

SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E OBESIDADE

Fernandes MJA^I

Resumo

A prevalência da síndrome de apneia obstrutiva do sono em indivíduos obesos, e a prevalência de obesidade nesta síndrome são muito elevadas.

A fisiopatologia da SAOS está intimamente associada à obesidade. Os aspectos anatómicos e funcionais da faringe, a actividade simpática, a obesidade visceral e a leptina parecem interagir no desenvolvimento da SAOS em obesos. Por sua vez a SAOS pode conduzir ao aumento de peso através da sonolência diurna e alterações metabólicas.

Os profissionais de saúde devem estar atentos a alterações neurocognitivas, psiquiátricas e sintomas não específicos, potencialmente provocadas pela SAOS, em doentes que podem desconhecer a sua perturbação do sono.

O exame físico e os sintomas referidos pelos doentes podem contribuir para a suspeita da SAOS, sendo a polissonografia o gold standard para o seu diagnóstico.

A SAOS e a obesidade parecem interagir, através de mecanismos complexos, na patogénese e progressão de diversas doenças, afectando principalmente o sistema cardiovascular. Na verdade, situações patológicas tradicionalmente atribuídas à obesidade, podem estar intrinsecamente associadas à SAOS não diagnosticada em indivíduos obesos.

A perda de peso é fundamental no tratamento de doentes obesos com SAOS, e mesmo ligeiras perdas de peso parecem estar associadas a melhorias significativas desta síndrome. Apesar de não ser curativo o tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas é eficaz. Em casos específicos a SAOS pode ser tratada com cirurgias craniofaciais ou das vias aéreas superiores.

Abstract

Both the prevalence of Obstructive Sleep Apnea (OSA) in obese individuals and the prevalence of obesity in this syndrome are very high.

The physiopathology of OSA is closely related to obesity. Anatomic and functional aspects of the pharynx, sympathetic activity, visceral obesity and leptin seem to interact in OSA development in obese people. On the other hand OSA may contribute to the weight gain through diurnal somnolence and metabolic changes.

Health professionals should be alert to neurocognitive and psychiatric changes and non-specific symptoms potentially caused by OSA in patients that may not be aware of their sleep disturbance.

Patients' physical assessment and symptoms may contribute to OSA suspicion; polyssonography is considered the gold standard for diagnosis.

OSA and obesity seem to interact through complex mechanisms in the pathogenesis and development of many diseases, affecting mostly the cardiovascular system. In deed, pathological conditions traditionally attributed to obesity may be closely related to non-diagnosed OSA in obese individuals.

Weight loss is crucial in the treatment of obese people with OSA and even the loss of small amounts of weight seems to be related to significant improvement of this syndrome. Though not curative, treatment with continue positive airway pressure is effective. In specific cases OSA may be treated by craniofacial and upper airway corrective surgery.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é um distúrbio respiratório, particularmente prevalente em homens obesos de meia idade⁽¹⁾. A elevada mortalidade e morbidade características desta síndrome

^I Unidade de Nutrição - Serviço de Pediatria. Departamento de Pediatria. Hospital S. João. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

estão por norma associadas a eventos cardiovasculares⁽¹⁾ e acidentes ocupacionais⁽²⁾ e de viação^(3,4). Os factores de risco da SAOS são vários, sendo a obesidade provavelmente o mais importante. Estudos recentes^(5,6,7) demonstram uma relação entre estes dois estados patológicos e os seus efeitos no desenvolvimento e progressão de outras doenças. A SAOS e a obesidade estão associadas à resistência à insulina⁽³⁾, hiperleptinemia⁽⁸⁾, processos inflamatórios⁽⁹⁾, hipercoagulabilidade, aumento da actividade simpática⁽¹⁰⁾, stress oxidativo e disfunções renais e endoteliais⁽⁷⁾. Contudo, a generalidade dos estudos realizados até ao momento foca individualmente cada uma destas variáveis.

Deste modo, este trabalho pretende rever e compilar a vasta informação que associa a SAOS à obesidade. Assim, com ênfase nas relações entre estas duas entidades, o presente estudo irá focar (1) a epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico da SAOS; (2) as associações da SAOS e obesidade com doenças cardiovasculares e seus mecanismos de doença; (3) e as diferentes abordagens terapêuticas da SAOS.

DEFINIÇÃO

A SAOS é caracterizada pela ocorrência de apneias e de hipopneias obstrutivas e mistas durante o sono e sintomas diurnos, como a sonolência excessiva e dificuldades de memória e de concentração⁽¹¹⁾. Estes episódios de obstrução completa (apneias) ou parcial (hipopneias) das vias aéreas superiores (VAS)⁽¹²⁾ determinam baixas da saturação do oxigénio (O₂) arterial e um aumento na pressão arterial de dióxido de carbono (CO₂)⁽¹¹⁾.

Uma apneia é definida como uma paragem do fluxo respiratório por um período de tempo igual ou superior a 10 segundos, devida à oclusão total da faringe⁽¹³⁾.

Os critérios utilizados para definir uma hipopneia são diversos e incluem: (1) redução superior a 50% da amplitude respiratória, ou (2) uma redução inferior a 50% da amplitude respiratória associada tanto a uma dessaturação do O₂ superior a 3% como a um *arousal*⁽¹⁴⁾ (um despertar transitório no electroencefalograma)⁽¹³⁾, ou (3) uma redução de 30% na amplitude respiratória, associada a uma dessaturação do O₂ igual ou superior a 4% e (4) uma duração do evento superior a 4 segundos⁽¹⁴⁾.

As apneias e hipopneias obstrutivas distinguem-se das centrais pela detecção de esforços respiratórios durante o evento⁽¹⁵⁾. As apneias e hipopneias mistas, começam como apneias centrais, e prosseguem com um aumento gradual dos esforços respiratórios contra uma via respiratória colapsada.

Recentemente, foi descrita uma outra perturbação respiratória – o esforço respiratório relacionado com *arousal* (RERA), que consiste num esforço respiratório de duração igual ou superior a 10 segundos que está associado a um *arousal*, mas que não satisfaz os critérios de uma apneia ou hipopneia⁽¹¹⁾.

A SAOS pode ser classificada com base no índice de apneias e hipopneias (IAH) por hora de sono ou pelo índice de distúrbios respiratórios (IDR), que traduz o número de apneias, hipopneias e RERA's, por hora de sono. Deste modo a SAOS é considerada leve quando o IAH é superior a 5 ou IDR inferior a 15, moderado quando IAH é superior 15 ou o IDR é inferior a 30 e severo quando o IAH ou IDR são superiores a 30⁽¹⁴⁾.

PREVALÊNCIA

Nos Estados Unidos da América, a prevalência da SAOS foi estimada em 4% nos homens e 2% nas mulheres entre os 30 e os 60 anos de idade⁽¹⁶⁾. Em Portugal não há estudos epidemiológicos, podendo admitir-se que sejam sobreponíveis aos da Espanha onde se regista uma prevalência de 6,8% nos indivíduos entre os 50 e os 70 anos de idade⁽¹³⁾.

Importa referir que há uma disparidade entre a elevada prevalência da SAOS oculta na população em geral e a baixa prevalência de casos diagnosticados, verificando-se que esta síndrome não está diagnosticada em 80% dos doentes com SAOS moderada a severa⁽¹⁷⁾.

A associação entre a obesidade e a SAOS é evidente. Aproximadamente 70% dos indivíduos com SAOS são obesos. Por outro lado, a prevalência da SAOS nos homens e mulheres obesos é, aproximadamente, 49%.⁽¹⁰⁾ Dos indivíduos com um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 31 kg/m², 26% apresentam um IAH superior a 15 e 60% têm um IAH superior a 5⁽¹⁰⁾. Na obesidade mórbida (IMC igual ou superior 40 kg/m²), a incidência da SAOS é 12 a 30 vezes superior à incidência na população em geral⁽¹⁸⁾. Dos doente com obesidade mórbida, 33% apresentam um IAH superior a 15, e 98% têm um IAH superior a 5⁽¹⁰⁾.

A probabilidade de desenvolver SAOS correlaciona-se com o peso corporal total, o IMC e a distribuição da gordura corporal. Por cada aumento de 10 kg do peso corporal total, o risco de desenvolver SAOS duplica; por cada aumento de 6 kg/m² do IMC, o risco da SAOS aumenta mais de quatro vezes; e por cada 13 a 15 cm de aumento no perímetro da cinta ou no perímetro da anca o risco da SAOS praticamente quadruplica⁽¹⁰⁾.

FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos da SAOS estão relacionados com características anatómicas e funcionais dos músculos da faringe e o estado do sistema nervoso central (SNC) durante o sono⁽¹⁰⁾.

O evento que define uma apneia obstrutiva do sono é a oclusão das VAS, geralmente ao nível da orofaringe. A consequente apneia gera asfixia progressiva até a ocorrência de um breve despertar do sono, o que permite re-permeabilizar as VAS e reiniciar o fluxo respiratório. Após o evento o paciente volta a adormecer podendo esta sequência repetir-se por vezes 400 a 500 vezes por noite, havendo portanto uma acentuada fragmentação do sono⁽¹⁹⁾.

A obstrução da faringe durante o sono é consequência de um desequilíbrio entre as forças que actuam no sentido da manutenção da sua permeabilidade e as que promovem o seu colapso (efeito conhecido como o modelo de equilíbrio das forças)^(13,20). Associado a este mecanismo estão alterações na actividade do SNC que condicionam uma diminuição da actividade do diafragma e dos músculos da faringe. Desta forma, as VAS tornam-se assim susceptíveis ao colapso, pelo desenvolvimento de pressões inspiratórias negativas perante uma musculatura menos activa e menos estável⁽¹⁰⁾.

FISIOPATOLOGIA

Anomalias craniofaciais

Indivíduos com determinadas anomalias craniofaciais estão especialmente predispostos à SAOS. As anomalias estruturais que têm sido descritas em pacientes com SAOS incluem: micrognatia, retrognatia, acromegalia [10], hipertrofia adenoamigdalina⁽¹⁹⁾, redução da dimensão anteroposterior da base do crânio, posicionamento inferior do osso hioide, palato mole alongado⁽²¹⁾, e dismorfismos relacionados com a posição e tamanho da mandíbula e da maxila⁽²²⁾. Contudo, na maioria dos pacientes, o defeito estrutural consiste simplesmente numa redução subtil no tamanho das VAS⁽¹⁹⁾.

Evidências indicam que, em doentes não obesos, as anomalias craniofaciais são o principal factor determinante do desenvolvimento da SAOS⁽¹⁵⁾. Estas anomalias podem ser cirúrgicamente corrigidas, reduzindo o IAH e os sintomas da SAOS⁽²²⁾.

Os défices funcionais que conduzem a um aumento da flacidez dos músculos da faringe, em indivíduos com uma anatomia da faringe aparentemente normal, predispoem à SAOS, por permitirem que a oclusão das VAS ocorra a pressões negativas mais baixas⁽¹⁰⁾.

Álcool, sedativos e tabaco

O álcool, assim como os sedativos, actuam sobre o SNC, agravando o quadro clínico da SAOS⁽¹⁰⁾. Mesmo pequenas quantidades de álcool afectam tanto o número de apneias⁽²²⁾, como a duração da cada apneia⁽²³⁾. Contudo, o efeito da ingestão desta bebida a longo prazo, na progressão e gravidade da SAOS, ainda não é conhecido. Os estudos epidemiológicos realizados, com base no consumo reportado de álcool não são conclusivos⁽²²⁾.

O tabagismo é um possível factor de risco para a SAOS, no entanto ainda há poucos estudos publicados sobre este assunto⁽²²⁾.

Sexo

Como já foi referido, a prevalência da SAOS é superior nos homens relativamente às mulheres. Para o mesmo IMC, os homens apresentam um grau de severidade superior da SAOS. Para o mesmo IAH, as mulheres tendem a ser mais obesas do que os homens.

A diferença de prevalência entre sexos pode resultar de diferenças anatómicas. A relação perímetro da cinta/perímetro da anca tende a ser superior nos homens, o que é indicativo de obesidade central, fortemente associada à SAOS.⁽²⁴⁾ Além disso, os homens apresentam em média VAS de maior calibre que, no entanto, colapsam mais facilmente⁽²⁵⁾.

As diferenças hormonais entre sexos, também parecem estar implicadas na elevada prevalência de SAOS nos homens. A observação de que as mulheres pós-menopausadas apresentam uma prevalência superior de SAOS relativamente às pré-menopausadas e às pós-menopausadas que fazem terapia hormonal de substituição⁽²⁴⁾ levou os investigadores a concluir que o estrogénio e a progesterona têm um papel protector em relação à SAOS. A testosterona também parece ter um papel modulador da SAOS. Diferentes estudos verificaram

que a administração exógena de testosterona ou o aumento patológico da sua produção pode conduzir ao desenvolvimento da SAOS^(26,27,28).

Idade

A prevalência da SAOS aumenta com a idade, sendo mais comum entre a quinta e sétima décadas de vida. O aumento da incidência desta síndrome na terceira idade pode estar associada à presença de outras comorbidades. A idade parece ser um factor de risco para o colapso das VAS⁽¹⁷⁾.

Obesidade

A obesidade é o principal factor de risco para a SAOS⁽²⁹⁾. Os possíveis mecanismos pelos quais a obesidade pode aumentar a resistência das VAS incluem a anatomia da área que rodeia a região mais facilmente colapsável da faringe e a diminuição da actividade diafragmática como resultado da acumulação de gordura na parede abdominal⁽²⁹⁾.

O volume total dos tecidos moles da parede da faringe e a excessiva acumulação de gordura na mesma estão implicados nos mecanismos da SAOS⁽¹⁰⁾. O aumento do diâmetro do pescoço, com aumento da deposição de tecido adiposo nas paredes do segmento colapsável da faringe, a infiltração de gordura no interior da própria célula estriada, com diminuição do seu tônus basal, o aumento da úvula e da deposição de tecido adiposo na base da língua condicionam uma carga extra para os músculos dilatadores da faringe⁽¹³⁾.

O IMC, o perímetro do pescoço e o tamanho do espaço retrolingual são os principais determinantes da SAOS em indivíduos obesos, mesmo quando múltiplos factores craniofaciais são considerados⁽¹⁰⁾.

A distribuição da gordura corporal também afecta a gravidade do quadro clínico da SAOS em doentes obesos. A obesidade de tipo central ou andróide está relacionada, não só com a síndrome metabólica e a aterosclerose, mas também está implicada nos mecanismos que associam a obesidade à SAOS⁽¹⁰⁾. Vários estudos mostraram que o perímetro da cinta, a espessura das pregas cutâneas da porção superior do corpo ou a gordura visceral estão fortemente correlacionadas com a SAOS, mais ainda do que o IMC, o peso ou a gordura corporal total⁽¹⁰⁾. Mesmo em indivíduos normoponderais, o aumento do perímetro da cinta é um factor de risco da SAOS⁽¹⁰⁾. Também se verifica que um aumento de 0.09 na relação perímetro da cinta/perímetro da anca está associada a um aumento de 3 a 4 vezes do risco da SAOS⁽¹⁰⁾.

A associação da obesidade central com a SAOS pode dever-se a mecanismos respiratórios, anatómicos e hormonais. Este tipo de obesidade é caracterizado por uma acumulação de tecido adiposo castanho, uma importante fonte de leptina. Como será discutido, a produção excessiva de leptina pela massa de tecido adiposo castanho, aumentada na obesidade central, pode reflectir a resistência a esta hormona e contribuir para a elevada prevalência de anomalias respiratórias e metabólicas, incluindo a SAOS⁽¹⁰⁾.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A suspeita da SAOS em pacientes com sobrecarga ponderal, roncopatia e sonolência diurna crónica, é elevada⁽³⁰⁾.

A excessiva sonolência diurna é o sintoma mais comum e relevante dos pacientes com SAOS⁽²⁾. Um estudo recente⁽³¹⁾, concluiu que 87.2% dos 195 pacientes analisados apresentavam excessiva sonolência diurna. Outros sintomas diurnos incluem a perda de memória e as dificuldades de concentração⁽¹⁴⁾. A sonolência e alterações do estado de alerta tornam estes pacientes mais susceptíveis a acidentes ocupacionais⁽²⁾ e de viação^(3,4).

Alterações das funções cognitivas podem provocar modificações dramáticas do comportamento e da personalidade⁽¹⁰⁾. Os pacientes podem ainda referir dores de cabeça matinais ou nocturnas e disfunção sexual, manifestada tanto por diminuição da libido, como impotência.⁽¹⁴⁾ A SAOS severa está claramente associada à disfunção eréctil^(32,33).

Os sintomas nocturnos são mais específicos do que os diurnos⁽¹⁴⁾. Frequentemente, o ressonar alterna com episódios de silêncio que duram entre 20 a 30 segundos. Setenta e cinco por cento dos cônjuges dos doentes referem episódios de apneia que terminam em tosse, engasgos, vocalizações e breves despertares⁽¹⁴⁾. Cerca de metade dos pacientes referem diaforese do pescoço e região superior do peito e incapacidade de repouso. Outros sintomas nocturnos incluem: nocturia (28%); xerostomia (74%); salivação (36%); e refluxo esofágico⁽¹⁴⁾.

Em doentes obesos os principais factores de risco associados à SAOS são, a roncopatia, as apneias nocturnas, e a excessiva sonolência diurna⁽¹⁰⁾. Aspectos físicos relevantes incluem a excessiva deposição de gordura abdominal e no pescoço⁽³⁴⁾.

DIAGNÓSTICO

A polissonografia nocturna, um estudo detalhado do sono durante toda a noite⁽¹⁹⁾, é tradicionalmente aceite como sendo o gold standard para o diagnóstico da SAOS^(35,36). Este exame inclui o registo de (1) variáveis electrográficas (electroencefalograma, electroculograma e electromiograma submentoniano) que permitem a identificação do sono e suas etapas, (2) variáveis ventilatórias que permitem a identificação das apneias e a sua classificação em centrais ou obstrutivas, (3) saturação de O₂ arterial, por oximetria na orelha ou no dedo e (4) frequência cardíaca⁽¹⁹⁾. As determinações contínuas da pressão de CO₂ transcutânea (que reflecte a pressão de CO₂ arterial) também podem ser úteis⁽¹⁹⁾.

A descoberta chave no diagnóstico da SAOS consiste na identificação de episódios de paragem do fluxo de ar no nariz e boca, apesar de evidências da persistência do esforço respiratório⁽¹⁹⁾. Contudo, a SAOS só deve ser diagnosticada quando os doentes que apresentam 5 ou mais apneias e hipopneias obstrutivas durante o sono⁽¹¹⁾ se queixam de sintomas secundários, tais como a sonolência diurna, fadiga, episódios de asfixia durante a noite e sono não revigorante⁽²⁾. Assim sendo, e tendo em conta que uma síndrome é “um conjunto de sinais e sintomas de desordens funcionais que se relacionam umas com as outras por meio de algumas peculiaridades anatómicas, fisiológicas e funcionais”, a expressão “SAOS assintomática”, utilizada por alguns autores⁽³⁷⁾, parece ser um oxímoro.

A polissonografia é um teste dispendioso e demorado^(19,36) que requer considerável especialização técnica e com tempo de espera prolongado para o exame. Por tudo isto, o interesse por meios de diagnóstico alternativos, tais como o uso de regras preditivas e monitores portáteis tem vindo a aumentar⁽³⁸⁾.

O diagnóstico por monitores portáteis é mais económico, rápido e pode ser realizado no domicílio, permitindo aliviar as listas de espera dos laboratórios de sono e, por ser mais cómodo, permite que os doentes durmam melhor⁽³⁵⁾. Neste contexto, o exame mais adequado é o registo da saturação do O₂ arterial por oximetria⁽¹⁹⁾. As dessaturações de O₂ são comuns com as apneias obstrutivas, mas podem estar ausentes em hipopneias ou outros eventos com resistência aumentada das VAS. Por outro lado, as dessaturações podem ocorrer noutras condições cardiovasculares e respiratórias que não estão associadas a obstruções das VAS, resultando em falsos positivos⁽³⁶⁾. Assim, a fiabilidade da oximetria nocturna depende da probabilidade pré-teste do distúrbio⁽¹⁹⁾.

Em pacientes com uma alta probabilidade pré-teste (com base na história clínica, exame do doente⁽³⁶⁾ e sintomas) a oximetria pode ser usada para confirmar o diagnóstico pela demonstração de episódios recorrentes de dessaturação arterial de O₂ (numa frequência mínima de 10 a 15 episódios por hora)⁽¹⁹⁾. Não obstante, resultados negativos num paciente com alta probabilidade clínica da SAOS não excluem o diagnóstico, mas tornam necessário que o paciente se submeta a polissonografia para determinar a causa dos sintomas. Em contrapartida, a ausência de dessaturações de O₂ pode ser usada para excluir o diagnóstico em doentes em que a probabilidade pré-teste é pequena⁽¹⁹⁾.

A oximetria pode evitar a realização da polissonografia numa percentagem significativa dos doentes encaminhados para a pesquisa da SAOS, seja para confirmar ou excluir o diagnóstico. Os restantes doentes, cujo resultado deste exame não seja conclusivo, devem ser submetidos a polissonografia^(19,36).

DOENÇAS ASSOCIADAS

Os estudos mais antigos sobre a obesidade, normalmente, não tinham em consideração o contributo da SAOS como factor de risco para o desenvolvimento de doenças na população obesa⁽¹⁰⁾. Actualmente sabe-se que a obesidade e a SAOS parecem interagir na patogénese e progressão de várias doenças. Estes dois estados patológicos estão associados a elevada morbidade, afectando especialmente o sistema cardiovascular⁽¹⁰⁾.

Hipertensão sistémica

Mais de 50% dos doentes com SAOS têm hipertensão sistémica, e aproximadamente, 50% dos doentes com hipertensão têm SAOS⁽¹⁰⁾.

Em condições normais, a tensão arterial nocturna é, em média, 15% a 20% mais baixa do que a diurna. A

ausência desta diminuição nocturna da tensão, frequentemente verificada em doentes com SAOS, está associada ao aumento do risco de problemas cardiovasculares⁽³⁹⁾.

A SAOS está associada a elevações recorrentes da tensão arterial nocturna, ocorrendo os maiores picos no final de cada apneia. Os picos tensionais podem atingir valores tão elevados como 100 mmHg acima do valor basal⁽⁴⁰⁾ e parecem resultar da resposta de quimiorreceptores à hipóxia⁽³⁹⁾. Estudos epidemiológicos sugerem que estas elevações agudas da tensão arterial durante a noite, também se estendem pelo período diurno.

Outra consideração importante é a prevalência particularmente elevada da SAOS em doentes com hipertensão resistente à acção dos fármacos⁽⁶⁾, sugerindo que esta síndrome pode reduzir a eficácia da farmacoterapia nestes doentes⁽⁴⁰⁾.

Vários anos de estudos de larga escala e que consideraram todas as variáveis confundidoras relevantes, confirmam que a SAOS é um factor de risco independente para o desenvolvimento de hipertensão⁽⁴⁰⁾.

No *Sleep Heart Health Study*, um estudo que incluiu 6132 indivíduos, foi verificado que a incidência da hipertensão aumenta com o aumento do IAH, da frequência dos *arousals* e da percentagem de tempo de sono com saturação de O₂ abaixo de 90%⁽⁴¹⁾.

Um estudo prospectivo⁽⁴²⁾, que acompanhou a evolução de 709 indivíduos concluiu que a SAOS é um factor de risco para o desenvolvimento de hipertensão. Este estudo verificou que, ao fim de 4 anos, doentes com SAOS moderada apresentam um risco de desenvolver hipertensão 2 vezes superior ao de indivíduos saudáveis. O risco desta patologia pode mesmo triplicar no caso de doentes com SAOS severa. Os investigadores não encontraram nenhum valor de IAH abaixo do qual a hipertensão não se relacionasse com a SAOS. Inclusivamente indivíduos com IAH muito baixo (IAH inferior a 5) apresentavam um risco aumentado de desenvolver hipertensão. A relação causal entre a SAOS e a hipertensão observada por este estudo⁽⁴²⁾ é em parte apoiada pela diminuição da pressão arterial após o tratamento com CPAP⁽¹⁰⁾.

Esta relação entre a SAOS e a hipertensão também se verifica em indivíduos obesos. Nestes doentes a hipertensão pode ser provocada pela SAOS oculta, e a hipertensão pode melhorar com o tratamento adequado desta síndrome⁽¹⁰⁾.

Hipertensão pulmonar

Excluindo os doentes com doenças pulmonares crónicas, 20% a 27% dos doentes com SAOS têm, pelo menos, hipertensão pulmonar moderada. Ademais 18% têm disfunção moderada do ventrículo direito. A vasoconstricção das artérias pulmonares ocorre de forma aguda durante as apneias nocturnas⁽¹⁰⁾, conduzindo a flutuações transitórias na pressão arterial pulmonar.

A hipertensão pulmonar pré-capilar observada em alguns doentes com SAOS é fracamente revertida após tratamento com CPAP⁽¹⁴⁾.

Insuficiência cardíaca

No *Sleep Heart Health Study*⁽⁴¹⁾, foi verificado que a presença da SAOS estava associada a um aumento de 2,38 do risco de desenvolver insuficiência cardíaca.

Em dois estudos em que doentes com insuficiência cardíaca foram submetidos a polissonografia, a SAOS foi detectada em 37% e 11% dos doentes.⁽⁴³⁾ Por outro lado, 8% dos doentes com SAOS têm reduções assintomáticas da função do ventrículo esquerdo que não são atribuídas a doenças cardíacas isquémicas⁽¹⁰⁾. Para além disso, a apneia central do sono, presente em 40% dos doentes com insuficiência cardíaca, pode converter-se em SAOS durante a noite⁽¹⁰⁾.

As apneias obstrutivas reduzem a pressão intra-torácica, o que aumenta a pressão transmural do ventrículo esquerdo (diferença entre a pressão intra-cardíaca e intra-torácica) e, conseqüentemente, aumenta a pós-carga⁽⁴³⁾. O retorno venoso também está aumentado, o que resulta em distensão do ventrículo direito e na deslocação do septo ventricular para a esquerda. Este último impede o enchimento do ventrículo esquerdo. A diminuição da pré-carga e aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo actuam em conjunto provocando uma diminuição do volume sistólico. A diminuição do volume de ejeção vai contribuir para o aumento da actividade simpática característico da SAOS⁽⁴³⁾.

O tratamento da SAOS produz melhorias significativas na fase de ejeção do ventrículo esquerdo e nos sintomas da insuficiência cardíaca⁽¹⁰⁾.

Doença arterial coronária

Aproximadamente 30% dos doentes com síndromes coronárias agudas têm SAOS⁽¹⁰⁾.

O aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo associado ao aumento da frequência cardíaca (secundária à elevação da actividade simpática), eleva as necessidades de O₂ numa situação em que o aporte deste está reduzido. Isto predispõe o doente a isquemia cardíaca aguda e a arritmias nocturnas e, crónicamente, pode contribuir para a hipertrofia do ventrículo esquerdo e para a insuficiência cardíaca⁽⁴³⁾. A isquemia cardíaca nocturna pode ocorrer com ou sem angina e é atenuada pelo tratamento com CPAP⁽¹⁰⁾.

A SAOS é um factor de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, através de mecanismos como a inflamação, hiperleptinemia, activação simpática crónica e disfunções endoteliais. Esta síndrome pode ser um factor de risco independente para a doença arterial coronária, podendo aumentar até 3 vezes o risco desta patologia⁽¹⁰⁾.

A SAOS pode ainda influenciar o prognóstico de doenças coronárias, uma vez que, quando não tratada, está associada a uma taxa de mortalidade de 38% no prazo de 5 anos (comparada com uma taxa de 9% em doentes sem SAOS)⁽¹⁰⁾.

É provável que a SAOS e a obesidade interajam acelerando a doença arterial coronária⁽¹⁰⁾.

Doença cerebrovascular

A doença cerebrovascular é a segunda causa de morte mais comum a nível mundial⁽³⁹⁾.

Muitos doentes que sofrem um acidente vascular cerebral (AVC) têm SAOS, o que pode dificultar a sua recuperação⁽³⁹⁾.

Um estudo⁽⁴⁴⁾ realizado em 10 doentes em recuperação de um AVC, mostrou uma prevalência elevada (80%) da SAOS quando comparada com indivíduos saudáveis, com idade, IMC, frequência de hipertensão e hábitos tabágicos semelhantes. O IDR médio no grupo controlo foi 3 e no grupo com AVC 52. Dado que nenhum dos participantes do estudo tinha uma história prévia de apneias, obesidade, roncopatia, hipersonolência ou distúrbios neurológicos, os autores concluíram que a SAOS poderia ser provocada pelo AVC.

Também no Sleep Heart Health Study⁽⁴¹⁾ foi verificada a existência de uma associação entre a severidade da SAOS e o aumento do risco de AVC. Mesmo a SAOS leve a moderada estava associada a um aumento do risco. Contudo, a ausência de estudos prospectivos nesta área não permite concluir com certeza que a SAOS é consequência do AVC.

Na verdade, apesar de parecer que o AVC pode levar ao desenvolvimento da SAOS, estudos recentes sugerem que a SAOS pode funcionar como um factor de risco para o AVC⁽³⁹⁾ através de mecanismos multifactoriais e que incluem a hipertensão, aceleração da aterogénese, alterações hemodinâmicas cerebrais, hipercoagulabilidade⁽⁴⁵⁾, arritmias cardíacas e alterações da função endotelial⁽³⁹⁾.

MECANISMOS DE DOENÇA

Resistência à insulina

Os primeiros estudos realizados sobre a relação entre a SAOS e a resistência à insulina indicaram que os níveis aumentados desta hormona⁽⁴⁶⁾ ou a resistência aos efeitos da mesma⁽⁴⁷⁾, em doentes com a referida síndrome, traduziam os conhecidos efeitos da obesidade concomitante. No entanto, estudos recentes, mostraram que pacientes com SAOS apresentam níveis mais elevados de glicemia em jejum, insulina e hemoglobina A_{1c}⁽¹⁹⁾, mesmo quando comparados com indivíduos do mesmo peso e sem SAOS. Estas associações verificam-se inclusivamente em indivíduos normoponderais⁽⁵⁾ e o grau de resistência à insulina correlaciona-se directamente tanto com a severidade do IAH como com a severidade da hipóxia nocturna⁽¹⁹⁾.

Um estudo de larga escala mostrou que doentes com SAOS, com IAH superior a 20, apresentavam um risco de diabetes *Mellitus* 5 vezes superior ao de indivíduos sem SAOS, independentemente da presença de obesidade central.⁽¹⁹⁾ O tratamento com pressão contínua e positiva das vias aéreas (CPAP) não reverte estes processos de uma forma aguda, porém, um estudo que analisou os seus efeitos a longo prazo verificou melhorias no metabolismo da glicose e na resistência à insulina ao fim de 7,5 meses de tratamento, apesar do peso se ter mantido estável⁽⁴⁸⁾.

Assim se compreende que a SAOS por si só seja um factor de risco independente para a resistência à insulina⁽⁴⁹⁾ e que, portanto, os seus efeitos e os da obesidade nesta anomalia sejam cumulativos⁽¹⁹⁾.

A SAOS pode provocar alterações no metabolismo da glicose por mecanismos intermediários, tais como a activação simpática,⁽⁵⁰⁾ a privação do sono e, talvez, a resistência aos efeitos da leptina⁽¹⁹⁾. A relação entre a

privação do sono e a diminuição da sensibilidade à insulina foi confirmada por um estudo realizado em indivíduos jovens saudáveis, nos quais a restrição do sono em 4 horas por noite durante 6 noites consecutivas diminuiu a tolerância à glicose. A fragmentação do sono dos pacientes com SAOS pode, portanto, aumentar a resistência à insulina⁽⁵⁾.

A descoberta de que a SAOS contribui para a resistência à insulina levou alguns investigadores a estudar o outro lado desta associação, ou seja, a questionar-se se a resistência à insulina estaria subjacente aos mecanismos patogénicos da SAOS⁽⁵⁾.

Sabe-se que a resistência à insulina está associada à obesidade visceral e à síndrome metabólica, que pode incluir, dislipidemia, alterações da coagulação, hipertensão e diabetes *Mellitus* tipo 2 e suas consequências cardiovasculares⁽⁵⁾. Como já foi referido, a gordura visceral é um importante factor de risco para a SAOS, estando significativamente correlacionada com o IAH, o que não acontece com a gordura subcutânea⁽⁵⁾. Um estudo, que comparou obesos com SAOS com obesos não apneicos, verificou que não existiam diferenças significativas entre os dois grupos relativamente à gordura total e subcutânea, no entanto, os doentes com SAOS apresentavam uma quantidade significativamente superior de gordura visceral⁽¹⁾.

Estudos recentes parecem indicar que a obesidade visceral/resistência à insulina determinadas tanto por factores genéticos como ambientais podem ter uma importância fulcral no agravamento da síndrome metabólica e nas manifestações da SAOS. A progressão desta patologia pode agravar a obesidade visceral e o síndrome metabólico ao provocar um aumento do stress e causando uma elevação nocturna de hormonas como o cortisol e a insulina, que favorecem o desenvolvimento da obesidade visceral, anomalias metabólicas e complicações cardiovasculares⁽¹⁾.

A hipótese da resistência à insulina estar na base dos mecanismos patogénicos da SAOS, é apoiada pela elevada prevalência deste distúrbio respiratório em mulheres com síndrome do ovário poliquístico (PCOS), uma patologia na qual a resistência à insulina é comum⁽⁵⁾. Na verdade, verifica-se que a SAOS é significativamente mais prevalente nas mulheres com PCOS do que em mulheres obesas. A SAOS em mulheres com PCOS é independente da obesidade⁽⁵¹⁾.

Leptina

A leptina é uma hormona que afecta a saciedade, o controlo de peso e a distribuição da gordura corporal. A associação entre a obesidade e esta hormona está bem documentada⁽¹⁰⁾. A leptina é produzida pelo tecido adiposo e interage com receptores ao nível do hipotálamo inibindo o apetite⁽⁵²⁾. A importância deste peptídeo é demonstrada pela profunda obesidade exibida pelo ratinho ob/ob, que é incapaz de produzir leptina funcional⁽⁵²⁾.

A maioria dos indivíduos obesos tem níveis séricos de leptina elevados, o que sugere uma resistência aos efeitos metabólicos desta hormona. Contudo, é interessante verificar que indivíduos com SAOS apresentam níveis ainda mais elevados de leptina quando comparados com indivíduos com idade e IMC semelhantes, mas sem SAOS. Assim, esta síndrome está associada a uma resistência à leptina superior à verificada em indivíduos obesos sem esta patologia⁽⁸⁾. Adicionalmente verificou-se uma correlação entre os níveis plasmáticos de leptina e a severidade da SAOS⁽⁵³⁾. A razão pela qual os níveis de leptina estão aumentados nesta síndrome é actualmente desconhecida. Uma possível explicação para este facto poderia ser a regulação negativa dos receptores β -3 dos adipócitos como resultado da activação simpática induzida pela SAOS⁽⁵⁴⁾. Ademais, em doentes com um IAH superior a 15 verifica-se um aumento de 23% na razão de leptina manhã/tarde⁽⁵⁶⁾, que pode estar implicado na patogénese da SAOS.

Vários estudos mostraram que os doentes com SAOS estão predispostos ao aumento de peso. A resistência à leptina aliada à diminuição da actividade física provocada pela fadiga e sonolência diurna explica, em parte, a tendência ao aumento de peso nestes doentes⁽⁵⁴⁾.

O tratamento com CPAP reduz significativamente os níveis de leptina. Existem estudos que mostram uma associação entre estas duas variáveis ao fim de 1 noite, 3 a 4 dias, 1 mês e 6 meses⁽⁵⁷⁾. A redução dos níveis de leptina é maior nos doentes com maior redução do IAH, sendo este efeito independente da mudança do IMC⁽⁸⁾. Isto parece estar relacionado com o facto dos pacientes com SAOS apresentarem a actividade do sistema nervoso simpático (SNS) aumentada⁽⁵⁸⁾.

Um estudo conseguiu demonstrar que a diminuição dos níveis de leptina, depois do tratamento com CPAP, estava correlacionada com a medição da função cardíaca simpática antes do tratamento; outro estudo verificou que a actividade cardíaca simpática diminuía após 1 mês de tratamento com CPAP; por outro lado parece existir uma correlação positiva significativa entre a actividade do SNS e os níveis de leptina⁽⁵⁷⁾.

A diminuição dos níveis de leptina após o tratamento poderá ser explicada pela diminuição da actividade do SNS pelo CPAP. Contudo, também há vários estudos que mostram que a administração de leptina também parece aumentar a actividade simpática. Assim, mais estudos são necessários para compreender se é a diminuição dos níveis de leptina que melhora a actividade do SNS ou se é a melhoria deste que provoca a diminuição dos níveis de leptina⁽⁵⁷⁾.

A medição da função respiratória em ratinhos ob/ob mostrou que a obesidade mórbida está associada com alterações do mecanismo respiratório e depressão do controlo respiratório, especialmente durante a noite, indicando que a leptina pode actuar nos mecanismos de controlo respiratório^(8,54). Por outro lado, a hiperleptinemia está associada com a insuficiência respiratória hipercapnica em indivíduos obesos⁽⁸⁾. Adicionalmente, a administração de leptina em ratinhos com alterações dos níveis desta hormona diminui as complicações respiratórias associadas à obesidade⁽⁵⁹⁾. Sabendo que a leptina modula a fisiologia respiratória⁽⁸⁾, compreende-se que a resistência à leptina possa desempenhar um papel importante nas anomalias dos mecanismos de controlo respiratório na SAOS^(52,54).

A leptina pode ainda regular a libertação de insulina e por seu lado a resistência à insulina parece induzir o aumento da libertação desta hormona⁽⁵⁸⁾, que também está associada ao aumento da agregação plaquetária, podendo ser um factor de risco independente para a doença vascular⁽¹⁰⁾. Os efeitos mediados pela leptina na frequência cardíaca, na pressão sanguínea e no risco de doenças cardiovasculares podem estar implicados na morbilidade cardiovascular associada à SAOS.

Inflamação

A fisiopatologia da obesidade engloba um processo inflamatório, evidenciado pelos elevados níveis séricos de marcadores sistémicos da inflamação, incluindo a proteína C-reativa e a interleucina (IL) -6. A obesidade central, medida pela gordura visceral e perímetro da cinta, é acompanhada por níveis de inflamação ainda mais elevados⁽¹⁰⁾.

Doentes com SAOS também apresentam níveis de proteína C-reativa plasmática aumentados, independentemente da obesidade⁽¹⁰⁾, sendo os níveis desta proteína proporcionais à gravidade da SAOS⁽⁶⁰⁾. Os estudos que não encontraram relação entre os níveis de proteína C-reativa e a relação perímetro da cinta/perímetro da anca, aumentam a possibilidade da associação entre os marcadores inflamatórios e a gordura visceral, demonstrada em estudos anteriores, possa ter sido em parte mediada pela SAOS oculta⁽¹⁰⁾.

Os níveis das citocinas inflamatórias, IL-6 e factor de necrose tumoral α (TNF α) também se encontram elevados em doentes com SAOS, podendo este estado inflamatório existir independentemente da obesidade⁽⁹⁾. Para além do referido, o ritmo circadiano de secreção das citocinas inflamatórias em indivíduos com SAOS é diferente do de indivíduos saudáveis⁽⁶¹⁾. Normalmente as citocinas inflamatórias apresentam um pico por volta da 1:00-2:00 horas da madrugada, sugerindo um efeito potencial destas citocinas no sono normal, enquanto nos doentes com SAOS observam-se elevações no período entre as 6:00-7:00 horas da manhã⁽⁶²⁾.

Há evidência que as citocinas inflamatórias TNF α , IL-1 β e IL-6 estão envolvidas na fisiologia da regulação do sono. A sua secreção ou administração exógena em humanos, está associada a sonolência e fadiga. Os estudos realizados para a IL-6 e TNF α indicam que estes têm um papel importante na mediação dos principais sintomas desta síndrome^(5,62). O tratamento com CPAP, durante 1 mês, reduz substancialmente os níveis de proteína C-reativa e IL-6⁽⁶¹⁾.

Importa referir que a obesidade também está associada a excessiva sonolência diurna, independentemente da SAOS. Tendo em conta o citado em parágrafos anteriores, um dos mecanismos que poderá explicar esta associação é a hipercitocinémia⁽⁵⁾.

A SAOS e a obesidade têm efeitos cumulativos no estado inflamatório e, conseqüentemente, na excessiva sonolência diurna e fadiga⁽⁵⁾.

Hipercoagulabilidade

Os indivíduos obesos apresentam normalmente alterações da coagulação. Estas incluem níveis aumentados de factores pró-trombóticos como o fibrinogénio, factor de *Von Willebrand*, factor VII e inibidor do activador do plasminogénio⁽¹⁰⁾.

A SAOS também resulta em alterações da coagulação⁽⁶³⁾. Nestes doentes, o hematócrito, a viscosidade sanguínea, o fibrinogénio⁽⁶³⁾ e o inibidor do activador do plasminogénio estão aumentados e a actividade fibrinolítica está diminuída⁽⁶⁴⁾. Os doentes com SAOS apresentam ainda um aumento da agregação e activação

plaquetária, que é reversível com o tratamento com CPAP^(63,64). As condições da SAOS que promovem a activação plaquetária são a hipoxia, a hipertensão, o aumento das catecolaminas e o aumento do fibrinogénio. Neste sentido, a epinefrina, aumentada nos doentes com SAOS, pode activar as plaquetas ao ligar-se aos receptores α -2 na sua superfície⁽⁶⁵⁾.

A elevação dos factores pró-trombóticos em indivíduos obesos está directamente associada com a obesidade central e pensa-se que a leptina e a IL-6 estejam implicadas nestas alterações⁽¹⁰⁾. A SAOS não tem sido incluída como um factor confundidor em estudos de obesidade e coagulação, contudo a hipercoagulabilidade em doentes obesos pode estar relacionada com as interações entre a obesidade central, leptina e inflamação⁽¹⁰⁾.

Actividade simpática

O aumento da actividade simpática em indivíduos obesos, verificado em alguns estudos, tem sido alvo de grande interesse⁽¹⁰⁾.

A hiperactividade simpática está associada ao aumento do débito cardíaco, da frequência cardíaca, da resistência vascular periférica, da reabsorção tubular de sódio no rim e, conseqüentemente, à elevação da tensão arterial.⁽⁷⁾ Estas alterações são consequência directa da estimulação dos receptores simpáticos α e β ou um efeito indirecto da activação simpática de outros sistemas vasopressores, tais como o sistema renina-angiotensina-aldosterona⁽⁶⁾. A hiperactividade simpática está ainda associada à resistência à insulina e assim implicada na patogénese da síndrome metabólica⁽⁶⁶⁾.

Como já foi referido, indivíduos com SAOS também apresentam a actividade do SNS aumentada⁽⁶⁴⁾. Num estudo que avaliou os níveis de catecolaminas na urina de 24 horas de doentes com SAOS foi verificado que estes se encontravam elevados em doentes não tratados, mas decresciam para valores normais quando os doentes eram tratados por traqueostomia⁽⁶⁴⁾. Outros estudos verificaram que o tratamento com CPAP diminui a actividade simpática em doentes com SAOS⁽⁶⁷⁾.

A actividade simpática na SAOS está elevada durante episódios de apneia, apresentando um pico no final da apneia em associação com o *arousal*⁽⁶⁴⁾. Contudo, a actividade simpática elevada mantém-se durante o dia. A hipóxia parece ter um papel fundamental no aumento da actividade simpática. Estudos realizados, em indivíduos saudáveis acordados, verificaram que a hipóxia e hipercápnia induzidas tanto por respiração de misturas hipóxicas como pela simples suspensão da respiração determinavam um aumento da actividade simpática, que era sustentada após a remoção do estímulo. Por outro lado, em doentes com SAOS, a suplementação com O₂ reduz o aumento da actividade simpática associado à apneia. Os dados actuais sugerem que a acção da hipóxia em receptores periféricos é provavelmente um dos mecanismos responsáveis pelo aumento da actividade simpática⁽⁴⁰⁾.

Outro facto relevante é que o aumento da actividade simpática verificado em apneias espontâneas, em doentes com SAOS, é cerca de duas vezes superior ao das apneias induzidas, o que sugere que outros mecanismos podem estar implicados. Na verdade, diferentes estudos verificaram que os *arousals* associados a estímulos tácteis ou auditivos aumentam a actividade simpática. Sendo este aumento maior quanto mais intenso for o estímulo. Contudo, ao contrário do que acontecia com o aumento da actividade simpática provocada pela hipóxia e hipercápnia, a alteração provocada pelos *arousals* é apenas transitória⁽⁴⁰⁾.

Um estudo demonstrou que a elevação da actividade simpática em indivíduos obesos poderia ser largamente influenciada pela SAOS oculta. A contribuição da SAOS para a relação entre a obesidade e a actividade simpática, é apoiada pela actividade simpática elevada em indivíduos com gordura visceral excessiva (independentemente da sua gordura corporal total), os quais apresentam uma probabilidade elevada de terem SAOS oculta⁽¹⁰⁾.

Por outro lado, diferentes estudos que analisaram os níveis de noradrenalina corporal total, arterial, cardíaca e hepatomesentérica, mostraram uma fraca relação entre a obesidade e a actividade simpática⁽¹⁰⁾. Na verdade, a obesidade parece estar mais associada a um aumento selectivo da actividade renal simpática, do que a um aumento generalizado da actividade do SNS, o que pode explicar a fraca relação entre os níveis de catecolaminas corporais e a obesidade⁽⁷⁾.

Como já foi referido, a leptina pode desempenhar um papel importante na indução da actividade simpática. A resistência selectiva à leptina apesar de limitar os efeitos metabólicos desta hormona, pode permitir a activação simpática⁽¹⁰⁾.

Assim, apesar de a obesidade por si só não ser caracterizada por um aumento global da actividade simpática, complexas interações entre a SAOS, leptina e outros mediadores provavelmente contribuem para o aumento da actividade simpática nos vasos sanguíneos, músculos e coração e dos níveis plasmáticos de noradrenalina⁽¹⁰⁾.

Função renal

A obesidade está associada a um aumento da retenção de sódio e expansão do volume de líquido extracelular, provocadas por alterações da natriurese e aumento da reabsorção tubular. O mecanismo exacto que resulta nestas anomalias não é claro, mas pode estar relacionado com a activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona pelo SNS. Apesar de ainda não haver dados conclusivos, a SAOS pode contribuir para este processo através do aumento da actividade simpática ou da resistência à insulina⁽⁷⁾.

Outro mecanismo pelo qual a obesidade pode alterar a função renal é através da compressão mecânica do rim, associada à presença de gordura peri-renal, que pode penetrar no hilo renal. A medula renal também pode ser comprimida pela acumulação de uma matriz extracelular entre os túbulos. Pensa-se que estas mudanças possam causar um aumento da pressão do fluido intersticial, reduzindo o fluxo sanguíneo da medula renal e aumentando a reabsorção de sódio e a activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A SAOS, ao favorecer a acumulação de gordura visceral, pode desempenhar um papel importante neste processo⁽⁷⁾.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

A actividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona está aumentada na obesidade, havendo uma correlação positiva entre o IMC, os níveis de aldosterona plasmática, os níveis de angiotensinogénio e a actividade da enzima conversora da angiotensina e da renina plasmática. Vários mecanismos podem estar implicados na activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na obesidade, incluindo a activação do SNS, hiperinsulinemia e hiperleptinemia⁽⁷⁾.

Um estudo que comparou doentes com SAOS e indivíduos saudáveis com peso semelhante, verificou que os doentes com SAOS manifestavam um aumento significativo dos níveis de angiotensina II e aldosterona. Assim, a actividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona na obesidade pode estar aumentada pela presença da SAOS e contribuir para a hipertensão arterial característica destes dois estados patológicos⁽⁷⁾.

Stress oxidativo

Estudos recentes mostraram que o stress oxidativo nos vasos sanguíneos e no rim está associado à fisiopatologia da hipertensão⁽⁷⁾.

Os mecanismos, pelos quais o stress oxidativo pode provocar a vasoconstrição, incluem o bloqueio da síntese do óxido nítrico ou inactivação do óxido nítrico, activação da angiotensina II e dos receptores do tromboxano, aumento da produção de endotelina-1 e os efeitos do anião superóxido e peróxido de hidrogénio nas células musculares lisas vasculares⁽⁷⁾.

Está demonstrado que a obesidade induz o stress oxidativo, o que contribui para o desenvolvimento de hipertensão e alterações endoteliais⁽⁷⁾.

A SAOS também tem sido implicada no stress oxidativo, no entanto, ainda não é claro se esta síndrome exerce um efeito sinérgico, aditivo ou redundante na magnitude dos efeitos do stress oxidativo na obesidade⁽⁷⁾.

Disfunção endotelial

As anomalias da função endotelial estão associadas à obesidade e caracterizam-se por uma diminuição da vasodilatação, que está implicada na fisiopatologia da hipertensão⁽⁷⁾.

A SAOS é também um factor de risco para a disfunção endotelial, independente da obesidade⁽⁷⁾.

Uma das consequências da disfunção endotelial na SAOS é a diminuição da produção de óxido nítrico, contudo esta alteração pode ser revertida após tratamento com CPAP. A disfunção endotelial e a inibição da produção de óxido nítrico na SAOS podem estar implicadas na hipertensão associada a esta patologia. A diminuição da tensão arterial induzida pelo tratamento com CPAP pode estar relacionada com a melhoria da função endotelial.⁽⁷⁾

Genética

Tanto a obesidade como a SAOS têm componentes hereditários. Estudos genéticos recentes realizados em indivíduos com e sem SAOS mostraram que a relação entre a SAOS e a obesidade pode ser parcialmente explicada por um mecanismo comum que envolve um ou mais genes que regulam tanto o IAH como o IMC⁽¹²⁾. As correlações familiares no IMC são reduzidas mas permanecem significativas quando ajustadas para o IAH.

Similarmente as correlações familiares no IAH são reduzidas mas mantêm-se significativas depois de ajustar para o IMC⁽¹²⁾.

Estudos genéticos concluíram que a obesidade e a SAOS possuem alguns determinantes genéticos comuns e outros distintos⁽⁶⁸⁾.

TRATAMENTO

Perda de peso e outras medidas gerais

As primeiras medidas terapêuticas instituídas aos doentes com SAOS incluem perder peso, dormir em posição lateral e evitar especialmente o decúbito dorsal, evitar o tabagismo, manter uma higiene do sono adequada e evitar substâncias que deprimam a actividade dos músculos faríngeos, como o álcool e as benzodiazepinas⁽¹³⁾.

Em indivíduos obesos com SAOS a principal terapêutica é a perda de peso. As tabelas 1 e 2 (ANEXOS 1 e 2) apresentam a maioria dos estudos publicados até à data sobre métodos cirúrgicos e não cirúrgicos de perda de peso e a respectiva eficácia na perda de peso e na SAOS⁽¹⁵⁾.

A perda de peso resulta em alterações anatómicas e funcionais da faringe que diminuem a colapsibilidade e a resistência ao fluxo de ar. A pressão de ar crítica à qual o fluxo inspiratório pára, aumenta com a perda de peso, o que está directamente relacionado com a atenuação da SAOS⁽¹⁰⁾. A perda de peso diminui o IAH, a dessaturação do O₂ arterial, e a fragmentação do sono⁽⁷⁵⁾. Mesmo ligeiras perdas de peso parecem resultar em melhorias significativas dos sintomas da SAOS e do IAH⁽¹⁰⁾, no entanto, não há uma relação linear entre a perda de peso e a melhoria do IAH⁽⁷⁵⁾. Na verdade, para o mesmo peso inicial e perda de peso, alguns doentes ficam completamente curados, enquanto outros apresentam apenas ligeira melhoria⁽¹⁵⁾. As reduções de peso mais significativas têm numerosos benefícios não só para a SAOS, mas também na melhoria da síndrome metabólica, das disfunções pulmonares e cardiovasculares e da qualidade de vida⁽¹⁰⁾. Estes factos devem ser usados no incentivo à perda de peso dos doentes com SAOS⁽⁷⁵⁾.

Uma conhecida limitação da dieta, como método de perda de peso, é a dificuldade de manutenção do peso a longo prazo⁽⁷⁶⁾. É importante, no entanto, ter em consideração que a SAOS pode reincidir se o peso voltar a aumentar⁽¹⁰⁾.

No sentido de avaliar a eficácia, a longo prazo, da perda de peso induzida pela dieta, Sampol *et al.*, estudaram a evolução de 24 indivíduos curados de SAOS por este método. Este estudo mostrou que a perda de peso, induzida pela dieta, manteve a sua eficácia a longo prazo em alguns indivíduos (46%), principalmente naqueles que tiveram acompanhamento médico regular e que mantiveram o peso⁽⁷⁶⁾. Desta forma, é aconselhável que os doentes curados por este método mantenham um acompanhamento regular e prolongado por um nutricionista e um médico⁽⁷⁷⁾ para reforçar o aconselhamento alimentar e para detectar precocemente um possível reaparecimento da SAOS⁽⁷⁶⁾ com o ganho de peso ou a idade⁽⁷⁷⁾.

Alguns estudos mostraram que os doentes podem alcançar e manter uma redução mínima de 5% a 10% do peso corporal, através de programas intensivos de redução de peso, baseados em terapias cognitivas e comportamentais, e intervenção dietética activa⁽⁷⁵⁾.

Um estudo recente⁽⁷⁵⁾ mostrou que, para doentes com SAOS e obesos, um programa intensivo de redução de peso com 2 anos de duração, baseado em terapia cognitiva comportamental individualizada e uma dieta inicial muito baixa em calorias, resultou numa perda de peso significativa na maioria dos doentes, o que se traduziu numa melhoria da SAOS e do bem-estar emocional. O seguimento destes doentes, ao longo de 3 anos, permitiu avaliar a sua evolução. Assim, verificou-se que a maior perda de peso e melhoria da SAOS se registaram aos 6 meses de tratamento, tendo os doentes começado a ganhar peso a partir deste momento. Contudo, ao fim de 2 anos, mais de 1/3 dos doentes ainda apresentavam bons resultados ao tratamento, definidos com uma redução do índice de dessaturação do oxigénio (IDO). Depois de 3 anos de tratamento, 42% dos doentes ainda apresentavam uma perda de peso mínima de 5% quando comparado com o peso inicial⁽⁷⁵⁾.

A partir destes dados, parece evidente, que o aconselhamento alimentar e o seguimento dos doentes obesos com SAOS por um nutricionista é fundamental⁽⁷⁵⁾. Em casos graves, o tratamento cirúrgico para obesidade, que será discutido adiante, deve ser considerado, uma vez que permite uma redução de peso e uma melhoria do IAH, normalmente, superiores aos métodos não cirúrgicos⁽¹⁵⁾.

Próteses dentárias

As próteses dentárias estão desenhadas para manter a posição da língua ou da mandíbula para a frente, durante o sono⁽³⁰⁾. Diferentes tipos de próteses podem melhorar a SAOS em 50% a 65% dos doentes, podendo ser particularmente benéficas em doentes em que a SAOS está exacerbada na posição de supinação⁽¹⁰⁾.

Triagens randomizadas mostraram que os doentes preferem as próteses ao CPAP, independentemente da sua eficácia, podendo, portanto estas ser benéficas em doentes que não toleram o CPAP e que não são candidatos a cirurgia⁽¹⁰⁾. Não existe informação relativa aos potenciais benefícios destes aparelhos na qualidade de vida e doenças associadas⁽¹⁰⁾.

Oxigenoterapia e farmacoterapia

A oxigenoterapia e medicação raramente são usados como tratamentos primários.

A oxigenoterapia é apenas parcialmente efectiva. Apesar de ajudar a tratar a dessaturação de hemoglobina, não reverte a obstrução. Quando a suplementação de O₂ é utilizada, as apneias ocorrem menos frequentemente, mas podem ser mais prolongadas. A terapia com O₂ pode ser vantajosa em doentes em que outros tratamentos não tiveram sucesso⁽³⁰⁾.

A evidência científica a favor do uso de fármacos é escassa, pelo que têm um papel discutível⁽¹⁰⁾.

Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas

A CPAP é o tratamento mais estudado e eficaz da SAOS. Os aparelhos de CPAP possuem um ventilador que bombeia ar sob pressão para as narinas, mantendo assim as VAS abertas⁽³⁰⁾. Esta terapêutica permite reduzir os distúrbios respiratórios nocturnos e melhora a oxigenação, a *performance* cognitiva, a sonolência diurna, a capacidade de condução⁽¹⁴⁾ e a qualidade de vida⁽³⁰⁾. Ademais, a terapêutica com CPAP tem vários benefícios em doentes com hipertensão, angina nocturna, insuficiência cardíaca e outras doenças cardiovasculares⁽¹⁰⁾. Estudos que indicam que o uso de CPAP, a longo prazo, pode ajudar à perda de peso⁽⁷⁸⁾ ou na redução da gordura visceral são particularmente importantes para doentes com SAOS e obesidade⁽¹⁰⁾.

A pressão óptima da terapia é determinada por um estudo realizado num laboratório de sono, durante o qual o grau de apneia é monitorizado com vários ajustes da máscara e níveis crescentes de pressão de ar. Esta é medida em centímetros de água e pode variar entre 3 a 20 cm de água. A maioria dos doentes requer uma pressão de 6 a 12 cm de água para reduzir o IDR para menos de 10. Em geral, pacientes mais pesados, com pescoço curto e de grande diâmetro e com SAOS severa requerem pressões mais elevadas. Os pacientes mais sintomáticos e com SAOS severa também toleram melhor as pressões elevadas relativamente a pacientes mais magros e com SAOS moderada⁽³⁰⁾.

A pressão necessária para controlar a SAOS nem sempre é estática. Um estudo verificou que, ao fim de 4 semanas de tratamento, era necessária uma redução média da pressão de 1,5 cm de água. O nível de pressão necessário, também, pode variar ao longo de grandes períodos de tempo. A perda de peso pode reduzir o nível de pressão, enquanto o ganho de peso geralmente implica o uso de uma pressão superior⁽³⁰⁾.

Apesar da eficácia do tratamento, muitos doentes têm dificuldades em tolerar esta terapêutica⁽³⁰⁾. Devido aos seus inconvenientes e desconforto, apenas 50% dos doentes propostos aderem ao CPAP e, destes, apenas 70% mantêm o tratamento ao fim de 1 ano.⁽¹⁰⁾ As razões para a não aderência ao CPAP frequentemente citadas pelos doentes incluem: (1) ruído (inconveniência, intolerância do cônjuge); (2) problemas da máscara (fugas de ar, fricção causada pela máscara, irritação da pele, conjuntivite); (3) efeitos laterais (congestão nasal, rinorreia, secreção oronasal, aerofagia, claustrofobia e dificuldades de exalação); e (4) incompleta resolução dos sintomas (despertares frequentes, sonolência diurna, fadiga)⁽¹⁴⁾.

Várias estratégias podem ser usadas para melhorar a adesão ao tratamento com CPAP, como a oferta de máscaras de diferentes tamanhos, formas e materiais para otimizar o conforto do paciente. Muitas máquinas de CPAP também permitem um aumento gradual da pressão durante os primeiros 30 minutos, quando o paciente tenta adormecer. O uso de ar humidificado pode melhorar a sua aceitação⁽³⁰⁾. Aparelhos alternativos, com diferentes pressões inspiratória e expiratória, podem ser particularmente benéficos, em doentes que não toleram o CPAP devido ao desconforto de expirar contra uma pressão positiva⁽¹⁴⁾.

O encorajamento, o seguimento⁽³⁰⁾ e a educação contínua do doente é fundamental e pode ser feita de várias formas, incluindo, a disponibilização de literatura sobre a SAOS e bons hábitos de sono, a disseminação de informação sobre o uso, benefícios e efeitos laterais da CPAP, a organização de sessões de educação, individuais ou em grupo, o ensinamento de técnicas de adaptação ao doente e seu parceiro, e a discussão dos problemas do doente⁽¹⁴⁾.

Doentes que continuem a queixar-se de excessiva sonolência diurna, apesar do uso de CPAP, devem ser cuidadosamente questionados sobre o tempo de uso da máscara, uma vez que muitos estudos têm mostrado que estes indivíduos tendem a sobrestimar o tempo que passam com o aparelho⁽³⁰⁾.

Cirurgia

O tratamento cirúrgico, da SAOS, é claramente indicado quando a obstrução das VAS é provocada por anomalias craniofaciais⁽¹⁰⁾, sendo especificamente direccionado aos locais de obstrução. Na SAOS, as 3 principais regiões anatómicas de obstrução são o nariz, o palato e a base da língua⁽¹⁴⁾.

Pode considerar-se que a faringe consiste em duas regiões: (1) retropalatal, localizado posteriormente ao palato mole; e (2) retrolingual, localizado posteriormente à porção vertical da língua. Quanto ao local de obstrução, a faringe pode ser classificada em: tipo 1 (obstrução retropalatal); tipo 2 (obstrução retropalatal e retrolingual); e tipo 3 (obstrução retrolingual).

As técnicas cirúrgicas usadas no tratamento da SAOS, tentam corrigir as anomalias anatómicas da faringe ou realizam o *bypass* da faringe (traqueostomia). Alguns procedimentos, que modificam a faringe, diminuem o volume dos tecidos moles, enquanto outros os colocam sob pressão ou alteram as suas relações espaciais. Os primeiros são conseguidos por ablação dos tecidos moles, enquanto os segundos são consumados através de alterações do esqueleto facial subjacente aos tecidos moles⁽⁷⁹⁾.

De entre os muitos procedimentos cirúrgicos, actualmente utilizados, a uvulopalatofaringoplastia (UVPP) é provavelmente a mais usada⁽¹⁴⁾. Esta técnica consiste na remoção cirúrgica da úvula e o excesso de tecidos moles do palato mole⁽¹⁰⁾ e a sua taxa de sucesso (definida com uma redução de 50% do IAH ou do IDR e um IDR inferior a 20) varia entre os 40% e os 65%⁽¹⁴⁾. Um IAH ou IMC elevados aumentam a probabilidade de insucesso da operação. A redução da taxa de sucesso em indivíduos com IMC elevado pode dever-se ao facto do nível de obstrução nestes doentes, geralmente se localizar numa região da faringe inferior à que é alvo da UVPP⁽¹⁰⁾.

As técnicas de radiofrequência têm sido usadas na redução das dimensões do corneto nasal inferior e na redução da base da língua⁽¹⁴⁾. Estas baseiam-se fundamentalmente na redução volumétrica dos tecidos, através da libertação controlada de calor através das ondas de radiofrequência aos 460 KHZ, por um fluxo de corrente alternante de alta-frequência criando uma agitação iónica. Esta aquece os tecidos e quando a temperatura ultrapassa os 47°C a coagulação das proteínas e a necrose tecidual têm lugar⁽²⁰⁾.

A traqueostomia é uma medida de último recurso que apenas é utilizada quando nenhum dos outros tratamentos teve sucesso⁽¹⁰⁾. Em casos extremos, os doentes podem ser tratados por este método, que ultrapassa todos os potenciais níveis de obstrução. No entanto, mesmo depois de uma traqueostomia, a perda de peso continua a ser importante, uma vez que permanece a esperança de melhorar a SAOS e eventualmente fechar o orifício originado pela traqueostomia⁽¹⁰⁾.

Em doentes com obesidade mórbida, a perda de peso por cirurgia bariátrica melhora a SAOS. As cirurgias bariátricas incluem o *bypass* gástrico, que induz a perda de peso devido à mal-absorção e operações de redução do volume do estômago que induzem a perda de peso por provocarem uma saciedade precoce e prolongada (estas incluem a gastroplastia e a banda gástrica). Estas cirurgias podem ser realizadas por laparoscopia e resultam numa marcada redução do peso, com consequentes benefícios para as doenças associadas e qualidade de vida. A cura da SAOS, a longo prazo, está directamente relacionada com a manutenção do peso após a cirurgia⁽¹⁰⁾.

ANÁLISE CRÍTICA

A SAOS é um estado patológico associado a elevada morbidade, que pode comprometer dois processos essenciais à vida, a respiração e o sono. Esta síndrome está intrinsecamente associada à obesidade partilhando com esta os mecanismos de doença e as patologias associadas. A compreensão da associação entre estes dois estados patológicos permitirá uma intervenção terapêutica mais eficaz, com consequente melhoria da qualidade de vida dos doentes.

A resistência à insulina, característica desta síndrome, apresenta um papel importante no desenvolvimento da diabetes *Mellitus*. Deste modo, indivíduos com esta doença devem ser avaliados em relação à presença da SAOS, no sentido de a diagnosticar e tratar precocemente, evitando assim o agravamento das duas entidades.

Em doentes com hipertensão resistente e hiperaldosteronismo é geralmente colocada a hipótese da presença de distúrbios da glândula adrenal, tais como tumores ou hiperplasia. No entanto os níveis aumentados desta hormona podem resultar dos efeitos da SAOS ou da associação desta síndrome com a obesidade. Nos casos em que esta segunda hipótese se confirme o tratamento da hipertensão resistente poderá passar por uma associação entre o uso da CPAP e antagonistas da aldosterona.

Parece-me, ainda, atractivo admitir que a hiperleptinemia, na sua associação à agregação plaquetária, possa ser um dos mecanismos que contribui para a relação causal entre a SAOS e o AVC. O estudo desta hipótese certamente ajudaria a esclarecer a relação entre estas entidades.

A associação independente desta patologia a muitos dos componentes da síndrome metabólica, sugere que a SAOS possa ser mais um dos componentes desta síndrome, conforme o que tem vindo a ser sugerido por diferentes autores^(18,80).

Os custos de cuidados de saúde da SAOS são elevados e podem ser agravados quando esta não é tratada, o que se associa à progressão da síndrome e das doenças que lhe estão associadas. Familiares de doentes com SAOS e obesos devem estar particularmente atentos ao desenvolvimento de sintomas associados a esta síndrome e ao aumento de peso, uma vez que as duas patologias possuem componentes hereditários.

Tendo em conta que o tratamento da SAOS deve considerar a perda de peso e a prevenção de problemas cardiovasculares, os doentes devem ser incentivados à adopção de um estilo de vida saudável que integre o aumento da actividade física e uma alimentação equilibrada. De uma forma geral o plano alimentar de doentes obesos e com SAOS deverá ser rico em fibras, promovendo assim a saciedade e melhorando o trânsito intestinal, hipocalórico, de modo a promover a perda de peso, hipolipídico e hipossalino no sentido da prevenção ou tratamento de problemas cardiovasculares associados, pobre em açúcares simples, especialmente nos casos mais graves de resistência à insulina e preferencialmente com abstenção de bebidas alcoólicas, não só pelo seu comprovado efeito nas apneias, mas também por ser uma bebida de elevada densidade calórica que deve ser evitada em qualquer plano hipocalórico.

CONCLUSÃO

A SAOS é sem dúvida um grave problema de saúde pública com grande impacto na sociedade, sendo responsável por acidentes ocupacionais e de viação, despedimentos provocados pela hipersonolência incapacitante, separações e divórcios motivados por diferentes factores, incluindo a roncopatia, e custos de cuidados de saúde muito elevados.

Se por um lado a obesidade aumenta o risco da SAOS, esta também predispõe à sobrecarga ponderal. Parece portanto existir uma relação bidireccional entre a SAOS e a obesidade que gera um ciclo vicioso, em que ambas potenciam mutuamente a sua evolução e severidade. Os complexos mecanismos adjacentes a este ciclo vicioso, em que a gordura visceral parece desempenhar um papel fundamental, são responsáveis pelos diversos problemas cardiovasculares associados à SAOS e à obesidade.

A relação demonstrada entre SAOS, obesidade e problemas cardiovasculares, torna a perda de peso a medida terapêutica de eleição, com benefícios nestas situações patológicas. Assim, compreende-se a importância do nutricionista no aconselhamento alimentar e no seguimento dos doentes com a SAOS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Litsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1151-8.
2. Montserrat J, Barbe F, Rodenstein D. Should all sleep apnea patients be treated? *Sleep Med Ver.* 2002;6(1):7-14.
3. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med.* 1999;18;340(11):847-51.
4. Wittmann V, Rodenstein DO. Health care costs and the sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev.* 2004;8(4):269-79.
5. 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(1):32-44.
6. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension.* 2004;43(3):518-24.
7. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension.* 2003;42(6):1067-74.
8. Sanner BM, Kollhosser P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2004;23(4):601-4.
9. Imagawa S, Yamaguchi Y, Ogawa K, Obara N, Suzuki N, Yamamoto M, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in

- patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Respiration*. 2004;71(1):24-9.
10. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(4):869-94.
 11. Cirignotta F. Classification and definition of respiratory disorders during sleep. *Minerva Med*. 2004;95(3):177-85.
 12. Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin E, Patel SR, Elston RC, Tishler PV, et al. A whole-genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet*. 2003;72(2):340-50.
 13. Cravo, P. Síndrome de apneia obstrutiva do sono. *Mundo Médico* 2004;35:90-93.
 14. Guilleminault C, Abad VC. Obstructive sleep apnea syndromes. *Med Clin North Am*. 2004;88(3):611-30.
 15. Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2000;4(6):435-452.
 16. 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;29;328(17):1230-5.
 17. Chung F, Imarengiaye C. Management of sleep apnea in adults. *Can J Anaesth* 2002;49:R13.
 18. Cardoso, MH. Contribuição para o estudo da sensibilidade à insulina na obesidade e no síndrome metabólico. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 1999.
 19. Phillipson E. Sleep Apnea. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2001. P. 1520-1523.
 20. José B. Síndrome de apneia obstrutiva do sono. *Mundo Médico* 2004;35:96-100.
 21. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000;4(6):583-602.
 22. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004;291(16):2013-6.
 23. Lindberg E, Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Ver*. 2000;4(5):411-433.
 24. Carden K, Malhotra A. The debate about gender differences in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2003;4(6):485-7.
 - 25.
 26. Zhou XS, Rowley JA, Demirovic F, Diamond MP, Badr MS. Effect of testosterone on the apneic threshold in women during NREM sleep. *J Appl Physiol*. 2003;94(1):101-7.
 27. Dexter DD, Dovre EJ. Obstructive sleep apnea due to endogenous testosterone production in a woman. *Mayo Clin Proc*. 1998 Mar;73(3):246-8.
 28. Cistulli PA, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2 Pt 1):530-2.
 29. Nishimura Y, Nishimura T, Hattori H, Hattori C, Yonekura A, Suzuki K. Obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2003;(550):22-4.
 30. Vitor LD. Treatment of obstructive sleep apnea in primary care. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):561-8.
 31. Seneviratne U, Puvanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors. *Sleep Med*. 2004;5(4):339-43.
 32. Margel D, Cohen M, Livne PM, Pillar G. Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction. *Urology*. 2004;63(3):545-9.
 33. Li F, Feng Q, Zhang X, Liu Q. Treatment for erectile dysfunction patients with obstructive sleep apnea syndrome by nasal continual positive airway pressure. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004;10(5):355-7.
 34. Sharma SK, Kurian S, Malik V, Mohan A, Banga A, Pandey RM, et al. A stepped approach for prediction of obstructive sleep apnea in overtly asymptomatic obese subjects: a hospital based study. *Sleep Med*. 2004;5(4):351-7.
 35. Douglas NJ. Home diagnosis of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2003;7(1):53-9.
 36. Schlosshan D, Elliott MW. Sleep . 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(4):347-52.
 37. Kryger M. What data do we need to diagnose and treat obstructive sleep apnoea syndrome? *Sleep Med Rev*. 2002;6(1):3-6.
 38. Flemons W. Obstructive slepp apnea. *N Engl J Med*. 2002;347(7):498-504.
 39. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol*. 2004;3(6):333-42.
 40. Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2002;6(3):157-73.
 41. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000;12;283(14):1829-36.
 42. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.
 43. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(12):1671-8.
 44. Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76(1):71-6.
 45. Mohsenin V. Is sleep apnea a risk factor for stroke? A critical analysis. *Minerva Med*. 2004;95(4):291-305.
 46. Davies RJ, Turner R, Crosby J, Stradling JR. Plasma insulin and lipid levels in untreated obstructive sleep apnoea and snoring; their comparison with matched controls and response to treatment. *J Sleep Res*. 1994;3(3):180-185.
 47. Stoohs RA, Facchini F, Guilleminault C. Insulin resistance and sleep-disordered breathing in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(1):170-4.
 48. Huang R, Huang XZ, Wang HG, Li M, Xiao Y. Effects of nasal continuous positive airway pressure on serum leptin concentration and the metabolic parameters in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*.

2004;26(2):168-71.

49. Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, Radespiel-Troger M, Fuchs FS, Hahn EG, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004;71(3):252-9.
50. Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, Radespiel-Troger M, Fuchs FS, Hahn EG, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004;71(3):252-9.
51. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med*. 2002;3(5):401-4.
52. O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, Schwartz AR, Smith PL. Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol*. 2000;119(2-3):163-70.
53. Ozturk L, Unal M, Tamer L, Celikoglu F. The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(5):538-40.
54. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(1):H234-7.
55. Saaresranta T, Polo O. Does leptin link sleep loss and breathing disturbances with major public diseases? *Ann Med*. 2004;36(3):172-83.
56. Patel SR, Palmer LJ, Larkin EK, Jenny NS, White DP, Redline S. Relationship between obstructive sleep apnea and diurnal leptin rhythms. *Sleep*. 2004;27(2):235-9.
57. Shimizu K, Chin K, Nakamura T, Masuzaki H, Ogawa Y, Hosokawa R, et al. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2002;57(5):429-34.
58. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(3):580-6.
59. Tankersley CG, O'Donnell C, Daoood MJ, Watchko JF, Mitzner W, Schwartz A, et al. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol*. 1998;85(6):2261-9.
60. Wang Y, Yang H, Dong M. Study on the levels of C-reactive protein and fibrinolytic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2004;18(3):147-8.
61. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome: how many ways do I look at thee? *Chest*. 2004;126(1):1-2.
62. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(5):1313-6.
63. Olson LJ, Olson EJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea and platelet activation: another potential link between sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Chest*. 2004;126(2):339-41.
64. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1036-46.
65. Eisenstein I, Noachtar S. Haematological aspects of obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2001;5(3):207-221.
66. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(3):247-54.
67. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003;177(3):385-90.
68. Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin EK, Patel SR, Elston RC, Tishler PV, et al. Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African-American families. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(12):1314-21.
69. Lojander J, Mustajoki P, Ronka S, Mecklin P, Maasilta P. A nurse-managed weight reduction programme for obstructive sleep apnoea syndrome. *J Intern Med*. 1998;244(3):251-5.
70. Hakala K, Maasilta P, Sovijarvi AR. Upright body position and weight loss improve respiratory mechanics and daytime oxygenation in obese patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Physiol*. 2000;20(1):50-5.
71. Kajaste S, Brander PE, Telakivi T, Partinen M, Mustajoki P. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med*. 2004;5(2):125-31.
72. Fisher D, Pillar G, Malhotra A, Peled N, Lavie P. Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med*. 2002;96(5):337-43.
73. Guardiano SA, Scott JA, Ware JC, Schechner SA. The long-term results of gastric bypass on indexes of sleep apnea. *Chest*. 2003;124(4):1615-9.
74. Rasheid S, Banasiak M, Gallagher SF, Lipska A, Kaba S, Ventimiglia D, et al. Gastric bypass is an effective treatment for obstructive sleep apnea in patients with clinically significant obesity. *Obes Surg*. 2003;13(1):58-61.
75. Hudgel DW. Treatment of obstructive sleep apnea. A review. *Chest*. 1996;109(5):1346-58.
76. Sampol G, Munoz X, Sagales MT, Marti S, Roca A, Dolors de la Calzada M, et al. Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1998;12(5):1156-9.
77. Loubé DI, Loubé AA, Mitler MM. Weight loss for obstructive sleep apnea: the optimal therapy for obese patients. *J Am Diet Assoc*. 1994;94(11):1291-5.
78. Loubé DI, Loubé AA, Erman MK. Continuous positive airway pressure treatment results in weight loss in obese and overweight patients with obstructive sleep apnea. *J Am Diet Assoc*. 1997;97(8):896-7.
79. Sher AE. Upper airway surgery for obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2002;6(3):195-212.
80. Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnoea, metabolic syndrome, and cardiovascular outcomes. *Eur Heart J*. 2004;25(9):709-11.