

Apneia Obstrutiva do Sono é Comum e está Associada à Remodelação Cardíaca em Pacientes com Doença de Chagas

Obstructive Sleep Apnea is Common and Associated with Heart Remodeling in Patients with Chagas Disease

Carolina de Araújo Medeiros,^{1,2} Isaac Vieira Secundo,¹ Carlos Antônio da Mota Silveira,¹ José Maria del Castilho,¹ Afonso Luiz Tavares de Albuquerque,¹ Sílvia Marinho Martins,² Wilson de Oliveira Júnior,² Geraldo Lorenzi-Filho,³ Luciano F. Drager,³ Rodrigo Pinto Pedrosa¹

Laboratório do Sono e Coração do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) da Universidade de Pernambuco,¹ Recife, PE - Brasil
Ambulatório de Doença de Chagas e insuficiência Cardíaca - PROCAPE da Universidade de Pernambuco,² Recife, PE - Brasil
Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),³ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A doença de Chagas (DC) é uma causa importante de morbimortalidade por insuficiência cardíaca e arritmias malignas em todo o mundo, especialmente na América Latina.

Objetivo: Investigar a associação entre apneia obstrutiva do sono (AOS) com remodelação cardíaca e arritmias cardíacas em pacientes com DC.

Métodos: Foram incluídos pacientes consecutivos com DC, com idade entre 30 e 65 anos. Os participantes foram submetidos à avaliação clínica, estudo do sono, Holter de 24 horas, ecocardiograma e monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Resultados: Foram avaliados 135 pacientes [idade: 56 (45-62) anos; 30% homens; IMC: 26 ± 4 kg/m², cardiomiopatia chagásica: 70%]. AOS moderada a grave (índice de apneia-hipopneia, IAH, ≥ 15 eventos/h) estava presente em 21% dos pacientes. AOS não estava associada a arritmias nessa população. Em comparação com pacientes com AOS leve ou ausente, pacientes com AOS moderada a grave apresentaram maior frequência de hipertensão (79% vs. 72% vs. 44%, p < 0,01) e pressão arterial sistólica noturna mais alta: 119 ± 17 vs. 113 ± 13 vs. 110 ± 11 mmHg, p = 0,01; diâmetro do átrio esquerdo maior [37 (33-42) vs. 35 (33-39) vs. 33 (30-36) mm, p < 0,01]; e maior proporção de disfunção ventricular esquerda [FEVE < 50% (39% vs. 28% vs. 11%), p < 0,01], respectivamente. O preditor de dimensão do átrio esquerdo foi Log₁₀ (IAH) (β = 3,86, IC 95%: 1,91 a 5,81; p < 0,01). Os preditores de disfunção ventricular foram IAH > 15 eventos/h (OR = 3,61, IC 95%: 1,31 - 9,98; p = 0,01), pressão arterial sistólica (OR = 1,06, IC95%: 1,02 - 1,10; p < 0,01) e sexo masculino (OR = 3,24, IC 95%: 1,31 - 8,01; p = 0,01).

Conclusões: A AOS está independentemente associada à remodelação atrial e ventricular em pacientes com DC. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):364-372)

Palavras-chave: Doença de Chagas; Apneia Obstrutiva do Sono; Remodelação Ventricular; Arritmias Cardíacas.

Abstract

Background: Chagas Disease (CD) is an important cause of morbimortality due to heart failure and malignant arrhythmias worldwide, especially in Latin America.

Objective: To investigate the association of obstructive sleep apnea (OSA) with heart remodeling and cardiac arrhythmias in patients CD.

Methods: Consecutive patients with CD, aged between 30 to 65 years old were enrolled. Participants underwent clinical evaluation, sleep study, 24-hour Holter monitoring, echocardiogram and ambulatory blood pressure monitoring.

Results: We evaluated 135 patients [age: 56 (45-62) years; 30% men; BMI: 26 ± 4 kg/m², Chagas cardiomyopathy: 70%]. Moderate to severe OSA (apnea-hypopnea index, AHI, ≥ 15 events/h) was present in 21% of the patients. OSA was not associated with arrhythmias in this population. As compared to patients with mild or no OSA, patients with moderate to severe OSA had higher frequency of hypertension (79% vs. 72% vs. 44%, p < 0.01) higher nocturnal systolic blood pressure: 119 ± 17 vs. 113 ± 13 vs. 110 ± 11 mmHg, p = 0.01; larger left atrial diameter [37 (33-42) vs. 35 (33-39) vs. 33 (30-36) mm, p < 0.01]; and a greater proportion of left ventricular dysfunction [LVEF < 50% (39% vs. 28% vs. 11%), p < 0.01], respectively. Predictor of left atrial dimension was Log₁₀ (AHI) (β = 3.86, 95% CI: 1.91 to 5.81; p < 0.01). Predictors of ventricular dysfunction were AHI > 15 events/h (OR = 3.61, 95% CI: 1.31 - 9.98; p = 0.01), systolic blood pressure (OR = 1.06, 95% CI: 1.02 - 1.10; p < 0.01) and male gender (OR = 3.24, 95% CI: 1.31 - 8.01; p = 0.01).

Conclusions: OSA is independently associated with atrial and ventricular remodeling in patients with CD. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):364-372)

Keywords: Chagas Disease; Sleep Apnea, Obstructive; Ventricular Remodeling; Arrhythmias, Cardiac.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Rodrigo Pinto Pedrosa •

Rua dos Palmares, SN. CEP 50100-060, Santo Amaro, Recife, PE - Brasil

E-mail: rppedrosa@terra.com.br

Artigo recebido em 11/03/2018, revisado em 09/05/2018, aceito em 09/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180131

Introdução

A doença de Chagas (DC) é a terceira infecção parasitária mais comum, após malária e esquistossomose, afetando cerca de 7 a 8 milhões de pessoas em todo o mundo.¹ A DC é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, transmitido aos seres humanos por insetos (*Triatominae*), transfusão de sangue, transplante de órgãos e tecidos, contaminação oral ou transmissão congênita.² O perfil epidemiológico da doença tem mudado nas últimas décadas devido aos fluxos migratórios,² assim causando alerta em países não endêmicos, como Estados Unidos, Canadá, Espanha, Itália e Japão.^{3,4}

A cardiomiopatia chagásica é a forma mais comum de cardiomiopatia não isquêmica e uma das principais causas de complicações e morte na América Latina.⁵ Aproximadamente um terço dos pacientes com DC desenvolve cardiomiopatia chagásica³ caracterizada por arritmias ventriculares, bloqueios cardíacos, alterações em proteínas cardíacas com remodelação cardíaca, insuficiência cardíaca e morte súbita. A insuficiência cardíaca por DC piora o prognóstico do paciente, quando comparado com outras cardiomiopatias.⁶ Além das diversas características envolvidas na DC, é importante considerar comorbidades potenciais que podem ter impacto negativo na saúde dos pacientes.

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é o distúrbio respiratório mais frequente na população geral e está associada à remodelação cardíaca e arritmias em pacientes sem^{7,8} e com comorbidades, incluindo insuficiência cardíaca.⁶ Entretanto, não se sabe se essa associação existe em pacientes com DC. Nossa hipótese é que a AOS está independentemente associada a arritmias cardíacas e remodelação cardíaca em pacientes com DC.

Métodos

Amostra

Pacientes consecutivos com DC (com dois exames de sangue positivos – imunofluorescência e ELISA), com idade entre 30 e 65 anos, foram recrutados em um serviço ambulatorial especializado de agosto de 2013 a agosto de 2014. A cardiomiopatia chagásica foi diagnosticada em pacientes com evidência sorológica de anticorpos ao *T. cruzi* e evidências de cardiopatia chagásica que podiam ou não apresentar sintomas cardíacos (como dispneia, edema e dor torácica). A forma indeterminada de DC foi diagnosticada em pacientes com evidência sorológica e/ou parasitológica de infecção por *T. cruzi* que não apresentavam sintomas, sinais físicos, anormalidades eletrocardiográficas e qualquer evidência radiográfica (em radiografia de tórax, contraste de bário esofágico ou radiografias de cólon) de envolvimento cardíaco ou gastrointestinal.⁹ Foram excluídos pacientes com marcapasso cardíaco, doença coronariana manifesta ou suspeitada; insuficiência cardíaca descompensada com necessidade de internação hospitalar, predominância de apneia central do sono (>50% dos eventos marcados como centrais), ou doença renal (creatinina sérica > 2 mg/dL) e acidente vascular cerebral prévio.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo do sono na semana após a realização de todos os exames, incluindo ecocardiografia, Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e Holter de 24 horas, conforme descrito a seguir.

Estudo do sono

Todos os pacientes foram submetidos à monitoração portátil do sono no laboratório de sono utilizando um dispositivo validado (Embletta Gold, PDS; Medcare, Reykjavík, Islândia)¹⁰ para avaliar a saturação de oxigênio, a posição do corpo, as medidas do fluxo nasal (cânula de pressão) e as medidas de esforço respiratório utilizando duas cintas de pletismografia respiratória por indutância. Todos os exames foram avaliados por um médico experiente. A apneia foi definida como ausência total (> 90%) e a hipopneia como diminuição (> 30%) no fluxo nasal por ≥ 10 segundos, seguido por uma dessaturação de 4% (em hipopneias), respectivamente.¹¹ O índice de apneia-hipopneia (IAH) foi calculado dividindo-se o número total de apneias e hipopneias pelo total de horas no leito.^{11,12}

AOS leve foi definida para um IAH entre 5 e 14.9 eventos/hora, e AOS moderada a grave para um IAH ≥ 15 eventos/hora. O índice de dessaturação de oxigênio (IDO) foi calculado como o número total de dessaturações dividido pelo tempo total no leito.

A sonolência diurna excessiva foi avaliada pela escala de sonolência de Epworth. Um escore total > 10 foi considerado como sonolência diurna excessiva.¹³

Pressão arterial no consultório

A pressão arterial (PA) foi medida após 5 minutos de repouso, utilizando protocolos padronizados.¹⁴ A média de duas leituras foi obtida com intervalo de 5 minutos utilizando um esfigmomanômetro digital automático (Omron BP742).

Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)

Todos os participantes foram submetidos a monitoração da pressão arterial por 24 horas, utilizando o *equipamento SpaceLabs* (modelo 90207; SpaceLabs, Redmond, WA). A leitura da PA foi realizada a cada 10 minutos durante o dia e a cada 20 minutos à noite, utilizando-se um manguito apropriado no braço não dominante. Os participantes foram instruídos a realizar suas atividades diárias normais e a não movimentar o braço durante a mensuração em curso. As atividades, o horário de dormir e horário de despertar foram registrados pelos participantes em diários.¹⁵ O descenso normal da PA foi definido separadamente para a PA sistólica e diastólica como uma redução $\geq 10\%$ na PA durante o sono em comparação com o período de vigília. A ausência de descenso foi definida como uma diminuição < 10%.

Monitoração por Holter

A Monitoração por Holter (Cardios®, Cardio Systems, São Paulo, Brasil) foi realizada em todos os pacientes por 24 horas. As seguintes características do ECG foram analisadas: ritmo cardíaco basal, frequência cardíaca, arritmias ventriculares e

atriais e interrupções. As complexidades das arritmias foram descritas da seguinte forma: isolada, pareada ou taquicardia.¹⁶ Os pacientes foram instruídos a manter um diário com seus sintomas durante o exame. A análise de Holter foi realizada por um observador experiente, cegado quanto à presença ou ausência de AOS.

Ecocardiograma

Um ecocardiograma transtorácico foi realizado utilizando um dispositivo Philips IE33 S5-1. Utilizou-se a ecocardiografia Modo-M (convencional) para medir as dimensões das cavidades cardíacas (diâmetros diastólico e sistólico, espessura das paredes e tamanho da aorta e do átrio esquerdo).¹⁷ Os volumes atriais esquerdos foram indexados pela área de superfície corporal de acordo com a *American Society of Echocardiography*.¹⁸ Utilizando o ecocardiograma bidimensional, a contratilidade segmentar e global foram avaliadas, e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada através da fórmula de Simpson. A disfunção ventricular foi considerada quando a FEVE < 50%.¹⁸ Foi calculado o *strain* longitudinal ventricular esquerdo com *speckle-tracking* e valores abaixo de -16% foram considerados anormais.¹⁹ A avaliação ecocardiográfica foi realizada pelo mesmo observador experiente, cegado para presença ou ausência de OSA.

Análise Estatística

A distribuição de normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão, sendo utilizado o teste ANOVA, enquanto as variáveis sem distribuição normal foram apresentadas como mediana e percentis (P25; P75), utilizando o teste de Kruskal-Wallis com o teste post-hoc de Bonferroni quando apropriado.

Foi realizada uma análise por regressão linear múltipla para avaliar os preditores independentes das dimensões do átrio esquerdo. As variáveis independentes das dimensões do átrio esquerdo foram idade, pressão arterial sistólica de 24 horas, índice de massa corporal (IMC) e IAH. Devido à não normalidade do IAH, utilizamos uma versão log-transformada dessa variável no modelo multivariado. Para analisar os preditores de disfunção ventricular, foi realizada uma análise por regressão logística múltipla com as seguintes variáveis: idade, IMC, sexo masculino, PA sistólica de 24h, diagnóstico de diabetes mellitus, IAH ≥ 15 eventos/hora, IDO e saturação < 90%. Os dados foram analisados com o software estatístico SPSS 21.0 (IBM Corporation), e um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Foram avaliados 287 pacientes, consecutivamente, com DC (41 [30%] com a forma indeterminada e 94 [70%] com cardiomiopatia chagásica). A maioria das exclusões deveu-se à presença de marcapassos cardíacos (Figura 1). Um paciente tinha predominância de apneia central do sono e também foi excluído, resultando em uma amostra final de 135 pacientes (Figura 1).

A frequência de AOS em pacientes com DC foi de 58%. A AOS leve foi diagnosticada em 50 pacientes (37%) e a AOS

moderada a grave (IAH ≥ 15 eventos/h) em 28 pacientes (21%). Nenhum dos participantes tinha um diagnóstico prévio de AOS. Pacientes com AOS moderada a grave apresentaram maiores circunferências de pescoço e cintura, maior frequência de hipertensão e maior percentual de uso de diuréticos, betabloqueadores e inibidores de ECA, bem como do receptor AT1, quando comparados com pacientes com AOS leve ou sem AOS, respectivamente (Tabela 1). Não houve diferença no grau de sonolência (*Epworth Sleepiness Scale*) entre os grupos (Tabela 1). As características demográficas e clínicas de acordo com a ausência ou presença da AOS estão descritas na Tabela 1.

No geral, não houve diferenças clinicamente significantes nas frequências de arritmias ventriculares e supraventriculares entre os três grupos. No entanto, houve uma proporção maior de supraventriculares emparelhadas em pacientes com AOS moderada a grave, em comparação com pacientes com AOS leve e ausente (50% vs. 40% e 23%; $p = 0,03$), respectivamente. (Tabela 2)

Pacientes com AOS moderada a grave apresentaram pressão arterial noturna aumentada (119 ± 17 vs. 113 ± 13 e 110 ± 11 mmHg; $p = 0,01$) em comparação com pacientes com AOS leve e ausente, respectivamente (Tabela 3). O tamanho da aorta, os diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, espessura do septo e parede posterior foram semelhantes entre os grupos. O diâmetro [37 (33-42) vs. 35 (33-39) e 33 (30-36) mm, $p < 0,01$ (Figura 2) e volume do átrio esquerdo [66 (54-95) vs. 46 (39-65) e 42 (35-56) mL/m², $p < 0,001$] foram maiores em pacientes com AOS moderada a grave, em comparação com os grupos com AOS leve e ausente, respectivamente (Tabela 3).

Esses achados foram significantes quando toda a população do estudo foi analisada, bem como no subgrupo de pacientes com cardiomiopatia chagásica, mas não em pacientes do grupo indeterminado. O *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo foi menor em pacientes com AOS moderada a grave em comparação com pacientes com AOS leve ou ausente: -16(-19/-13)% vs. -17(-20/-12)% e -19(-21/-15)%, $p = 0,04$. A prevalência de disfunção ventricular [FEVE < 50% (39% vs 28% e 11%), $p < 0,01$] também foi maior no grupo com AOS moderada a grave do que nos participantes com AOS leve ou ausente (Figura 3). Essa maior prevalência também foi observada no subgrupo de pacientes com cardiomiopatia chagásica.

O único preditor da dimensão atrial esquerda na análise multivariada foi o Log_{10} (IAH) ($\beta = 3,86$; IC95%: 1,91 a 5,81; $p < 0,01$) em toda a população (Tabela 4) e no subgrupo com cardiomiopatia chagásica.

Os preditores independentes da presença de disfunção ventricular foram IAH (≥ 15 eventos/h) (OR = 3,61, IC95%: 1,31 a 9,98; $p = 0,01$), pressão arterial sistólica (OR = 1,06, IC95%: 1,02 – 1,10; $p < 0,01$) e sexo masculino (OR = 3,24; IC95%: 1,31 – 8,01; $p = 0,01$) (Tabela 5).

Discussão

Que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avaliou a AOS em pacientes consecutivos com DC. Encontramos uma alta frequência de AOS moderada a

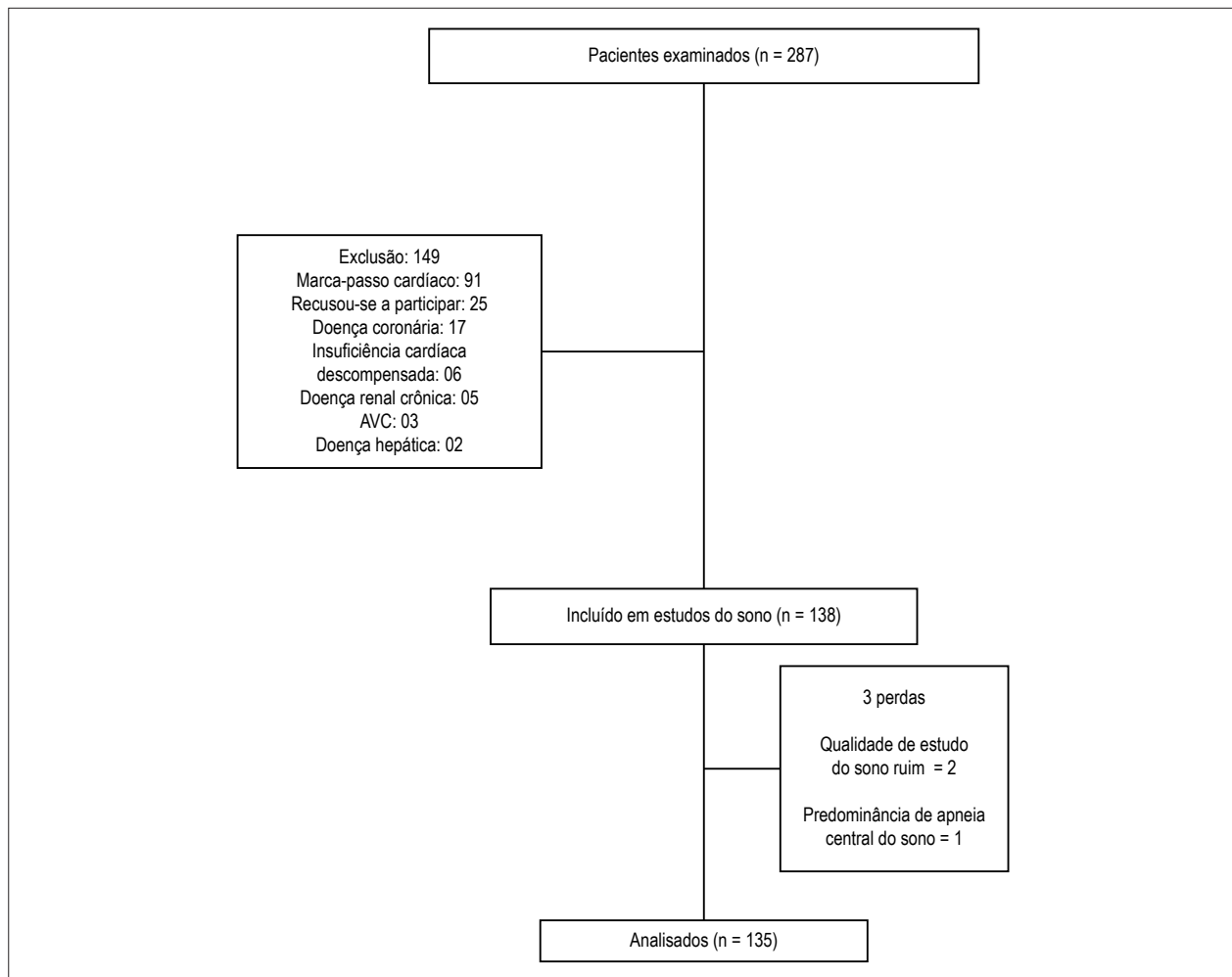


Figura 1 – Diagrama de fluxo do paciente.

grave em pacientes com DC (21%). Nenhum dos participantes tinha um diagnóstico prévio de AOS, o que sugere uma baixa conscientização sobre AOS nessa população. Os pacientes com AOS moderada a grave apresentaram maior incidência de hipertensão, utilizavam mais drogas anti-hipertensivas e tinham aumento da pressão arterial noturna. Além disso, a AOS moderada a grave foi independentemente associada a parâmetros de remodelação cardíaca, incluindo maior dimensão do átrio esquerdo e uma maior prevalência de disfunção ventricular, especialmente no subgrupo de pacientes com cardiomiopatia chagásica. Em conjunto, nosso estudo enfatiza o conceito de que a AOS pode contribuir para um prognóstico ruim em pacientes com DC.

A AOS é uma condição prevalente em pacientes com doença cardiovascular,²⁰ e nosso estudo confirma sua alta frequência em pacientes com DC. Características particulares dos pacientes com AOS estudados merecem alguns comentários: em primeiro lugar, a presença de maior IMC e circunferência do pescoço em pacientes com AOS moderada a grave, em comparação com pacientes com AOS leve ou ausente, denota um fenótipo típico da doença (Tabela 1). No entanto, a falta de sonolência

diurna excessiva, uma característica dos pacientes com AOS provenientes da população geral e encaminhados para laboratórios do sono, pode explicar a baixa conscientização sobre a AOS em pacientes com doença cardiovascular.²¹ Esse achado está de acordo com outras populações com doenças cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca²² e cardiomiopatia hipertrófica.²³ A baixa prevalência de apneia central do sono em nossa amostra contrasta com um estudo prévio que avaliou distúrbios do sono em pacientes com insuficiência cardíaca (FEVE < 45%), incluindo Silva et al.,²⁴ incluíram 24 pacientes com DC, dos quais apenas 12% tinham AOS embora 44% dos pacientes apresentassem respiração de Cheyne-Stokes. A mediana da FEVE da nossa amostra está dentro do intervalo normal (60%) e a maior parte da nossa amostra não apresentou insuficiência cardíaca. Além disso, excluímos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada em nosso estudo, o que pode explicar as diferentes frequências.

A AOS é reconhecida como causa de hipertensão.²⁵ Em nossa amostra, a hipertensão foi mais frequente no grupo com AOS moderada a grave, e esse grupo usava mais anti-hipertensivos. No entanto, durante o sono, apenas a PA

Tabela 1 – Dados antropométricos e características clínicas

	Total n = 135	Sem AOS n = 57	AOS leve n = 50	AOS moderada/grave n = 28	p
Idade, Anos	56 (45–62)	48 (42–58)	59 (55–63)	61 (51–63)	< 0,001*
Sexo masculino, n (%)	40 (30)	15 (26)	15 (30)	10 (36)	0,67†
IMC, kg/m ²	26,3 ± 4,2	24,7 ± 3,9	27,4 ± 3,9	27,6 ± 4,5	0,001*
Circunferência do pescoço, cm	35 (33–38)	34 (32–36)	36 (33–39)	38 (34–39)	0,02†
Cintura, cm	92 (83–96)	87 (79–92)	96 (89–102)	96 (91–104)	< 0,001*
Caucasianos, n (%)	43 (32)	19 (33)	16 (32%)	8 (29%)	0,86†
Diabetes mellitus, n (%)	17 (13)	5 (9)	7 (14)	5 (18)	0,46†
Hipertensão, n (%)	83 (62)	25 (44)	36 (72)	22 (79)	0,001†
PA Sistólica no consultório, mmHg	131 ± 22	128 ± 20	135 ± 22	133 ± 26	0,27*
PA Diastólica no consultório, mmHg	81 ± 11	83 ± 11	81 ± 12	78 ± 11	0,14*
Uso de medicamentos anti-hipertensivos, n	1 (0–2)	1 (0–2)	2 (1–2)	2 (0–3)	0,001†
Diuréticos, n (%)	54 (40)	13 (23%)	26 (52%)	15 (54%)	< 0,001†
Inibidores de ECA/inibidores de AT1 n (%)	76 (56)	23 (30%)	35 (46%)	14 (24%)	< 0,001†
Beta-bloqueadores, n (%)	57 (42)	17 (30%)	25 (50%)	13 (54%)	0,04†
Espironolactona, n (%)	14 (10)	5 (9%)	5 (10%)	4 (14%)	0,73†
Escala de Sonolência de Epworth, n (%)	9,8 ± 4,9	9,3 ± 5,2	10,2 ± 5,2	10,1 ± 3,8	0,57*

Os valores são apresentados como média (±DP). Variáveis com distribuição assimétrica são apresentadas como mediana (intervalo interquartilico). AOS: apneia obstrutiva do sono; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial. *: Teste de Kruskal-Wallis; †: Teste qui-quadrado de Pearson; *: Teste Anova.

Tabela 2 – Avaliação de Holter – Distribuição das arritmias atriais e ventriculares

Variável	Total n = 135	Sem AOS n = 57	AOS leve n = 50	AOS moderada/grave n = 28	p
FC mínima (b.p.m)	50 (45–55)	50 (45–56)	50 (45–56)	52 (46–54)	0,97*
FC média (b.p.m)	71 (65–77)	71 (66–79)	71 (65–74)	71 (62–75)	0,82*
FC máxima (b.p.m)	113 (105–125)	118 (109–132)	112 (103–121)	109 (98–121)	0,045*
Ventricular total na vigília (%)	94 (70)	39 (68)	37 (74)	18 (64)	0,65†
Ventricular total durante o sono (%)	95 (70)	36 (63)	40 (80)	19 (68)	0,16†
Arritmias ventriculares isoladas (%)	107 (79)	44 (77)	40 (80)	23 (82)	0,86†
Bigeminismo ventricular (%)	38 (79)	14 (25)	14 (28)	10 (36)	0,56†
Ventricular pareada (%)	50 (37)	18 (32)	19 (38)	13 (46)	0,41†
Taquicardia ventricular não-sustentada	27 (20)	10 (18)	10 (20)	7 (25)	0,72†
Supraventricular total na vigília	115 (85)	47 (83)	42 (84)	26 (93)	0,43†
Supraventricular total durante o sono	118 (87)	48 (84)	44 (88)	26 (93)	0,52†
Taquicardia supraventricular isolada (%)	124 (92)	51 (90)	48 (96)	25 (89)	0,40†
Supraventricular pareada (%)	47 (35)	13 (23)	20 (40)	14 (50)	0,03†
Taquicardia supraventricular não sustentada (%)	27 (20)	10 (18)	10 (20)	7 (25)	0,26†
Fibrilação atrial crônica (%)	1 (0,7)	0	1 (2)	0	0,43†
Fibrilação atrial paroxística (%)	1 (0,7)	0	0	1 (3,6)	0,15†
Bloqueio de ramo direito (%)	62 (46)	23 (46)	23 (54)	9 (41)	0,59†

AOS: apneia obstrutiva do sono; FC: frequência cardíaca; *: Teste de Kruskal-Wallis; †: Teste qui-quadrado de Pearson

sistólica foi maior em pacientes com AOS moderada a grave. Esse achado pode estar relacionado ao fato de o estudo ter ocorrido em um centro de referência em cardiologia, onde a maioria dos pacientes é tratada adequadamente

para hipertensão. A frequência relativamente baixa de arritmias atriais e ventriculares em nosso estudo também pode ser explicada pela exclusão de casos mais graves de cardiomiopatia da DC.

Tabela 3 – Ecocardiografia, Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial e características do estudo do sono

Variável	Total n = 135	Sem AOS n = 57	AOS leve n = 50	AOS Moderada/Grave n = 28	p
Ecocardiografia					
FEVE (%)	60 (51–65)	61 (57–66)	59 (47–65)	57 (43–63)	0,09*
Volume do AE indexado (mL/m ²)*	29 (23–38)	27 (21–33)	30 (23–38)	37 (51–55)	< 0,001*
Aorta (mm)	30 (28–33)	30 (28–32)	30 (29–34)	30 (27–34)	0,21*
Dimensão diastólica do VE (mm)	52 (49–58)	51 (48–55)	53 (49–58)	56 (50–61)	0,24*
Dimensão sistólica do VE (mm)	34 (30–41)	32 (30–37)	34 (30–40)	39 (30–48)	0,14*
Septo (mm)	8,0 (8,0–9,0)	8,0 (7,5–9,0)	8,0 (8,0–9,0)	8,0 (8,0–9,8)	0,10*
Espessura da parede posterior (mm)	8,0 (7,0–9,0)	8,0 (7,0–9,0)	8,0 (8,0–9,0)	8,0 (8,0–9,0)	0,27*
Strain longitudinal do VE (%)**	-17 (-20/-13)	-19 (-21/-15)	-17 (-20/-12)	-16 (-19/-13)	0,04*
MAPA					
PA sistólica na vigília, mmHg	121 ± 12	118 ± 12	121 ± 12	123 ± 14	0,22*
PA diastólica na vigília, mmHg	74 ± 8	76 ± 8	73 ± 8	73 ± 9	0,34*
PA sistólica durante o sono, mmHg	113 ± 14	110 ± 11	113 ± 13	119 ± 17	0,01*
PA diastólica durante o sono, mmHg	67 ± 9	67 ± 8	66 ± 9	69 ± 9	0,41*
Sem descenso da PA sistólica, %	78	75	79	89	0,29†
Sem descenso da PA diastólica, %	48	40	41	75	< 0,01†
Variáveis do sono					
IAH. Eventos/hora	5,8 (2,7–11,9)	2,4 (1,6–3,3)	7,2 (5,8–10,0)	20,3 (16,7–29,1)	< 0,001*
SaO ₂ média, %	96 (95–97)	97 (94–97)	96 (94–97)	95 (94–97)	< 0,001*
SaO ₂ mínima, %	88 (83–92)	92 (89–94)	86 (83–89)	83 (79–87)	< 0,001*
Índice de dessaturação. Número/hora	5,5 (2,2–12,8)	2,1 (0,9–3,4)	7,5 (4,9–10,4)	19,0 (5,9–26,5)	< 0,001*
SaO ₂ < 90. % do período noturno	0 (0–3)	0 (0–0)	1 (0–4)	2 (1–5)	< 0,001*

Os valores são apresentados como média (±DP). Variáveis com distribuição assimétrica são apresentadas como mediana (intervalo interquartilico). AOS: apneia obstrutiva do sono; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: Átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; MAPA: Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial; PA: pressão arterial; IAH: índice de apneia-hipopneia; SaO₂: saturação arterial de oxihemoglobina. Dados de 103 pacientes. *: Teste de Kruskal-Wallis; †: Teste qui-quadrado de Pearson; ‡: Teste Anova.

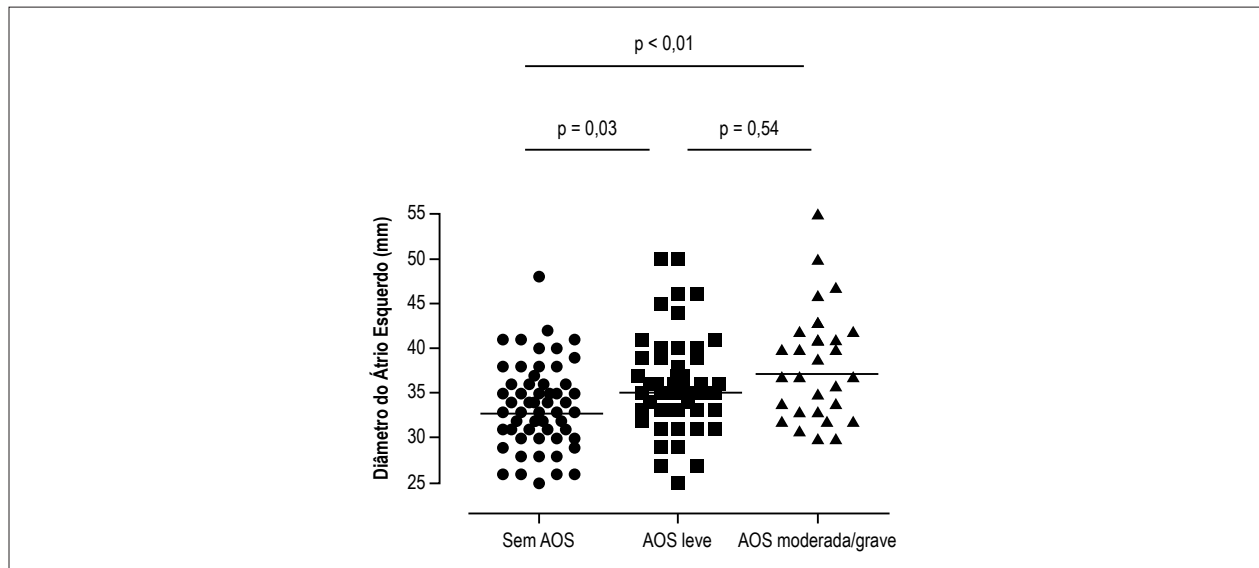


Figura 2 – Diâmetro do átrio esquerdo em pacientes com doença de Chagas. AOS: apneia obstrutiva do sono. Teste de Kruskal-Wallis, com post-hoc de Bonferroni.

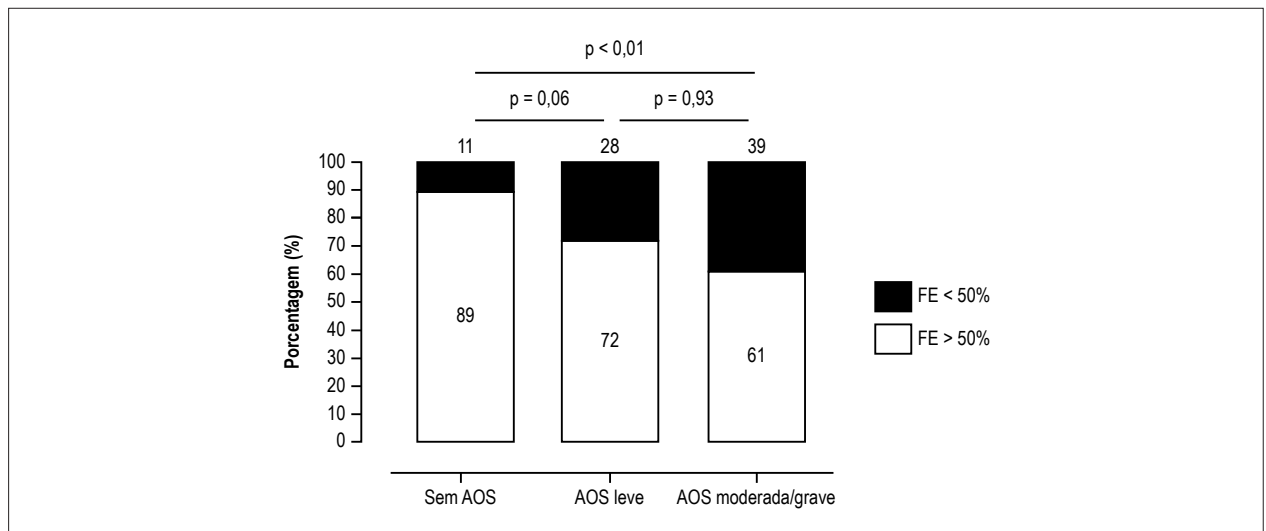


Figura 3 – Frequência de Apneia Obstrutiva do Sono em Pacientes com Doença de Chagas. AOS: Apneia Obstrutiva do Sono. Teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 4 – Preditores de regressão linear univariada e multivariada da dimensão do átrio esquerdo

Univariada			Multivariada		
Variável	(β)	p	(β)	IC	p
Idade (anos)	0,05	0,36			
PA sistólica de 24h (mmHg)	-0,03	0,46			
IMC. kg/m ²	0,32	0,01	0,16	-0,01 to 0,44	0,06
Log ₁₀ IAH (eventos/hora)	3,86	< 0,001	3,86	1,91 to 5,81	< 0,01

PA: pressão arterial; IMC: índice de massa corporal; IAH: Índice de Apneia-hipopneia; IC: intervalo de confiança

Tabela 5 – Regressão logística para avaliar os preditores de disfunção ventricular

Univariada		Multivariada		
Variável	p	OR	IC	p
Idade (anos)	0,49			
IMC. kg/m ²	0,09			
Sexo masculino %	0,01	3,24	1,31 – 8,01	0,01
PA sistólica de 24h (mmHg)	0,01	1,06	1,02 – 1,10	< 0,01
DM	0,95			
IAH (≥ 15 eventos por hora)	0,02	3,61	1,31 – 9,98	0,01
Índice de dessaturação. Número/hora	0,25			
SaO ₂ < 90%. % do período noturno	0,21			

IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; DM: Diabetes mellitus; IAH: Índice de Apneia-Hipopneia; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

Nosso estudo demonstrou que, entre os pacientes com DC, a AOS está independentemente associada ao aumento do átrio esquerdo. Esse achado é consistente com outras populações com AOS.^{7,23,26} Rossi et al.,²⁷ realizaram uma metanálise de 1.157 pacientes que participaram de 18 estudos de insuficiência cardíaca e concluíram que o aumento do átrio esquerdo estava associado ao pior prognóstico, independentemente da idade, classe funcional, fração

de ejeção ou padrão de função diastólica,²⁸ reforçando a importância de nossos achados. Em nosso estudo, a AOS moderada a grave também foi associada a um *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo inferior e a uma proporção quatro vezes maior de disfunção ventricular do que os pacientes sem AOS. Esse achado está de acordo com um estudo anterior que avaliou pacientes encaminhados a um laboratório do sono, com impacto negativo na mortalidade.^{6,29}

Existem vários mecanismos que podem contribuir para a remodelação cardíaca em pacientes com a AOS.³⁰ Uma possível explicação para a remodelação cardíaca em nosso estudo pode ser parcialmente explicada pelo aumento da frequência de hipertensão e maior pressão arterial sistólica noturna, bem como no aumento da frequência de descenso anormal da pressão arterial no grupo AOS moderado a grave. Considerados conjuntamente, o aumento da carga da hipertensão pode aumentar a rigidez arterial e a pós-carga do ventrículo esquerdo, contribuindo para essas anormalidades.⁷

Além disso, os esforços inspiratórios durante as apneias geram pressão intratorácica negativa, o que leva a um aumento da pós-carga e a diminuição da pré-carga do ventrículo esquerdo, o que, por sua vez, causa redução do volume de ejeção podendo induzir o aumento atrial esquerdo, como demonstrado em nosso estudo. A hipóxia intermitente também pode influenciar a contratilidade cardíaca, direta ou indiretamente, reduzindo, assim, o débito cardíaco.²² A AOS induz hipóxia, hipercapnia e despertares durante o sono, promovendo dessa forma um aumento da atividade simpática e, conseqüentemente, da pressão arterial.³¹ A exposição prolongada à atividade nervosa simpática elevada pode induzir a hipertrofia e apoptose dos miócitos cardíacos³² e, assim, causar disfunção ventricular esquerda. Esses efeitos hemodinâmicos adversos podem ser mais pronunciados em indivíduos com insuficiência cardíaca,³³ como demonstrado em nosso subgrupo com cardiomiopatia chagásica em comparação com pacientes com a forma indeterminada.

O principal ponto forte do presente estudo é que o mesmo é o maior e uma das únicas coortes com avaliação da relação entre apneia do sono em pacientes com DC. O recrutamento de pacientes consecutivos com DC bem caracterizada não encaminhados a um laboratório do sono pode generalizar os achados do presente estudo, assim como o uso de técnicas padrão-ouro para avaliar a pressão arterial (MAPA) e o esforço respiratório (cintas indutoras na pletismografia respiratória).¹¹ O estudo tem algumas limitações potenciais. Foi utilizado um monitor de sono portátil que não mede a duração do sono. Assim, as medidas do IAH foram tomadas com base no tempo total de registro e não na duração total do sono, embora este dispositivo já tenha sido validado contra a polissonografia completa.³⁴ Além disso, nossos achados são derivados de um estudo transversal e não podemos inferir causalidade, mas apenas uma associação independente entre AOS e remodelação cardíaca. O fato de não termos demonstrar os mesmos achados de remodelação atrial e ventricular no subgrupo de pacientes com a forma indeterminada de DC pode ser devido ao pequeno número de pacientes nessa categoria.

Além disso, a ausência de aumento da incidência de arritmias em pacientes com AOS nesse estudo deve ser analisada com cautela, pois o monitoramento Holter de 24 horas não detectou arritmias intermitentes. Novos estudos com tecnologias que analisem longos períodos de tempo são necessários.

Conclusão

A AOS é comum e independentemente associada à remodelação atrial e ventricular em pacientes com DC. A melhora no reconhecimento e no tratamento da AOS pode contribuir para reduzir a morbidade atribuída à DC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Medeiros CA, Oliveira Júnior W, Pedrosa RP; Obtenção de dados: Medeiros CA, Secundo IV, Martins SM, Pedrosa RP; Análise e interpretação dos dados: Medeiros CA, Secundo IV, Silveira CAM, del Castilho JM, Albuquerque ALT, Martins SM, Drager LF, Pedrosa RP; Análise estatística: Pedrosa RP; Redação do manuscrito: Medeiros CA, Martins SM, Lorenzi-Filho G, Drager LF, Pedrosa RP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira Júnior W.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FACEPE e CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Carolina de Araújo Medeiros pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Pernambuco (UPE).

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Complexo Hospitalar - Hospital Universitário Oswaldo Cruz - PROCAPE - Universidade de Pernambuco/UPE sob aprovação N° CAAE - 16127213.7.0000.5192, parecer número: 358162. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;(6):33-44.
2. World Health Organization. (WHO). Research priorities for Chagas Disease, human african trypanosomiasis and leishmaniasis: technical report of the TDR disease reference group on Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis. Geneva, Suíça; 2012;
3. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2 Suppl 3):1-48.
4. Albajar-Vinas P, Jannin J. Chagas disease in Europe. *Eurosurveillance.* 2011;22 Sep;16(38):special edition.
5. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al; BENEFIT Investigators. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1295-306.
6. Rosen D, Roux FJ, Shah N. Sleep and breathing in congestive heart failure. *Clin Chest Med.* 2014;35(3):521-34.
7. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest.* 2007;131(5):1379-86.
8. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1797-804.
9. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Marin-neto JA, Maguire JH, Acquatella H, et al. Evaluation and Treatment of Chagas Disease in the United States A Systematic Review. *JAMA.* 2007;298(18):2171-2181.
10. Gjevre JA, Taylor-Gjevre RM, Skomro R, Reid J, Fenton M, Cotton D. Comparison of polysomnographic and portable home monitoring assessments of obstructive sleep apnea in Saskatchewan women. *Can Respir J.* 2011;18(5):271-4.
11. Iber C, Chesson AL, Ancoli-Israel S, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine (AASM); 2007.
12. Collop NA, Goldberg R, Anderson WM, Boehlecke B, Gottlieb DJ, Hudgel D, et al; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(7):737-47.
13. Johns M. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
14. Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72. Erratum in: *JAMA.* 2003;290(2):197.
15. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves JW, Hill MN, et al; Council on High Blood Pressure Research Professional and Public Education Subcommittee, American Heart Association. Recommendations for blood pressure measurement in humans: an AHA scientific statement from the Council on high blood pressure research professional and public education subcommittee. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005;7(2):102-9.
16. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):912-48.
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79-108.
18. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713.
19. Mancuso FJ, Almeida DR, Moisés VA, Oliveira WA, Mello ES, Poyares D, et al. Left atrial dysfunction in chagas cardiomyopathy is more severe than in idiopathic dilated cardiomyopathy: a study with real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(5):526-32.
20. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation.* 2012;126(12):1495-510.
21. Costa LE, Uchôa CH, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart.* 2015;101(16):1288-92.
22. Mentz RJ, Fiuzat M. Sleep-disordered breathing in patients with heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014;10(2):243-50.
23. Pedrosa RP, Drager LF, Genta PR, Amaro AC, Antunes MO, Matsumoto AY, et al. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest.* 2010;137(5):1078-84.
24. Silva RS, Figueiredo AC, Mady C, Lorenzi-Filho G. Breathing disorders in congestive heart failure : gender, etiology and mortality. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(3):215-22.
25. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-7.
26. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, Mehra R, Roman MJ, Benjamin EJ, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2008;117(20):2599-607.
27. Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, Dini FL, Ghio S, Hillis GS, et al; MERGE Heart Failure Collaborators. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MERGE Heart Failure). *Eur J Heart Fail.* 2009;11(10):929-36.
28. Varol E, Akcay S, Ozaydin M, Ozturk O, Cerci SS, Sahin U. Influence of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function: sleep apnea and myocardial performance index. *Heart Vessels.* 2010;25(5):400-4.
29. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kosmas EN, Panoutsopoulos G, Kakouros S, Papadima K, et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2002;20(5):1239-45.
30. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol.* 2014;63(1):3-8.
31. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation.* 2003;107(13):1822-6.
32. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107(12):1671-8.
33. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest.* 2001;119(6):1827-35.
34. Ng SS, Chan TO, To KW, Ngai J, Tung A, Ko FW, et al. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology.* 2010;15(2):336-42.

