmica, levando a variação da pressão arterial e *stress* oxidativo, o que contribui para a disfunção endotelial.

A combinação de privação do sono e aumento das moléculas inflamatórias está associada ao aumento nos níveis plasmáticos de citocinas, moléculas de adesão, proteína C reativa, ativação de monócitos, leucócitos e aumento dos níveis do fator alfa de necrose tumoral. O aumento nos níveis de proteína C reativa contribui para a ocorrência de doenças vasculares por inibir a síntese do óxido nítrico e causar aumento da expressão de moléculas de adesão^{10,12,23,31}.

A elevação das catecolaminas, a privação do sono e outras características fisiopatológicas da AOS podem estar relacionados à resistência insulínica e intolerância a glicose. Os efeitos vasculares, além de outros causados pela resistência insulínica, podem contribuir para o surgimento de doenças cardiovasculares^{32,33}.

Ademais, níveis noturnos elevados das catecolaminas podem aumentar a agregação plaquetária. Aumentos do hematócrito, dos níveis de fibrinogênio e da viscosidade sanguínea contribuem para a aterosclerose em pacientes com AOS^{23,34-36}.

A AOS também influencia o metabolismo, causando um descontrole que pode predispor a ganho de peso e aumento os riscos cardiovasculares. Os níveis de leptina são elevados em indivíduos obesos, sugerindo que ocorre resistência a seus efeitos metabólicos^{37,38}.

Determinação do nível de gravidade da SAOS

A classificação do nível de gravidade da SAOS deve ser feita com base nos índices polissonográficos, na intensidade dos sintomas, no impacto nas funções cognitivas, sociais e profissionais em função de sexo, idade e profissão e presença de risco cardiovascular:

- AOS leve: sonolência excessiva leve, dessaturação da oxi-hemoglobina discreta e baixo índice de apnéia-hipopnéia (entre 5 e 20 eventos/hora).
- AOS moderada: sonolência excessiva moderada, dessaturação da oxi-hemoglobina moderada, moderado índice de apnéia-hipopnéia (entre 20 e 40 eventos/hora) e arritmias cardíacas.
- AOS grave: sonolência excessiva intensa, dessaturação da oxi-hemoglobina grave, índice de apnéia-hipopnéia alto (acima de 40 eventos/hora), arritmias cardíacas graves e sintomas de insuficiência cardíaca ou insuficiência coronariana²².

Arritmias

Os distúrbios do ritmo cardíaco durante os episódios de apnéia do sono estão relacionadas com variações do sistema nervoso autônomo. Aumentos na atividade vagal e simpática durante o sono REM podem predispor ao desenvolvimento de arritmia.

Outro exemplo é a indução vagal da fibrilação atrial, quando há predomínio da atividade parassimpática.

Essas alterações podem ocorrer na ausência de doenças estruturais, porém são mais frequentes em pacientes com substratos como doença arterial coronariana, isquemia miocárdica ou infarto, insuficiência cardíaca ou AOS, em que há alterações da unidade vagal e simpática.

As bradiarritmias são as arritmias mais frequentes durante a apnéia do sono, podendo ser obstrutiva, central ou mista. Podem ocorrer na ausência de qualquer doença de condução do ritmo. Incluem tanto a bradicardia sinusal como o BAV, variando de pausa sinusal a bloqueio completo e assistolia ventricular³⁹. (figura 2)

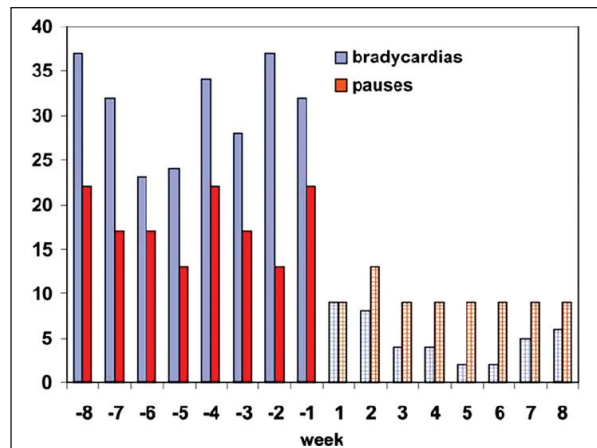


Figura 2 - Flutuação semanal da porcentagem de pacientes com pausas e bradi-arritmias, 8 semanas antes do tratamento (barras sólidas) e 8 semanas após o tratamento (barras em xadrez).

A ocorrência e o grau das bradiarritmias não variam conforme o tipo de apnéia e sim com o grau de hipoxemia que causam, sendo mais comuns durante o sono REM e ocorrência de queda na saturação de pelo menos 4%. Outros mecanismos que podem causar esses distúrbios incluem, além de episódios recorrentes de hipoxemia, aumento da atividade simpática e da resposta adrenérgica^{6,10,11,13}.

O primeiro grande estudo relacionado à presença de arritmias na apnéia do sono foi realizado por Guillerminault, et al. em 1983. Foi avaliado um grupo de 400 pacientes com AOS, dos quais 193 (42%) apresentaram arritmias durante o período do registro. Foram observados taquicardia ventricular não sustentada (oito pacientes), parada sinusal com duração de 2,5 a 13 segundos (43 pacientes), BAV de 2 grau (31 pacientes) e complexos ventriculares prematuros (75 pacientes). Nos 50 pacientes selecionados para tratamento com traqueostomia, a AOS e as arritmias cardíacas foram eliminadas⁵.

A fibrilação atrial (FA) é, sem dúvida, a arritmia mais estudada dentre os distúrbios do ritmo cardíaco associados a AOS. Como a AOS é significativamente subdiagnosticada e seu tratamento reduz o risco de FA, é importante determinar a prevalência de AOS em pacientes com FA^{1,4}. Segundo Gami, et al., a prevalência de AOS em pacientes com FA é maior que a prevalência de AOS em pacientes com doença cardiovascular estável, mas sem passado ou quadro atual de FA².

Em um estudo com cerca de 3.500 pacientes adultos, sem fibrilação atrial, passada ou atual, submetidos a polissonografia completa, a obesidade e a magnitude da dessaturação de oxigênio noturno foram preditores independentes de incidência de fibrilação atrial em cinco anos de seguimento, mas apenas em indivíduos de 65 anos de idade³.

Tratamento

O tratamento da AOS e da hipoxemia tem se mostrado eficaz na reversão das arritmias cardíacas. O CPAP é um aparelho que gera e direciona um fluxo contínuo de ar (40-60 L/minuto), por meio de um tubo flexível, para uma máscara nasal firmemente aderida à face do indivíduo. Quando a pressão positiva passa pelas narinas, ocorre a dilatação de todo o trajeto das vias aéreas superiores²⁸.

São vários os benefícios do tratamento com PAP, relacionados a eliminação da apnéia, aumento da saturação de oxi-hemoglobina e diminuição dos despertares relacionados a eventos respiratórios, com consequente diminuição de sintomas como sonolência diurna e distúrbios do sono. Há melhora na qualidade de vida, redução do risco de doenças cardiovasculares e da degeneração neurocognitiva, diminuição da mortalidade associada à apnéia do sono e redução do risco de acidentes automotores.

Estudos observacionais têm mostrado redução no risco de eventos cardiovasculares em pacientes com AOS tratados com PAP, em comparação com pacientes não tratados^{17-19,27,40}. Além disso, a terapia com CPAP leva a queda da pressão arterial (tanto sistólica, como diastólica) noturna e diurna, em pacientes hipertensos que se submeteram à terapia^{24,40}. Apesar das diversas modalidades de PAP existentes, a que consegue maior adesão dos pacientes continua sendo o CPAP.

Em pacientes submetidos a cardioversão que apresentavam AOS, Kangala, et al observaram uma chance de recorrência de fibrilação atrial menor nos tratados com CPAP (42% no grupo tratado *versus* 82% no grupo não tratado)¹. Kaneko, et al. também verificaram os efeitos benéficos decorrentes do uso de CPAP em pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo, que incluíram queda da fração de ejeção e remissão dos sintomas⁴¹.

Simantriakis, et al. concluíram que pacientes com grau moderado e severo de AOS apresentam frequentes episódios de bradicardias severas durante o sono. Com o uso de CPAP, há redução significativa desses eventos e o benefício se torna ainda maior se o tratamento é feito em longo prazo. Nesse estudo, os efeitos benéficos do CPAP na redução dos distúrbios do ritmo cardíaco foram observados após oito semanas de tratamento. Dos 23 pacientes avaliados, 14 não apresentaram bradicardias e 16 não apresentaram pausas, sendo o benefício ainda maior após 14 meses de seguimento¹⁵.

Em um estudo com 45 pacientes com diagnóstico prévio de AOS, Harbinson, et al verificaram AOS de maior gravidade em pacientes com distúrbios do ritmo. Os episódios arrítmicos durante a AOS foram tratados com sucesso por meio do CPAP¹⁴.

Marcapassos na AOS

Com relação ao uso de marcapassos para tratamento das arritmias causadas por AOS, em uma

grande investigação conduzida por Garrigue, et al, foram selecionados pacientes com diagnóstico de AOS que haviam sido submetidos a implante de marca-passo atrial um ano antes da seleção para o estudo, com indicação absoluta para o uso do dispositivo. Foi observado que a estimulação atrial reduz significativamente o número de AOS, aumenta a saturação de oxi-hemoglobina, sem alterar o tempo total de sono, e suprime episódios de FA vagal-induzida, bradicardia sintomática e variações frequentes da frequência cardíaca².

Outros estudos analisaram pacientes com perfil assemelhado para avaliar possíveis benefícios naqueles com AOS, mas sem indicação precisa para o implante de marcapasso (normalmente, doença do no sinusal ou bradicardia, taquicardia). Os resultados, entretanto, não foram conclusivos. Portanto, a avaliação do papel exato da estimulação cardíaca artificial na prevenção de sintomas, incapacidade e morte na população de pacientes com AOS necessita de estudos adicionais^{3,7,9,20,41,42}.

Relampa 78024-488

Wiggert GT, Faria DG, Castanho LADR, Dias PAC, Greco OT. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. Relampa 2010;23(1):5-11.

ABSTRACT: The syndrome of obstructive sleep apnea (OSA) is a prevailing condition in the population associated with increased cardiovascular risk, often undiagnosed, including arrhythmias. The recognition of the syndrome requires a high degree of clinical suspicion, particularly by cardiologists, and it can be confirmed by polysomnography. Arrhythmias that occur during sleep have been reported since 1965 in patients with syndrome of Pickwick. Since then there have been several studies to analyze the frequency, risk factors, treatments, as well as the clinical importance. This article covers the physiopathology and clinical aspects of arrhythmias during sleep apnea, through a review of the main articles on the subject.

DESCRIPTORS: obstructive sleep apnea, arrhythmias.

Relampa 78024-488

Wiggert GT, Faria DG, Castanho LADR, Dias PAC, Greco OT. Apnea obstructiva del sueño y arritmias cardíacas. Relampa 2010;23(1):5-11.

RESUMEN: El síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una condición prevalente en la población, asociada con el mayor riesgo cardiovascular, a menudo no diagnosticada, incluyéndose las arritmias. El reconocimiento del síndrome requiere alto grado de sospecha clínica, especialmente por cardiólogos, y se la puede confirmar por medio de la polisomnografía. Las arritmias que ocurren durante el sueño se relatan desde 1965 en pacientes con Síndrome de Pickwick. Desde esa época, se han llevado a cabo diversos estudios a fin de analizar su frecuencia, factores de riesgo, tratamientos, así como su importancia clínica. Este artículo aborda la fisiopatología y los aspectos clínicos de las arritmias durante la apnea del sueño, a través de una revisión de los principales artículos sobre el tema.

DESCRIPTORES: apnea obstructiva del sueño, arritmias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107:2589-94.
- 2 - Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-7.
- 3 - Garrigue S, Bordier P, Jaïs P, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:404-12.
- 4 - Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565-71.
- 5 - 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.
- 6 - Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982;69:1286-92.
- 7 - Pépin JL, Defaye P, Garrigue S, Poezevara Y, Lévy P. Overdrive pacing does not improve obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2005;25:343-7.
- 8 - Pedrosa RP, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e doença cardiovascular. *Rev Med* 2008;87(2):121-7.
- 9 - Greco OT, Bittencourt LR, Vargas RN, Borges MA, Mateos JC, Neto AC, et al. Sleep parameters in patients using pacemakers with sleep rate function on. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:135-41.
- 10 - Suraj Kapa, Shahrokh Javaheri, Virend K. Somers. Obstructive Sleep Apnea and Arrhythmias. *Sleep Med Clin* 2 2007;575-81.
- 11 - Staniforth SC, Sporton MJE, Wedzicha JA, Nathan AW, Schilling JR. Ventricular arrhythmia, Cheyne-Stokes respiration, and death: observations from patients with defibrillators. *Heart* 2005;91:1418-22.
- 12 - Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea Implications of Cardiac and Vascular Disease. *JAMA* 2003;290(14):1906-14.
- 13 - Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical Relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Heart* 2004;90:347-52.
- 14 - Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2000;118:591-5.
- 15 - Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME. Severe bradyarrhythmia in patients with sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Heart J* 2004;25:1070-6.
- 16 - Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 1996;334(2):99-104.
- 17 - Javaheri S. Sleep Apnea in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 1999;341(13):949-54.
- 18 - Khayat RN, Abraham WT, Patt B, Roy M, Hua K, Jarjoura D. Cardiac Effects of Continuous and Bilevel Positive Airway Pressure for Patients With Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea: A Pilot Study. *Chest* 2008;134(6):1162-8.
- 19 - Kakkar K, Rahul B, Richard B. Positive Airway Pressure Treatment for Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2007; 132:1057-72.
- 20 - Simantirakis EN, Schiza SE, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, Siafakas NM, et al. Atrial Overpacing for the Obstructive Sleep-Apnea-Hypopnea Syndrome. *N Engl J Med* 2005;353: 2568-77.
- 21 - Gammi AS, Somers KV. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. In: Braunwald E, Libby P, Zipes DP, Konkle BA, Schafer AI, Bonow RO. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed. - 2007 Saunders, An Imprint of Elsevier - Available from: <http://www.mdconsult.com/book/player/book.do?method=display&type=bookPage&decorator=header&eid=4-u1.0-B978-1-4160-4106-1..50077-7&uniq=182900561&isbn=978-1-4160-4106-1>
- 22 - Mancini MC, Aloe F, Tavares S. Apnéia do Sono em Obesos. - *Arq. bras. endocrinol. metab*; 44(1):81-90, fev. 2000. available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00042730200000100013&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
- 23 - Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. (2008) Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *J Am Coll Cardiol* 52:686-717.
- 24 - Patil P, Susheel MD, Hartmut S, Schwartz AR, Smith PL. Adult Obstructive Sleep Apnea Pathophysiology and Diagnosis, *CHEST* 2007;132(1):325-37.
- 25 - Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S.- The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328: 1230-5.
- 26 - Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Eyal S, Daniel J, Gottlieb RN, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910-6.
- 27 - Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107:68-73.

- 28 - Bittencourt LRA, Haddad FM, Fabbro C, Cintra FD, Rios L. Abordagem geral do paciente com Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono - *Rev. Bras Hipertens* 2009;16(3):158-63.
- 29 - Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003; 94:179-84.
- 30 - Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:612-7.
- 31 - Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Kara T, Olson EJ, Somers VK. Serum amyloid A in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;108:1451-4.
- 32 - Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.
- 33 - Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-30.
- 34 - Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction: results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:270-6.
- 35 - Malik M. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
- 36 - Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
- 37 - Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest* 1991;88:1054-7.
- 38 - Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007;131: 453-9.
- 39 - Grimm W, Koehler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R, et al. Outcome of patients with sleep apnea associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86(6):688-92.
- 40 - Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348:1233-41.
- 41 - Krahn A, Raymond Y, Mark KE, Toby M, Lorne JG, Klein GJ, et al. Physiologic Pacing in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *JAAC* 2006;47(2):379-83.
- 42 - Simantirakis E, Schiza SE, Stavros IC, Gregory IC, Nikolaos CK, Nikolaos MS, et al. Atrial Overdrive Pacing for the Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2568-77.