

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE MEDICINA

ASSOCIAÇÃO ENTRE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO
SONO E PRÉ-ECLÂMPsia.

SERGIO HENRIQUE MATTIODA DE LIMA

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de Brasília para concorrer ao título de
Mestre pelo Curso de Pós-Graduação em Ciências
Médicas.

Área de Concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas

Brasília – DF

2006

AGRADECIMENTOS



- A Deus por ter concedido bênçãos sem fim de saúde, perseverança e vitória em minha vida.
- À minha esposa Célia, quem tanto amo, por ter aberto mão de inúmeros momentos em sua vida em prol de meu crescimento profissional, sem medir esforços, sempre priorizando meu sucesso.
- A meus filhos Henrique e Marina pela compreensão, paciência, e por suportarem em sábio silêncio, minha freqüente ausência em muitos momentos importantes de suas vidas.
- A meu pai, (in memoriam), e minha amada mãe, por terem me ensinado o caminho do crescimento e de vitória, e principalmente por terem sido os modelos de meus alicerces, baseados nos exemplos de caráter, moral, e sabedoria, que sempre procurei seguir como referência na minha vida.
- Ao meu orientador, prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas, que de coração aberto me acolheu num momento difícil por que passava, e que com sua experiência, dedicação e grande amizade me apoiou sem medir esforços na realização deste trabalho.
- Ao meu amigo Vilmar, pelo apoio voluntário e incondicional no auxílio de informática na formatação desta dissertação.
- A meus amigos e colegas de trabalho que direta ou indiretamente me apoiaram e me incentivaram neste estudo.

SUMÁRIO

RESUMO.....	v
ABSTRACT	viii
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 2 – OBJETIVOS	4
2.1 – OBJETIVO GERAL.....	4
2.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
CAPÍTULO 3 – REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3.1 – PRÉ-ECLÂMPSIA.....	5
3.1.1 ETIOLOGIA.....	6
3.1.2 BASES FISIOLÓGICAS E FISIOPATOLÓGICAS.....	9
3.1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	16
3.1.4 TRATAMENTO.....	17
3.2 – SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO.....	22
3.2.1 DEFINIÇÃO.....	22
3.2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	22
3.2.3 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA.....	23
3.2.4 TRATAMENTO.....	28
3.3 – SAOS E HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO.....	29
CAPÍTULO 4 – METODOLOGIA.....	55
CAPÍTULO 5 – DISCUSSÃO.....	58
CAPÍTULO 6 – CONCLUSÃO.....	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65

ABREVIATURAS

AVC - Acidente vascular cerebral

CIVD - Coagulação intravascular disseminada

CPAP - Pressão positiva contínua nas vias aéreas

DHEG - Doença hipertensiva específica da gestação

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HAC - Hipertensão Arterial Crônica

HELLP - Hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia

IAH - Índice de apnéia-hipopnéia

IMC - Índice de massa corporal

PaCO₂ - Gás carbônico dissolvido no plasma

PaO₂ - Oxigênio dissolvido no plasma

PAS – Pressão arterial sistêmica

PIG - Pequeno para a idade gestacional

PSG - Polissonografia

RAVAS - Resistência aumentada das vias aéreas superiores

REM - Sono (estágio) de movimentos rápidos dos olhos

SAH - Síndrome da apnéia-hipopnéia

SAOS - Síndrome da apnéia obstrutiva do sono

VAS - Vias aéreas superiores

RESUMO

Introdução: Este trabalho baseia-se na gravidade dos riscos que a pré-eclâmpsia oferece à gravidez e, em virtude disso, na preocupação com a associação de causa e efeito entre os distúrbios obstrutivos do sono (SAOS) com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e pré-eclâmpsia.

Objetivos: Pesquisar o que existe na literatura científica acerca da associação entre SAOS e pré-eclâmpsia e oferecer subsídios teóricos sobre o tema com vistas a contribuir para se repensar ou reorientar o manejo da pré-eclâmpsia através de medidas de suporte respiratório não invasivas, não convencionais nas rotinas obstétricas para essa entidade.

Metodologia: Trata o presente trabalho de revisão sistemática da literatura mundial dos últimos dez anos, extraída de diversos bancos de dados científicos como Medline, Pubmed, Lilacs, dentre outros, de trabalhos publicados em inglês, espanhol e português, pesquisados através dos unitermos pré-eclâmpsia, distúrbios hipertensivos (específicos) da gestação, hipertensão na gestação, distúrbios obstrutivos do sono, apnéia do sono, ronco, síndrome da apnéia obstrutiva do sono, distúrbios respiratórios e hipertensão). Foram encontrados 187 trabalhos que versavam só sobre SAOS e só sobre pré-eclâmpsia, que eram a maioria, e um número bem menor, sobre a associação SAOS x pré-eclâmpsia. Os trabalhos, após selecionados, foram usados na revisão de pré-eclâmpsia, de SAOS, e a menor parte, dentre os

que tratavam da inter-relação entre as doenças, apenas 14 foram aproveitados, por apresentarem melhor representatividade externa e maior rigor metodológico, de onde pudemos coletar dados e elementos necessários à elucidação de nossa suspeita clínica. O cuidado especial com a seleção dos trabalhos visou à seleção daqueles metodologicamente adequados, sendo descartados os que não levaram em consideração fatores de confundimento como idade, sexo, obesidade, tabagismo, que são fatores de risco para hipertensão e poderiam estar alterando como viés a incidência de HAS nas pacientes com SAOS, ou seja, aqueles que não atendiam aos critérios de elegibilidade metodológica para seleção e inclusão.

Resultados: A pré-eclâmpsia acomete 6 a 8% das gestações e apresenta grande importância clínica em virtude de suas possíveis e graves repercussões maternas e fetais. A SAOS apresenta prevalência de entre 2 e 5% da população geral. A gestação predispõe a mulher a apresentar maior incidência de SAOS em função de alterações decorrentes da gravidez, e a pré-eclâmpsia aumenta ainda mais essa predisposição em decorrência da retenção hídrica e edema em todos os tecidos.

Conclusão: Há conhecida correlação entre distúrbios obstrutivos do sono e hipertensão arterial sistêmica e documentada aplicabilidade do uso de CPAP nasal noturno para tratamento da apnéia obstrutiva do sono. Observamos significativa associação entre a SAOS e o desenvolvimento ou agravamento da pré-eclâmpsia, e a constatação da freqüente utilização do CPAP nasal noturno, em presença de SAOS, como suporte ao tratamento da pré-eclâmpsia visando melhorar os níveis pressóricos maternos, minimizando as complicações da

pré-eclâmpsia e oferecer melhores condições fetais para o parto. Observamos ainda que não existem relatos de contra-indicações obstétricas quanto ao seu uso na gestação.

ABSTRACT

Introduction: this study is based on the severity of the risks that preeclampsia presents to pregnancy and because of that, in the preoccupation in the cause and effect relationship between obstructive sleep apnea (OSA) with hypertension and preeclampsia.

Objectives: To review the scientific literature about the association between OSA and preeclampsia, and offer theoretical basis about the subject aiming to contribute to reconsider or redirect the handling of preeclampsia through non invasive respiratory support procedures which are not conventional in the obstetrical routines for treating preeclampsia.

Methods: The present article is a systematic review of the worldwide literature of the last ten years, extracted from different scientific database, such as Medline, Pubmed, Lilacs, among others, of studies published in English, Spanish and Portuguese, using as key words preeclampsia, hypertensive disturbances (specific) of pregnancy, hypertension in pregnancy, obstructive sleep disturbances, sleep apnea, snore, obstructive sleep apnea syndrome, breathing disturbances and hypertension. A total of 187 publications were found only about OSA, only about preeclampsia, which were the great majority, and a much smaller number about the relationship between OSA and preeclampsia. After selected, the studies were used for making the composition of the texts about OSA and Preeclampsia, and a smaller number, (from the ones about the relationship between these two diseases), for the

composition over the association of the two diseases. From this small third group of studies, only 14 were selected for having better external representativity and greater methodological accuracy, from where we could gather up data and elements necessary to clarify our suspicion. Special care was given to the selection of the publications with adequate methodology, being disposed those that did not consider confounding factors such as age, sex, obesity, smoking habits, that are risk factors for hypertension and OSA and could be altering, as bias, the incidence of hypertension in this groups of patients, that is to say, those that did not fulfilled the basic criteria for methodological eligibility of inclusion and exclusion.

Results: preeclampsia occurs in 6 to 8% of pregnancies and plays important clinical role due to its possible severe maternal and fetal repercussions. OSA occurs between 2% to 5% of general population. Pregnancy predisposes women to a greater incidence of OSA due to the alterations caused by pregnancy and preeclampsia increases still more this predisposition because of the retention of electrolytes and edema in the tissues.

Conclusion: there is a known correlation between OSA and systemic blood hypertension and there is a documented applicability of the use of nasal continuous positive air pressure (CPAP) for the treatment of OSA. We could observe a significant association between OSA and the development or intensification of preeclampsia in the studied women, and the observation of the frequent use of nasal CPAP during the night as auxiliary in the treatment of preeclampsia, aiming to improve the maternal blood levels, minimizing the complications of hypertension and to offer better fetal indications for the

delivery, as there are no known obstetric contra-indications for its use in pregnancy.

Capítulo 1 - Introdução

Sendo médico e militar do Exército Brasileiro há 18 anos, sinto-me feliz por pertencer a duas instituições tão respeitadas e credibilizadas pela nossa sociedade. No Exército e na Medicina, travei conhecimento com diversos e distintos segmentos da população deste país, tão grande e tão heterogêneo, compreendendo locais longínquos e bastante variados tanto no sentido sócio-econômico quanto culturalmente falando.

Conhecendo de perto a realidade do país e, sempre trabalhando na área assistencial, iniciei após especializar-me em Ginecologia e Obstetrícia, minha experiência com docência, onde adquiri proximidade e identidade com a Residência Médica e a necessidade cada vez maior de ingressar na pesquisa científica.

A vivência nos ambulatórios de Obstetrícia como pré-natalista, e nas enfermarias, como plantonista, aproximou-me cada vez mais dos problemas intrínsecos das mulheres, sobretudo no período gestacional, fornecendo-me uma imensa gama de sinais que se tornaram verdadeiros rosários de peças de um grande quebra-cabeças, que cabe a toda a equipe de saúde enquanto cuidadores, de vê-los, enxergá-los, problematizá-los, para a partir daí, passarmos à pesquisa em busca de soluções.

O interesse pelo assunto surgiu então, de observações clínicas, como médico assistencialista, da freqüente associação entre pré-eclâmpsia, edema tissular, obstrução respiratória e roncos, motivado pelo despertar, após a década de 80, de publicações da associação entre as duas entidades nosológicas: Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).

Julgo que a importância do presente estudo reside na falta de valorização e quase que completo desconhecimento da relação existente entre SAOS e HAS, e de sua importante influência na prática obstétrica, no tocante ao manejo da pré-eclâmpsia, não só nas rotinas nacionais, mas também na maioria daquelas seguidas nos grandes centros de ciência médica dos países mais desenvolvidos do mundo.

O presente trabalho é uma revisão da literatura, buscando estudar a possível associação entre os distúrbios respiratórios do sono, em especial a SAOS, como prováveis fatores preditivos e/ou desencadeantes e agravantes para doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), ou pré-eclâmpsia.

Sintetizaremos, pois, as considerações mais relevantes publicadas nos últimos dez anos, estabelecendo uma análise abrangendo a etiologia, fisiopatologia, epidemiologia e tratamento de cada uma dessas entidades separadamente. Em seguida, apresentaremos revisão da literatura visando mostrar a associação entre a SAOS e pré-eclâmpsia, que é a questão principal desta dissertação, e propor algumas considerações a respeito do assunto.

Os distúrbios hipertensivos da gestação continuam a ser importante causa de morbidade e mortalidade materna e fetal, apesar dos intensos esforços nos últimos anos, com vistas a seu conhecimento e controle ⁽¹⁻³⁾. Estas desordens hipertensivas pertencem a um grupo de alterações, cuja definição tem mudado através dos tempos⁽⁴⁾. Elas incluem aquelas que já existiam anteriormente à gravidez, como a hipertensão arterial crônica (HAC); as que aparecem durante a gravidez, como a hipertensão transitória da gestação; a pré-eclâmpsia e a pré-eclâmpsia superposta à hipertensão arterial prévia da gestante, bem como as complicações graves da pré-eclâmpsia, a exemplo da Síndrome de HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low*

Plateletes); e, por fim, a eclampsia⁽³⁾.

Em função da importância que a pré-eclâmpsia exerce no cenário das doenças obstétricas devido a seu grande potencial de morbiletalidade, e com relação à conhecida associação que os distúrbios obstrutivos respiratórios do sono apresentam com a pressão arterial sistêmica, objetivamos realizar uma ampla revisão da literatura, com vistas a apresentarmos esta associação e propormos nova visão sobre o assunto.

Neste sentido apresento a questão norteadora deste estudo “se as informações existentes na literatura científica mundial contribui para repensar ou reorientar o manejo da pré-eclâmpsia através de medidas de suporte respiratório não invasivas e não convencionais nas rotinas obstétricas para essa entidade”.

Capítulo 2 – OBJETIVOS

2.1- Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho é determinar, através de ampla revisão da literatura científica, o que existe acerca da associação entre distúrbios respiratórios obstrutivos do sono e pré-eclâmpsia. Visa também oferecer subsídios teóricos sobre o tema com vistas a contribuir para repensar e reorientar o manejo da pré-eclâmpsia através de medidas de suporte respiratório não invasivas, e não convencionais nas rotinas obstétricas para essa entidade.

2.2 - Objetivos Específicos

- Identificar na literatura científica as associações existentes sobre SAOS e Pré-eclâmpsia.
- Descrever o que a literatura científica informa a respeito do tema;
- Destacar as principais contribuições que os achados podem trazer ao assunto.

Capítulo 3 - Revisão da literatura

Com a finalidade de apresentar o assunto principal desse estudo, ou a associação entre a doença hipertensiva específica da gestação e os distúrbios respiratórios do sono, faz-se necessária uma breve revisão atualizada sobre cada entidade separadamente, para que, em seguida, possamos entrar no estudo de sua interação com maior adequação e facilidade.

3.1 - Doença Hipertensiva Específica da Gestação – Pré-eclâmpsia

Tendo em vista a variação da classificação dos distúrbios hipertensivos que acometem a gestação e a confusão que tem sido causada tanto para seu manejo como em relação aos esforços no estudo de sua etiologia, houve necessidade da criação da recente classificação recomendada pelo Grupo de Trabalho em Hipertensão na Gravidez do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos^(3,5), a qual utiliza minuciosos critérios de anamnese, dados clínicos e laboratoriais para classificar a hipertensão na gestante, conforme veremos a seguir:

Classificação das síndromes hipertensivas na gravidez, retirada da referência NHI Publication No 00-3029, revisado em julho de 2000, publicado pelo Ministério da Saúde dos Estados Unidos

- A** Pré-eclâmpsia leve e grave / eclampsia
- B** Hipertensão crônica de qualquer etiologia
- C** Pré-eclâmpsia / eclâmpsia superposta à hipertensão crônica

D Hipertensão gestacional:

1. Hipertensão transitória (desaparece até 12 semanas pós-parto)
2. Hipertensão crônica (a hipertensão continua após 12 semanas)

A classificação acima, foi realizada então pelo Grupo de Trabalho para Hipertensão Arterial na Gravidez, após revisão das classificações existentes. Seu objetivo principal é unificá-la e permitir sua difusão e aceitação pelos serviços de Obstetrícia, de forma que todos possam “falar a mesma língua” para que bons resultados possam ser atingidos⁽⁶⁾.

Quanto à pré-eclâmpsia, considera-se como desordem multi-sistêmica, de etiologia desconhecida,^(2,3,7) freqüentemente associada à hipertensão arterial, proteinúria e edema⁽³⁾. Geralmente acomete 6 a 8% das gestações⁽⁷⁾, com incidência mais elevada em mulheres que apresentam hipertensão prévia, diabetes mellitus ou que tenham história prévia de pré-eclâmpsia⁽⁵⁾. Ocorre após a 20ª semana de gravidez ou, mais raramente, anteriormente a esse período, como na doença trofoblástica gestacional, por exemplo, sendo predominantemente doença da primigesta⁽⁶⁾.

A evolução da pré-eclâmpsia apresenta-se dentro de amplo espectro que pode variar de hipertensão leve até casos graves, com risco de sérias complicações e de desfechos dramáticos que ameaçam as vidas materna e fetal. Devido à alta incidência nas gestações em todo o mundo, permanece sendo alvo de intensivos estudos e investimentos financeiros, visando seu melhor conhecimento e controle.

3.1.1 Etiologia

Também conhecida como doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), a pré-eclâmpsia caracteriza-se como doença multissistêmica, de fator causal pouco determinado^(2,3). É provável que possa haver causas ou predisposições de base, que resultam no conjunto de sinais e sintomas aos quais chamamos pré-eclâmpsia.

O órgão desencadeador é a placenta⁽³⁾. Só ocorre pré-eclâmpsia, portanto, quando há tecido placentário, mesmo que na ausência do feto, a exemplo de doença trofoblástica gestacional e, mais freqüentemente, quando há aumento de tecido placentário, como no caso da gemelaridade^(8,9).

A placenta é um órgão de origem fetal e, como tal, possui determinantes genéticos tanto maternos como paternos⁽⁴⁾. O organismo materno, em condições normais, é tolerante aos antígenos placentários e habitualmente desencadeia esperada e controlada resposta imune a eles.

Grande parte dos trabalhos mais antigos baseia-se na hipótese de uma possível conexão entre a gênese da pré-eclâmpsia à composição genética da mãe e do feto, bem como nas respostas imunológicas que são desencadeadas por antígenos fetais na circulação materna. Alguns achados sugerem que tais fatores poderiam interferir na invasão trofoblástica e na placentação, resultando em disfunção endotelial e insuficiência placentária⁽⁵⁾.

Resultados de um importante estudo populacional realizado na Noruega revelaram que genes paternos e maternos expressos no feto contribuem para o risco de pré-eclâmpsia^(10, 11).

Com relação a antígenos de histocompatibilidade, citamos a presença

dos HLA E e HLA C, expressos na superfície do trofoblasto, que é o tecido placentário com maior intimidade ao organismo materno⁽¹²⁾. Diferenças na expressão de HLA podem estar associadas à ocorrência de pré-eclâmpsia e eclâmpsia⁽¹³⁾.

Participação imunológica para a gênese da pré-eclâmpsia tem, portanto, sido especulada por muitos anos e baseia-se em estudos anátomo-patológicos de biópsias de leitos placentários de gestantes normais comparadas às de gestantes com pré-eclâmpsia⁽¹⁴⁾.

Adicionalmente, placentação anormal, em especial a falta de dilatação das arteríolas uterinas espiraladas, parece ser um denominador comum na gênese da pré-eclâmpsia, sugerindo invasão deficiente das células placentárias no endotélio vascular do útero^(15,16).

A presença de polimorfismos para alguns genes, possivelmente em associação com fatores ambientais, podem predispor ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Alguns destes genes, como antígeno G, fator α ⁽¹⁷⁾, angiotensinogênio⁽¹⁸⁾, fator V de Leiden⁽¹⁹⁾, metilendetraidrofolato redutase,^(20,21) e gene de óxido nítrico sintetase, têm sido associados ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Acredita-se que o polimorfismo genético possa agir como modificador de doença e modificador de respostas a agentes vasoativos endógenos ou exógenos, como os fármacos⁽⁵⁾.

O fato do tônus e da reatividade vascular parecerem aumentados na pré-eclâmpsia, quando deveriam estar diminuídos como em uma gravidez normal, sugere que a adaptação fisiológica da gravidez não aconteceu⁽²²⁾.

Há observações também da relação direta entre a hidropsia fetal e

sintomas de pré-eclâmpsia, os quais podem desaparecer antes do parto, se a hidropsia fetal se resolve⁽²³⁾. Diversas outras associações com doenças crônicas têm sido descritas com a hipertensão, como doenças auto-imunes, nefropatias e diabetes. Portadores da trombocitopenia hereditária ou adquirida são mais susceptíveis^(24,25) ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Tal tendência também foi observada em mulheres com síndrome antifosfolípidos, deficiência de fator V de Leiden, resistência de proteína C e hiper-homocisteinúria.

Embora nosso entendimento sobre os fatores etiológicos da pré-eclâmpsia tenha aumentado sobremaneira nessa última década, muito ainda precisa ser desvendado, e o que existe de mais concreto, é que a pré-eclâmpsia caracteriza-se por redução da perfusão orgânica relacionada a vaso-espasmo, com conseqüente ativação da cascata de coagulação.

3.1.2. Bases fisiológicas e fisiopatológicas

Na pré-eclâmpsia, as mudanças fisiopatológicas começam muito antes de a gestante mostrar sinais ou evidenciar sintomas da enfermidade^(26,27), com o aparecimento silencioso de efeitos em quase toda a economia materna. Acomete predominantemente os sistemas vascular, hepático, renal, cerebral e de coagulação. Acredita-se que o vasoespasmo ou reatividade vascular aumentada e disfunção celular endotelial podem ser o caminho final de diferentes mecanismos fisiopatológicos.

Em gravidez normal, a fim de que o sangue materno banhe adequadamente os cotilédones placentários, o blastocisto precocemente deve aderir-se ao endométrio uterino e invadi-lo. Durante essa invasão, células do

citotrofoblasto, ou células placentárias jovens, invadem as arteríolas espiraladas uterinas, fixando-se na parede vascular e causando dilatação nessas arteríolas, para permitir adequada perfusão da placenta e, finalmente, do feto. Há evidências de que, nesse processo fisiológico, possa ocorrer participação vascular do citotrofoblasto, permitindo-o que invada as arteríolas espiraladas, por meio da modulação de moléculas de adesão⁽²⁸⁾.

Na pré-eclâmpsia, ocorre suposta perda da modulação normal de moléculas de aderência, com conseqüente invasão vascular incompleta pelo citotrofoblasto⁽²⁹⁾. Acredita-se, então, que isto provoque a dilatação inadequada das arteríolas espiraladas⁽³⁰⁾⁽³¹⁾

Desta forma, a disfunção de célula endotelial parece representar um ponto central no desenvolvimento da pré-eclâmpsia, resultando em reatividade vascular aumentada, ativação da cascata de coagulação e perda da integridade vascular. Constrições vasculares, com espasmos segmentares que ocorrem particularmente nas arteríolas, podem levar à resistência mais elevada ao fluxo sanguíneo e a mais elevadas pressões arteriais (pós-carga).

Com relação a dano às células endoteliais, sua avaliação tem sido realizada por meio de quantificação dos fatores de liberação celular ou produzidas por lesão ou reparo. Alguns dos muitos fatores estudados são: endotelina 1, fibronectina, fatores plaquetários derivados de crescimento, prostaglandinas, radicais livres, ácidos graxos e óxido nítrico.

Solomon e Seely, 2001, estudaram as evidências da possível relação entre o aumento da resistência insulínica, fisiológica da gestação, com a gênese da hipertensão na gravidez⁽³²⁾. Essas suspeitas baseiam-se na relação observada do aumento da incidência de hipertensão nas gestantes

que apresentam doenças que cursam com aumento da resistência insulínica, tais como síndrome dos ovários policísticos, diabetes mellitus, obesidade e excessivo ganho de peso, aumentando assim o risco de pré-eclâmpsia⁽³²⁾.

A resistência insulínica se eleva normalmente com o avanço da gravidez, atingindo seu pico máximo no 3º trimestre, rapidamente retornando aos seus níveis pré-gestacionais após o parto. O desencadeamento da doença hipertensiva no 3º trimestre, período durante o qual a resistência insulínica está no pico máximo, corrobora com a suposta associação. Os mecanismos apontados como aqueles por meio dos quais o aumento da resistência insulínica pode causar hipertensão na gravidez, bem como nas hipertensões essenciais, manifestam-se por ativação do sistema nervoso simpático, retenção renal de sódio, aumento do transporte de cátions e disfunção endotelial associada⁽³²⁾.

As mudanças na pressão arterial que ocorrem na gestação normal são resultantes de complexa interação hormonal de substâncias vasoativas e fatores estruturais desencadeados pela placenta, as quais têm o objetivo de promover o fornecimento adequado de nutrientes às demandas crescentes do feto, sem comprometer as necessidades maternas.

Ainda com relação à gravidez normal, o volume sanguíneo geral aumenta de 40 a 50% às custas de volume plasmático^(33,34). Há aumento, em menor proporção, de hemácias, o que leva à anemia fisiológica dessa condição materna⁽³⁴⁾. O aumento de água plasmática produz discreta hiponatremia e menor osmolaridade.

No que se refere à função cardíaca da gestante normal, observa-se aumento do ventrículo esquerdo e aumento do volume de ejeção, que se

apresenta ao raio-X, como cardiomegalia fisiológica a partir do segundo trimestre. A frequência cardíaca aumenta 22 a 26%, ficando entre 84 e 96 bpm durante o repouso. O débito cardíaco, em consequência, aumenta entre 30 e 50%^(35,36). A resistência vascular periférica diminui significativamente, principalmente devido à vasodilatação periférica, que começa já na 6ª semana.

Ocorre ainda refratariedade aos efeitos vasopressores da angiotensina II^(37,38). Também há redução do tônus vascular, que é igualmente acompanhada por discreto relaxamento muscular, resultando em aumento do diâmetro dos vasos, o qual repercute na resistência vascular, bem como no crescimento de novos vasos. O início e o controle da vasodilatação periférica não estão bem claros, mas substâncias como óxido nítrico⁽³⁹⁾, prostaglandinas, progesterona, cálcio e redução da resposta vascular a neurotransmissores estão supostamente envolvidos⁽⁴⁰⁾.

A combinação das mudanças cardiovasculares que ocorrem na gestante normal leva a diminuição da pressão arterial diastólica aproximadamente 10% maior que a queda que ocorre na sistólica.

Quanto aos valores pressóricos fisiológicos da gestante, assume-se que a média de pressão arterial no primeiro trimestre é de 103 ± 10 mm Hg sistólica e 56 ± 10 mm Hg diastólica, e a do terceiro trimestre é 109 ± 12 mm Hg sistólico e 69 ± 9 mm Hg diastólico, sendo geralmente considerada anormal pressão arterial (PA) acima de 130 X 90 mm Hg, em qualquer época da gravidez⁽³⁾.

É importante observar que hipertensão na gravidez é definida como pressão sistólica > 140 mm Hg ou pressão diastólica > 90 mm Hg^(3,80).

Proteinúria é definida como excreção urinária $\geq 300\text{mg}$ de proteína em urina de 24h, o que corresponde a ≥ 1 (+/+++) na fita de uroteste^(3,80).

Com relação a efeitos fisiopatológicos sobre sistemas específicos na pré-eclâmpsia, observamos no fígado edemaciado que ocorre na maioria destas gestantes, necrose hepatocelular, com produção de aminotransferases, bem como de desidrogenase láctea no sangue materno, em decorrência de hemorragia periportal e subcapsular.

A lesão hepática na pré-eclâmpsia pode variar de sangramento subcapsular e hemorragia intra-hepática, que pode ser reversível^(41,42), ruptura da cápsula de Glisson, sangramento intra-abdominal agudo e morte materna. O maior risco de complicação hepática significativa ocorre quando a pré-eclâmpsia é associada à síndrome de HELLP ou a alterações da coagulação. Aproximadamente 20% da mortalidade materna na pré-eclâmpsia é devida a complicações hepáticas⁽⁴³⁾.

Estudos *post-mortem* do fígado em necrópsia de mulheres falecidas de complicações de pré-eclâmpsia e eclâmpsia revelam edema, hematomas subcapsular e periportal, infartos e alterações gordurosas intracelulares⁽⁴⁴⁾.

Com relação ao rim, sua alteração fisiopatológica clássica na pré-eclâmpsia é a endoteliose glomerular, que, sob microscopia, exhibe moderada hipertrofia glomerular, porém sem proliferação, com diminuição no espaço capilar em razão do edema do endotélio glomerular. Estes tufo glomerulares parecem hipovascularizados e têm sido descritos como assangüíneos. Fibrose glomerular focal, similar à glomeruloesclerose segmentar focal, não é um achado incomum em peças de necrópsia, ou biópsias renais de mulheres pré-eclâmpicas, mas, por outro lado, o curso clínico em mulheres pré-

eclâmpticas é de resolução e não de progressão para doença renal⁽⁴⁵⁾.

A perfusão renal na pré-eclâmpsia é menor que na gestante normal, tendendo ao grau de perfusão observado nos estados não gravídicos, à medida que a doença se agrava.

Principalmente devido ao aumento da reabsorção tubular e diminuição do clearance renal⁽⁴⁶⁾, a excreção de ácido úrico é diminuída, resultando em nível plasmático mais alto que o normal na pré-eclâmpsia⁽⁴⁷⁾. Níveis de ácido úrico plasmático geralmente se correlacionam com a gravidade da doença⁽⁴⁸⁾, e suas altas taxas têm sido associadas a mau prognóstico fetal⁽⁴⁹⁾.

O nível médio de ácido úrico de gestação normal é 3,8 mg/dl, enquanto na pré-eclâmpsia ele sobe para 6,7mg/dl, com níveis atingindo 9,0 mg/dl em casos mais graves⁽⁵⁰⁾.

Em casos graves, onde estão presentes alterações hemodinâmicas assomadas a risco de hemorragia no parto, a pré-eclâmptica pode desenvolver franco quadro de necrose tubular aguda, e, se a gravidez se complica com descolamento placentário, necrose cortical pode se instalar irreversivelmente⁽⁵¹⁾.

O achado mais comum da doença no cérebro é o edema, que é provavelmente devido à disfunção auto-regulatória vascular⁽⁵²⁾.

Achados *post-mortem* em mulheres com eclâmpsia; algumas com hipertensão crônica de base incluem hemorragia cerebral, petéquia, necrose fibrinóide e lesão vascular, além de microinfartos⁽⁵³⁾. Em uma série de espécimes de autópsia de mulheres vítimas fatais de complicações de eclâmpsia, observou-se que 35% de 110 mulheres estudadas tiveram hemorragia cerebral suficientemente grave para causar morte⁽⁵⁴⁾. Distúrbios

visuais, incluindo cegueira completa, podem decorrer de descolamento de retina ou lesões do lobo occipital e são, na maioria das vezes, reversíveis⁽⁵⁵⁾.

Com respeito aos distúrbios da coagulação, várias anormalidades podem ocorrer na pré-eclâmpsia, incluindo alterações plaquetárias na cascata de coagulação e nos sistemas fibrinolíticos. Sua fisiopatologia em comum é provavelmente ativação endotelial vascular. Estudos sobre a função plaquetária na pré-eclâmpsia sugerem ativação aumentada, diminuição em sua contagem e menor tempo de vida^(56,57).

Trombocitopenia geralmente definida como uma contagem plaquetária abaixo de 100.000 / mm³ ocorre em aproximadamente 15% das mulheres com pré-eclâmpsia não associada ao diagnóstico de síndrome de HELLP e em todas as pré-eclâmpticas nas quais a síndrome de HELLP se instala⁽⁵⁸⁾.

O aumento de tromboxano A₂, que se caracteriza por um indicador de ativação plaquetária⁽⁵⁹⁾, bem como taxa aumentada de tromboxano A₂ comparada às prostaciclina, são encontrados em gestantes com pré-eclâmpsia, quando confrontadas com gestações normais nas quais a prostaciclina predomina⁽⁶⁰⁾. Níveis mais altos de tromboxano em pré-eclâmpticas são, em parte, responsáveis por vasoespasmo e vaso-constricção nessa desordem.

Alguns pesquisadores têm considerado a pré-eclâmpsia como um estado crônico de coagulação intravascular disseminada (CIVD), desde que complexos trombina-antitrombina III e produtos de degradação de fibrina estejam elevados, e plaquetas e antitrombina III estejam diminuídos nas pré-eclâmpticas⁽⁶¹⁾.

Nos casos que evoluem para descolamento prematuro de placenta, é

possível a instalação de franco quadro de CIVD, agravando drasticamente seu prognóstico.

Pré-eclâmpsia, portanto, apresenta os mecanismos básicos que desencadeiam o vaso-espasmo, que ainda são pouco esclarecidos.

Sua gama de evolução fisiopatológica pode variar de alterações pouco representativas e assintomáticas, até graves quadros clínicos, podendo culminar com eclâmpsia, lesões neurológicas graves e morte materna, fetal ou de ambos: mãe e filho. Até o presente momento, o parto continua sendo o único tratamento que garante cura definitiva da entidade⁽³⁰⁾.

3.1.3 Epidemiologia

Pré-eclâmpsia e eclâmpsia lideram ainda as causas de morte materna em anos mais recentes. Nos países mais desenvolvidos, a pré-eclâmpsia complica 4,5 a 11,2% das gestações⁽⁴²⁾. No Brasil, a incidência de pré-eclâmpsia é mais freqüente nos extremos da idade reprodutiva, ocorrendo principalmente nas gestantes adolescentes ou nos casos de gestações tardias, em primíparas idosas⁽⁴³⁾, ocorrendo em cerca de 10,0 % de todas as gestações.

Constitui fator de risco importante para pré-eclâmpsia, a primiparidade^(62,63), pois a incidência em múltiparas tem-se evidenciado ser menor que em primíparas. Entretanto, se a múltipara tem um parceiro diferente, a incidência de eclâmpsia nessas pacientes passa a ser alta também. Isso vem corroborar com a hipótese de que exposições repetidas a antígenos específicos do mesmo parceiro reduziram o risco de pré-eclâmpsia^(64,65).

Posteriormente, Skjaerven e col. apresentaram dados apoiando a idéia

de que os efeitos protetores contra pré-eclâmpsia, de uma gestação prévia com o mesmo parceiro, estava sendo, em tese, confundida com o intervalo de tempo entre os partos. Com isso, ele propõe que o risco de pré-eclâmpsia em gestações subseqüentes estaria relacionado com o tempo decorrido desde a gestação prévia, e não pela mudança de parceiros. Conseqüentemente, quando o intervalo entre os partos é maior que 10 anos, o risco de múltiparas desenvolverem a doença seria semelhante ao das primíparas⁽⁶⁶⁾.

Dados epidemiológicos sugerem que um curto período de coabitação do casal antes da concepção está associado ao risco aumentado de pré-eclâmpsia. Tais dados fortalecem a hipótese de que a pré-eclâmpsia é um fenômeno imunológico da primiparidade, e que mulheres com coabitação mais duradoura antes de engravidarem, seriam mais expostas aos antígenos paternos e, presumivelmente, se tornariam mais tolerantes⁽⁶⁵⁾.

3.1.4 Tratamento

Apesar da melhoria dos cuidados de pré-natal, pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia continuam ainda a ocorrer, e, embora o entendimento de sua fisiopatologia tenha se acentuado, o tratamento não mudou significativamente nos últimos 50 anos⁽³⁾.

O tratamento definitivo da pré-eclâmpsia é a extração da placenta, o órgão desencadeador, que inevitavelmente exige o nascimento do feto⁽³⁰⁾.

Pré-eclâmpsia grave diagnosticada na 38ª semana, ou após, caracteriza indicação de parto.

Os cuidados com a gestante abaixo da 38ª semana envolvem repouso no leito, vigilância materna para detecção de progressão da doença e

vigilância fetal para assegurar bem-estar fetal. O parto deve ser criteriosamente adiado até que a gestação atinja o termo, ou, pelo menos, que seja diagnosticada maturidade pulmonar fetal avaliada por amniocentese, ou que ocorra o desencadeamento de pré-eclâmpsia grave, ou ainda se outras complicações ocorrerem, para que a avaliação risco-benefício possibilite a indicação da interrupção.

O crescimento fetal deve ser acompanhado por ultrassonografia intermitente. Dopplervelocimetria pode auxiliar no manejo a cada 3 a 4 semanas, se houver suspeita ou diagnóstico de retardo de crescimento intra-uterino.

Uma vez que a pré-eclâmpsia seja grave, a hospitalização torna-se altamente recomendada. Na maioria desses casos, o tratamento é o parto.

Quando pré-eclâmpsia grave ocorre em gestante com feto pré-termo, menos de 32 semanas de gestação, cuidadosa tentativa de conduta conservadora pode ser considerada^(67,68). Isto pode ser feito somente em centros de cuidado terciário, por especialistas treinados no manejo desta doença. Eclâmpsia direciona o tratamento para interrupção da gravidez, independentemente da idade gestacional.

A administração de dexametasona antes do parto tem sido recomendada para as gestantes com trombocitopenia isolada ou que demonstrem franco espectro de síndrome de HELLP. O objetivo desta terapia é de acelerar a maturidade pulmonar fetal⁽⁶⁹⁾, aumentar a contagem plaquetária materna, bem como melhorar a função hepática e o débito urinário⁽⁷⁰⁾. Há relatos também de que a dexametasona ajuda a reverter a síndrome de HELLP pós-parto mais rapidamente⁽⁷¹⁾.

Os objetivos do manejo intraparto de uma paciente pré-eclâmptica ou eclâmptica são os de evitar convulsões, estabilizar a pressão sanguínea e promover o parto.

Durante o trabalho de parto em pacientes com pré-eclâmpsia, recomenda-se infusão venosa de sulfato de magnésio para a profilaxia e tratamento das convulsões. Vários protocolos para o tratamento têm sido usados. Dentre os mais utilizados, citamos como exemplo, o esquema de Zuspan, que consta da administração de 4 a 6g de sulfato de magnésio entre 15 a 20 minutos, seguido de infusão contínua a 2 g/h, tendo sempre na lembrança que o magnésio é excretado na urina, e os níveis são muito dependentes do débito urinário.

Níveis séricos ideais de magnésio variam de 4 a 6 mEq/l (4,8 a 9,6mg/dl). A dose pode ser tateada clinicamente, mantendo-se os reflexos tendinosos profundos minimamente reativos.

Em mulheres com insuficiência renal ou nefropatia grave, deve-se ajustar a dose de $MgSO_4$ com muito cuidado. Nesses casos, a fenitoína pode representar o melhor agente para prevenir crises convulsivas⁽³⁾.

No puerpério, sulfato de magnésio é, na maioria das vezes, continuado por mais 24h para prevenir episódios mais tardios de eclâmpsia. Adequada diurese pós-parto anuncia reversão das anormalidades fisiopatológicas nessa doença, e tem sido usada como marco final pós-parto para a descontinuidade da profilaxia das convulsões, com sulfato de magnésio⁽⁷²⁾.

Notavelmente, nos Estados Unidos, sulfato de magnésio para a profilaxia das crises, é usado com bastante freqüência, dependendo da gravidade da pré-eclâmpsia e na eclâmpsia.

Sulfato de magnésio constitui droga que vem sendo usada por mais de 60 anos^(73,74) e sua eficácia como um meio de prevenir crises já está bastante consolidada por trabalhos controlados e randomizados há algum tempo^(75,69).

Em mulheres pré-eclâmpicas e eclâmpicas, a pressão sangüínea deveria ser cuidadosamente avaliada e tratamento anti-hipertensivo iniciado, se os níveis sistólicos estão persistentemente acima de 160mmHg, ou diastólicos acima de 110mmHg. Níveis tensionais persistentemente elevados a esses valores ou acima, geralmente terminam em interrupção da gestação.

Em geral o uso regular e contínuo de anti-hipertensivo como metildopa, em gestantes com pré-eclâmpsia, para manter pressão em níveis normais, leva a uma falsa idéia de que, se os níveis tensionais em mulheres pré-eclâmpicas forem tratados, as ameaças e complicações perinatais diminuem^(76,77). Anti-hipertensivos para o tratamento da pré-eclâmpsia devem, não obstante, ser usados em acometimentos agudos, próximos à hora do parto.

Hipertensão em mulher sem asma ou falência cardíaca, pode ser tratada alternativamente com Labetolol em *bolus* intravenoso de 20 a 40 mg. Nifedipina de curta duração, bloqueador de canal de cálcio, Pindolol têm sido usados também. Por causa de risco aumentado de bloqueio neuromuscular em mulheres em uso paralelo de magnésio⁽⁷⁸⁾, sua prescrição é desencorajada⁽⁷⁹⁾.

O mais comum fármaco venoso usado para o controle da hipertensão na pré-eclâmpsia e eclâmpsia é a hidralazina. A forma de eleição é a via venosa a cada 15 a 20 minutos. Uma dose inicial de 5 mg, que pode ser aumentada para 10mg, é mais freqüentemente suficiente para baixar a pressão arterial. Se dose de 20mg venosa não for satisfatória para controlar os

níveis pressóricos, outra droga deve ser considerada⁽⁸⁰⁾. Hidralazina é continuada através do trabalho de parto, se necessário. Deve-se tomar cuidado para não baixar a pressão sanguínea agudamente a valores 20 a 30% abaixo dos iniciais, já que a perfusão subótima do útero e da placenta pode resultar em sofrimento fetal, manifesto por bradicardia ou desacelerações fetais.

Com relação à via de parto, a via baixa é mais segura que cesariana em mulheres com pré-eclâmpsia e eclâmpsia, embora cesariana não possa nunca ser descartada, a menos que haja outras considerações obstétricas que a contra-indique. Agentes para o amadurecimento cervical tais como misoprostol, um análogo sintético da prostaglandina, têm sido usados com sucesso. Se o parto vaginal não é iminente em 24h em mulheres com pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia, a possibilidade de cesariana deve ser considerada.

A analgesia de parto normal e a anestesia para cesariana preferidas nessas pacientes têm mudado ao longo dos anos. Enquanto no passado, muitas autoridades no assunto recomendavam anestesia geral para cesariana nos casos de pré-eclâmpsia grave, o bloqueio regional como peridural tem sido usado com sucesso, e é preferido hoje^(80,81). Os riscos de hipotensão motivados por vaso-dilatação periférica induzida pelos anestésicos usados nos bloqueios peridurais devem ser minimizados nas pré-eclâmplicas. A expansão de volume sanguíneo com a finalidade de prevenir hipotensão deve ser criteriosamente manuseada para evitar edema agudo de pulmão, lembrando que estas pacientes apresentam prévia contração de volume intravascular causada pela vaso-constricção e aumentada permeabilidade vascular periférica⁽⁸¹⁾.

3.2 - Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono

3.2.1 Definição

A Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) é caracterizada por episódios de obstrução faríngea completa ou parcial durante o sono. Recebe o nome de síndrome da apnéia-hipopnéia (SAH), quando essa apnéia e hipopnéia são combinadas com sintomas da sonolência diurna excessiva⁽⁸²⁾.

Considera-se apnéia a interrupção do fluxo aéreo por um mínimo de 10 segundos, sendo freqüentemente associada à fragmentação do sono (despertares encefalográficos) e à queda da saturação de oxigênio entre 2 a 4%⁽⁸²⁾.

Hipopnéia pode ser caracterizada por redução do fluxo aéreo de 30 a 50%, por um tempo mínimo de 10 segundos⁽⁸²⁾.

Síndrome da apnéia-hipopnéia é definida na medida em que existe sonolência diurna excessiva e índice de apnéia-hipopnéia (IAH) de pelo menos cinco episódios por hora de sono⁽⁸²⁾.

A síndrome de resistência aumentada das vias aéreas superiores (RAVAS) é um distúrbio respiratório do sono, no qual há aumentado esforço ventilatório durante os períodos de maior resistência das vias aéreas superiores (VAS), porém na ausência de apnéias ou hipopnéias. Esses pacientes também apresentam sonolência diurna excessiva, porém sem queda na saturação de oxigênio durante o sono.

3.2.2 Epidemiologia

Estudos epidemiológicos estimam que 2 a 5% da população preenchem os critérios diagnósticos mínimos para SAOS^(83,84). Trabalhos realizados por Young e Ohayon, que estimaram que 2% das mulheres e 4% dos homens

entre 30 e 60 anos eram afetados pela SAOS^(85,86).

Acredita-se que a aumentada prevalência de hipertensão e obesidade nos pacientes portadores de SAOS, provavelmente aumente as taxas de mortalidade nesses grupos. Estudos mostram que taxas de mortalidade nos diversos grupos de portadores de SAOS⁽⁸⁷⁾ podem ser diferentes, dependendo da idade dos pacientes estudados, sendo mais alta em homens de meia-idade e mulheres idosas⁽⁸⁸⁾.

3.2.3 Etiologia e Fisiopatologia

Com relação à fisiopatologia, SAOS é caracterizada por estreitamento em um ou mais lugares das VAS. O ronco provém de vibração dos tecidos moles das vias aéreas quando da passagem do ar, e geralmente é o sinal mais precoce do início da doença. A obesidade pode exacerbar, em parte, o estreitamento dessas vias, em função de adiposidade aumentada no pescoço.

A manutenção das VAS abertas se dá por ação de músculos como o genioglosso, que são músculos inspiratórios envolvidos no processo. Esse mecanismo, entretanto, pode se tornar insuficiente durante o sono. Em pacientes com estreitamento das VAS, a faringe pode entrar em colapso, resultando em hipopnéia ou apnéia. Tais apnéias e hipopnéias podem causar alterações de pressão arterial e, com o tempo, levam a dano e hipertrofia do músculo faríngeo, vindo a comprometer ainda mais as vias aéreas⁽⁸⁹⁾. O resultado é um círculo vicioso de agravamento da SAOS.

Na presença de apnéias e hipopnéias, há aumento do esforço inspiratório, refletido por pressões inspiratórias negativas crescentes, sendo supostamente a causa de despertares subseqüentes e sono fragmentado como conseqüência. É importante observar que esforço inspiratório aumentado pode ocorrer durante períodos de resistência aumentada das VAS.

Na SAOS, a resistência aumentada das vias aéreas leva a progressivo aumento do esforço inspiratório e a conseqüentes despertares e fragmentações do sono⁽⁹⁰⁾. Nesses casos, os sintomas noturnos de SAOS são bem característicos, sendo os mais comuns os roncos e respiração ofegante durante o sono, além das apnéias testemunhadas pelos parceiros de leito⁽⁹¹⁾. Ronco, sufocação, dispnéia, agitação, nictúria, sudorese e refluxo gástro-esofágico também podem ser observados. Já os diurnos, resumem-se geralmente em sintomas inespecíficos de sono mal dormido, independente de sua causa, como fadiga física e mental, cefaléia matinal, falta de atenção, dificuldade de concentração, sonolência diurna excessiva, diminuição da libido e impotência, depressão, diminuição da destreza e mudanças na personalidade, dentre outros⁽⁹¹⁾.

Com relação ao exame clínico frente a um caso suspeito de SAOS, faz-se necessária boa anamnese e exame físico completo, dando-se atenção especial à avaliação dos hábitos corporais e às VAS, bem como à obesidade e à circunferência do pescoço. Medidas de peso e o cálculo de índice de massa corpórea (IMC: Quetelet = peso em Kg / altura² em m) devem ser avaliados em cada paciente⁽⁹²⁾.

O propósito do exame das VAS é de identificar estruturas ou anormalidades que potencialmente estreitam as vias aéreas, aumentando a resistência durante o sono. O paciente deve preferencialmente ser examinado

sentado e deitado, porque a posição de decúbito pode fornecer maior reflexão da anatomia durante o sono e, freqüentemente, agravar o ronco e a síndrome.

Presença de retrognatia, mordida aberta, dismorfismo craniofacial, crescimento da mandíbula, mal oclusão dentária e deslocamento da articulação têmporo-mandibular também podem contribuir para pré-disposição de colapso das vias aéreas. Trofismo e tonicidade do palato mole, língua, úvula, bem como eventual presença de edema de partes moles, incluindo das tonsilas, constituem-se elementos de observação importantes nesses pacientes.

O nariz deve ser também cuidadosamente examinado. Desvios de septo, evidência de trauma ou qualquer anormalidade que possa levar à obstrução nasal, (embora a obstrução nasal sozinha raramente seja causa única de SAOS), podem contribuir para a resistência aumentada das vias aéreas, agravando uma possível SAOS existente.

Alguns fatores de risco podem direcionar o médico à suspeita clínica de SAOS, dentre eles antecedentes familiares, sexo masculino, sendo que o risco em mulheres aumenta significativamente com o avançar da idade, (idade acima de 65 anos), com obesidade centrípeta e estado pós-menopausal (93,94). Lembrar que obesidade é definida por índice de massa corpórea (IMC) de mais de 30 Kg/m² (OMS), e está presente em 60 a 90% dos pacientes com SAOS⁽⁹⁵⁾.

São ainda citados como fatores de risco em potencial, a etnia afro-americana, americanos de origem hispânica e pacientes provenientes das ilhas do Pacífico, além de doenças como síndrome de Marfan, síndrome de Down, e de Pierre-Robin. Dentre outros fatores agravantes da SAOS, descritos na literatura, citamos a ingestão de álcool e uso de miorreaxantes,

(que reduzem a atividade do genioglosso, predispondo ao colapso das VAS), uso de tabaco, de sedativos, privação do sono, posição supina ao dormir, além de alergia respiratória e congestão nasal⁽⁹⁶⁾. A hipertensão arterial também tem sido fortemente sugerida como fator agravante. Mais de 40% de pacientes com SAOS têm HAS diurna, enquanto que cerca de 30% de homens de meia-idade com hipertensão primária supostamente possuem apnéia do sono não diagnosticada. Muitos pacientes, ao se tratarem para a SAOS, reduzem os níveis de PAS diurna⁽⁹⁷⁾.

Em pacientes com hipertensão pulmonar, é prudente eliminar todas as causas de hipoxemia, incluindo as causas noturnas. Muitos estudos têm concluído ser pouco provável que a apnéia do sono exclusiva possa levar à hipertensão pulmonar, sugerindo ser geralmente necessária à existência de hipóxia diurna, mais comumente devida a uma doença pulmonar de base⁽⁹⁸⁾. Atualmente, estudos têm apontado que apnéia do sono pode causar hipertensão pulmonar leve, porém não suficiente para levar a insuficiência cardíaca direita⁽⁹⁹⁾. Em consequência desses achados, a decisão de se realizar polissonografia em pacientes com hipertensão e *cor pulmonale* pode ser baseada na presença de outros sintomas característicos de SAOS.

Há ainda evidências a favor da associação entre SAOS e doença cardíaca isquêmica⁽¹⁰⁰⁾. Isso pode perfeitamente representar relação de causa e efeito. Portanto, vale a pena investigar a possível presença de SAOS em paciente cujos sintomas cardíacos são noturnos ou de difícil controle. Hipóxia noturna e aumento da atividade do sistema nervoso autônomo durante apnéia podem predispor pacientes susceptíveis à isquemia e à hipertensão.

Com relação às arritmias, estudos mostram existir prevalência aumentada dessas alterações entre pacientes com SAOS⁽¹⁰¹⁾, incluindo arritmias ventricular e supra-ventricular. A mais comum arritmia vista durante os episódios de apnéia é a bradicardia, seguida de taquicardia, após o término da obstrução⁽¹⁰²⁾. Várias outras arritmias são relatadas como podendo aparecer durante a fase obstrutiva do sono; não obstante, o tratamento da SAOS concomitante pode diminuir a propensão às arritmias.

São também relacionadas com a SAOS, as desordens neurológicas como doença cérebro-vascular. Estudos mostram incidência aumentada de acidente vascular cerebral (AVC) nesses grupos de pacientes com SAOS, sendo difícil estabelecer se SAOS levou ao AVC, ou vice-versa. Um AVC que comprometa a função do nervo hipoglosso afetaria a função do músculo genioglosso, podendo predispor à SAOS. Dessa forma, tais pacientes podem não tolerar tratamento para SAOS.

Outra doença que sabidamente predispõe os pacientes a SAOS é a doença de Parkinson. De fato, qualquer miopatia ou neuropatia que afete a função do músculo genioglosso, ou cause disfagia, pode predispor a SAOS⁽¹⁰³⁾.

Na abordagem clínica desses pacientes, hipotireoidismo também deve ser afastado, pois tal alteração pode semelhantemente predispor à SAOS. Os prováveis mecanismos envolvidos são macroglossia, miopatia das VAS e anormalidades no controle ventilatório. Por isso, pacientes com hipotireoidismo devem ser questionados sobre ronco e sonolência diurna excessiva. No momento em que SAOS for diagnosticada, tratamento hormonal específico, (hormônio tireoideano) deve ser introduzido simultaneamente, especialmente se o paciente tiver doença cardíaca isquêmica⁽¹⁰⁴⁾.

Outras entidades como anemia falciforme, mononucleose infecciosa, leucemias, linfomas ou doenças malignas e benignas que cursam com tumoração em região cervical, podem predispor à SAOS, cuja abordagem pode ser encontrada em trabalhos relacionados às suas diversas especialidades⁽¹⁰⁵⁾. Acromegalia também envolve predisposição à SAOS, pela sua direta correlação com macroglossia e aumento das partes moles das VAS⁽¹⁰⁶⁾.

O diagnóstico da SAOS é confirmado através da polissonografia. Suas indicações foram publicadas em 1997 pelo Comitê de Padronização de Protocolos da Associação Americana de Distúrbios do Sono⁽¹⁰⁷⁾. Técnicas de aferição e definição da síndrome em questão foram publicadas pela *American Academy of Sleep Medicine*⁽⁸²⁾. Polissonografia de noite inteira é, portanto, rotineiramente indicada para a maioria dos pacientes suspeitos de ter distúrbio respiratório do sono.

Concluindo, observa-se que o estudo dos sinais e sintomas obtidos através da gravação de toda a noite de sono é necessário para o adequado diagnóstico da SOAS, e à medida que mais médicos tornam-se familiarizados com sua apresentação clínica, maior número de pacientes com essa desordem irá aparecer. Isto levará a um tratamento adequado e ao decréscimo nas taxas de morbidade e mortalidade associadas à SAOS⁽¹⁰⁵⁾.

3.2.4 Tratamento

Com relação ao tratamento, infelizmente não podemos afirmar que grandes avanços têm sido feitos nessa área, além do uso de pressão positiva contínua (CPAP) nas VAS. O atual conhecimento da enfermidade e de sua fisiopatologia permanece incompleto, mas a base de conhecimento está se expandindo para os aspectos neuronal e de biologia molecular dos elementos que controlam a função das vias aéreas superiores durante o sono.

Sabe-se, entretanto, que uma vez que o paradigma dos mecanismos normais tenha sido revelado, as informações referentes à patogênese da SAOS serão desvendadas. De posse desse conhecimento, intervenções farmacológicas especificamente direcionadas não demorarão a aparecer. Enquanto isso, clínicos podem satisfatoriamente assumir que, basicamente, todos os pacientes podem ser efetivamente tratados com pelo menos uma das modalidades disponíveis⁽¹⁰⁸⁾.

Embora CPAP nasal seja o tratamento mais efetivo e consagrado para a SAOS, atenção aos fatores clínicos permanece compensadora. Isto é particularmente verdadeiro com respeito aos vários elementos que podem representar como fatores predisponentes para as disfunções das VAS durante o sono, porque a correção de várias dessas condições pode eliminar a necessidade para intervenções mais agressivas em relação à SAOS.

A redução dos fatores de risco ou agravantes das disfunções das VAS deve ser prontamente recomendada, como restrição ao uso de sedativos do SNC, redução da obesidade, abolição do fumo e uso de álcool, dentre outros.

3.3 – Relação: Distúrbios Respiratórios do Sono e Hipertensão na Gestação

A SAOS associa-se a condições que contribuem para mortalidade em adultos, como doenças cardíacas e cerebrovasculares. Além disso, várias morbidades neurocomportamentais de potencial importância econômica em saúde pública, são ligadas à SAOS, incluindo sonolência diurna excessiva e prejuízo da função cognitiva, que podem, em consequência, diminuir o potencial laborativo e até mesmo contribuir para acidentes automobilísticos e de trabalho⁽¹⁰⁹⁾.

Embora discussão detalhada da fisiopatologia da SAOS esteja fora do escopo desta dissertação, parece claro que o colapso das vias aéreas superiores, na maioria das vezes, resulta da combinação de fatores anatômicos que predisõem as vias aéreas a se colabarem durante a inspiração, associado à compensação neuromuscular, que é insuficiente para manter a permeabilidade das vias aéreas durante o sono.

Os dados atualmente disponíveis, são pouco amadurecidos com relação ao potencial impacto que a SAOS sobre os resultados de gestações. Os trabalhos mostram possível associação de pré-eclâmpsia com crescimento intra-uterino retardado (CIUR), dentre outros.

Em estudos realizados por Edwards, em 2000, sobre distúrbios obstrutivos do sono em gestantes, a eliminação da limitação do fluxo aéreo com CPAP nasal, foi associada a decréscimo na pressão arterial noturna⁽¹¹⁰⁾. Infelizmente, não houve comparação com gestantes sem pré-eclâmpsia como grupo controle, e não se definiu, em consequência, se este padrão de limitação ao fluxo aéreo é associado com pré-eclâmpsia, ou é simplesmente o padrão respiratório normal na gestação tardia.

Há, até então, relativamente poucos dados epidemiológicos, segundo Edwards, a respeito da associação de SAOS com pré-eclâmpsia e suas implicações nas gestações.

Com relação à prevalência da SAOS, Young e col, em 2001 enfatizam sua freqüente subnotificação, citando que 5% dos adultos em países orientais têm SAOS não diagnosticada, ficando conseqüentemente fora do registro estatístico e de tratamento⁽¹¹¹⁾.

Os primeiros autores a reportarem SAOS na gravidez foram Joel-Cohen e Schoenfeld em 1978, tendo descrito três casos de anormalidade na freqüência cardíaca fetal, entretanto não confirmadas por polissonografia associada a episódios de apnéia⁽¹¹²⁾, cabendo a Roush o primeiro trabalho publicado sobre SAOS na gravidez confirmada por polissonografia. Neste trabalho, pré-eclâmpsia foi documentada em quatro casos e todos apresentaram baixo peso fetal⁽¹¹³⁾.

Lewis, em 1998, dez anos mais tarde, publicou outro trabalho descrevendo um caso de apnéia obstrutiva do sono diagnosticada na 29ª semana de gestação, com grave complicação respiratória manifestada por falência cardíaca direita, hipertensão pulmonar, além de HAS decorrente da doença obstrutiva respiratória, acompanhada e tratada com CPAP nasal, durante o sono. Os resultados foram favoráveis tanto para a mãe quanto para o feto, tendo a paciente respondido bem ao CPAP, com diurese maciça e bom resultado obstétrico⁽¹¹⁴⁾.

Ainda neste trabalho, cita o autor estar bem documentado que a apnéia do sono pode levar a falência cardíaca e hipertensão pulmonar. Propõe como suposta fisiopatologia desse processo, a vasoconstrição pulmonar devido a

hipóxia e hipercapnia, e chama a atenção para o fato de que os estados de hipervolemia e débito cardíaco aumentados, fisiológicos da gestação, exacerbam esta doença. Relata ainda que o uso do CPAP nasal em gestantes tem sido muito pouco pesquisado e conclui que CPAP nasal parece beneficiar a SAOS durante a gravidez, além de melhorar seu resultado tanto materno como fetal. O autor descreve ainda que este trabalho representa o primeiro caso descrito na literatura de apnéia obstrutiva do sono que leva à hipertensão pulmonar na gestação⁽¹¹⁴⁾.

Kowall e col, em 1989, mencionaram um caso grave de apnéia obstrutiva do sono em primigesta de 27 anos, no 6º mês de gestação, que desenvolveu roncos e sonolência diurna excessiva⁽¹¹⁵⁾. A polissonografia na 36ª semana revelou um caso grave de SAOS, tendo a paciente sido tratada com sucesso durante a gravidez com CPAP nasal, embora tenha continuado a sofrer de apnéia obstrutiva após o parto. O trabalho conclui que a apnéia do sono pode ser precipitada ou exacerbada durante a gestação e que o efeito a longo prazo sobre o feto, dos eventos apnéicos durante a gestação é desconhecido, embora possa acarretar CIUR⁽¹¹⁵⁾.

O autor relata que mudanças anatômicas e hormonais têm sido sugeridas para explicar estas alterações de crescimento intra-uterino, e que a história natural da SAOS na gestação permanece pouco esclarecida. Faz referência também a um pequeno estudo sobre respiração durante o sono em gestantes no terceiro trimestre, que mostrou redução na frequência das apnéias centrais, mas que nenhuma das mulheres estudadas exibiram SAOS durante ou após a gravidez, acrescentando que o distúrbio obstrutivo do sono nas gestantes teria até então sido relatado em apenas pequeno número de casos.

Observa ainda Kowall, que mulheres pré-menopausadas raramente desenvolvem apnéia obstrutiva do sono grave, presumivelmente por causa do efeito protetor dos estrogênios ou pela relativa redução dos hormônios sexuais masculinos, alegando ser a progesterona um potente estimulante ventilatório, e citando seu uso com sucesso para tratar síndromes de hipoventilação, porém sem sucesso para tratar SAOS⁽¹⁰⁸⁾. Faz menção ao fato de que a hiperventilação referida na pré-eclâmpsia, esteja ligada a seus altos níveis na gestação.

Os autores citam ainda que a história natural da SAOS na gestação ainda não foi satisfatoriamente estudada, mas que o caso por ele acompanhado, sugere que a apnéia do sono pode ser tanto precipitada quanto exacerbada durante a gravidez, propondo que as mudanças fisiológicas da gravidez podem gerar condições favoráveis ao desenvolvimento da SAOS em mulheres de risco.

Relata, finalmente, que a gestação normal pode causar congestão e edema nos tecidos, o que é exacerbado pela pré-eclâmpsia. Além disso, que o ganho de peso é o mais importante fator em todos os pacientes portadores de apnéia obstrutiva, sendo possivelmente mais valorizável durante a gestação, em função da já existente redução da expansibilidade pulmonar e da menor reserva de oxigênio, causando, por isso, hipoxemia mais grave⁽¹¹⁶⁾.

Young e col, em 1997, publicaram trabalho relatando que observações clínicas têm associado desordens obstrutivas do sono com HAS, mas que evidências para uma associação exclusiva ainda não haviam sido documentadas. O objetivo de seu trabalho foi testar a hipótese de que os distúrbios respiratórios do sono estão relacionados à HAS independentemente de outros fatores de confundimento. O autor quis investigar prospectivamente

a morbidade cardiovascular causada por distúrbios respiratórios do sono⁽¹¹⁷⁾. Trata-se de um estudo longitudinal da história natural dos distúrbios respiratórios do sono, que incluiu 1060 empregados (masculinos e femininos) de uma empresa, com idade compreendida entre 30 e 60 anos, que se submeteram ao protocolo como parte do estudo de Coorte de Wisconsin, nos Estados Unidos. Foi utilizada polissonografia para determinar o “status” respiratório quantificado pelo número de apnéia e hipopnéias por hora de sono. Houve também registro da pressão arterial juntamente com a polissonografia. Young observou aumento da pressão arterial linearmente com aumento do índice de apnéia e hipopnéia (IAH).

A conclusão foi de que há relação tipo causa e efeito entre distúrbios do sono e pressão arterial, independentemente de fatores de confundimento conhecidos. Se causal, a alta prevalência de distúrbios do sono poderia contribuir para a hipertensão em um considerável número de adultos nos Estados Unidos.

Este trabalho, embora não trate especificamente do estudo dos distúrbios do sono em gestantes, quantifica explicitamente a associação entre distúrbio respiratório do sono e HAS, apontando possíveis fatores causais envolvidos nessa relação.

Young observa então que os repetidos episódios de apnéia e hipopnéia em pacientes com SAOS, causam elevações da pressão arterial durante o sono e que tem sido ainda sugerido, que esses episódios resultam também em hipertensão diurna⁽¹¹⁸⁾. Além disso, a prevalência dos distúrbios respiratórios do sono, variando de leve a grave não tratados, é alto tanto no homem como na mulher, acometendo 2 a 4% da população geral⁽⁸⁵⁾.

A quantificação do papel dessa entidade no desenvolvimento da HAS

torna-se particularmente importante⁽⁸⁵⁾. Mesmo que o distúrbio respiratório do sono exerça um papel modesto na elevação da pressão arterial, colocaria um grande número de pessoas sob risco aumentado para morbidade e mortalidade cardiovascular⁽¹¹⁷⁾.

Um papel causal do distúrbio respiratório na HAS é sugerido pela forte plausibilidade biológica e certa evidência experimental. As conseqüências fisiológicas agudas da apnéia e hipopnéia incluindo hipoxemia, despertares do sono, e grande pressão negativa intratorácica, podem afetar a regulação da pressão através de ambos os mecanismos, neural e hormonal.

Embora o mecanismo causal não tenha sido estabelecido, há evidências de que pacientes com distúrbio respiratório do sono têm atividade simpática aumentada⁽¹¹⁹⁾, sensibilidade baro-receptora diminuída⁽¹²⁰⁾, acentuada responsividade vascular⁽¹²¹⁾, e metabolismo de água e sal alterado⁽¹²²⁾; fatores estes que podem contribuir para o desenvolvimento de HAS.

Alguns trabalhos têm mostrado decréscimo dos níveis de pressão arterial sistêmica (PAS) em pacientes com SAOS após tratamento bem sucedido por traqueostomia ou pelo tratamento mais tradicional e conservador, o CPAP nasal.

O autor cita que os percentuais amplamente publicados de que 50 a 90% dos pacientes com SAOS têm HAS, acrescentam suporte à hipótese, mas chama a atenção, não obstante, para trabalhos que vêm sendo veiculados apontando resultados inconsistentes de HAS antes dos ajustes adequados para obesidade, idade e outros possíveis fatores de confundimento, e que nenhum estudo de base populacional, com exceção de seu outro trabalho, onde usou monitorização ambulatorial da PAS em um subgrupo da população

(123), até hoje encontrou associação estatisticamente tão significativa entre distúrbio respiratório do sono e HAS^(124,125). Relata ainda que esta inconsistência de correlação tem levantado ceticismo com relação à significativa ligação entre SAOS e hipertensão, mas tem também focado atenção em limitações metodológicas destes estudos. Young observa finalmente que existe verdadeira, porém pequena associação independente entre distúrbios obstrutivos do sono e HAS.

Inversa e curiosamente, também tem sido relatada redução de apnéias e hipopnéias em pacientes com SAOS que estavam sob tratamento de HAS com inibidores de enzimas conversoras de angiotensina e com betabloqueadores⁽¹²⁶⁾.

Franklin e col em 2000, estudou a associação entre ronco auto-referido, em questionário, e complicações da gravidez, com sua repercussão sobre o feto⁽¹²⁷⁾. Seu propósito foi estudar a relação entre ronco, hipertensão induzida pela gravidez e CIUR. O estudo foi retrospectivo, transversal, tipo série de casos, com 502 mulheres com gestação única, onde o autor observou que durante a última semana de gestação, 23% das gestantes referiram roncos todas as noites e somente 4% referiram ronco antes de terem ficado grávidas. Desenvolveram HAS 14% das mulheres que roncavam, comparadas com 6% das que não roncaram.

Pré-eclâmpsia ocorreu em 10% das que roncavam, comparado com 4% das que não roncavam. CIUR e Índice de Apgar ≤ 7 foi mais comum em crianças nascidas de mães que roncavam habitualmente, ressaltando ocorrência de fetos pequenos para a idade gestacional (PIG) em 7,1% das crianças de mães que roncavam contra 2,6% das restantes.

Ronco habitual foi fator preditivo independente para HAS, com razão

de chance de 2,03 ($p < 0,05$) e CIUR de 3,45 ($p < 0,01$), para criteriosa análise de controle para peso, idade e fumo. O autor concluiu que ronco é comum em gravidez e pode ser sinal preditivo de hipertensão induzida pela gestação, como também pode indicar risco de retardo de crescimento do feto.

Franklin e Cols, com referência aos trabalhos de Gislason⁽¹²⁸⁾ e Bliwise⁽¹²⁹⁾, observam que ronco é sinal de aumento de resistência das VAS, sendo associado com HAS e doença arterial coronariana^(123,130). Com relação a apnéia, relata que a atividade vascular mediada pela ação simpática, e níveis noturnos de epinefrina são elevados nesses pacientes, sendo considerados a possível causa de HAS noturna induzida pela SAOS^(131,132).

Com referência aos fatores constritores das VAS que causam ronco e apnéia na gestante, acredita-se ainda que podem ser agravadas por congestão nasal e edema de faringe que ocorrem nessas gestantes⁽¹³³⁾. Cita que roncos freqüentemente aumentam durante a gravidez, mas que ainda não estaria bem esclarecida sua associação com distúrbios hipertensivos da gestação⁽¹³⁴⁾.

Ronco foi classificado como freqüente na gestação, já que 23% das gestantes roncavam freqüentemente e 25% roncavam ocasionalmente, tendo como resultados dessas gestações, incidência aumentada de nascimento de fetos FIG.

Franklin, baseado em estudo publicado por Charbonneau, relata também que a consequência da crescente resistência das VAS durante o sono pode afetar o feto, e reforça a relação entre apnéia do sono e CIUR⁽¹³⁵⁾. Refere ainda que a associação entre ronco e pré-eclâmpsia também representa achado singular com pouco estudo prévio.

Interessante achado de Franklin foi que todas as gestantes que roncavam habitualmente e desenvolveram pré-eclâmpsia, começaram a roncar antes que qualquer sinal de HAS ou proteinúria estivessem presentes, e que ronco habitual estava relacionado a apnéias do sono. Isto deu suporte à inferência de que obstrução das VAS pode contribuir para o desenvolvimento de HAS e pré-eclâmpsia.

Edema foi mais comum em pacientes que roncavam habitualmente, levando à hipótese, quando presente na faringe, de estreitar as VAS até um ponto crítico capaz de causar o ronco, atribuindo a ganho de peso e edema de faringe, as causas possíveis de ronco induzido pela gravidez. Congestão nasal devido a mudanças hormonais pode também contribuir para o ronco, já que 7% relataram ter iniciado a roncar no 3º trimestre⁽¹²⁷⁾.

Finalizando, conclui Franklin, que ronco é comum na gestação, sendo preditivo de HAS e indicando ainda um risco de CIUR. Acrescenta ainda, baseado nos estudos de Sullivan, que a aplicação do CPAP nasal como terapia para SAOS foi pela primeira vez descrita em 1981 e tem se tornado o tratamento padrão para esta entidade⁽¹³⁶⁾.

Edwards e col, em 2000, publicaram trabalho no qual eles propunham que CPAP nasal reduziria o aumento da PAS que ocorre durante o sono de paciente com pré-eclâmpsia⁽¹¹⁰⁾, mostrando tal proposição pela constatação de que os níveis pressóricos arteriais noturnos são achatados ou reversos na pré-eclâmpsia^(136,137), quando deveriam sofrer diminuição fisiológica, e levantou a hipótese de que o ronco, como obstrução parcial das VAS, contribui para aumento noturno dos níveis de PAS. Descreve que esta hipótese foi testada controlando-se a limitação ao fluxo aéreo no sono e ronco com CPAP nasal.

Nesse estudo, Edwards acompanhou onze mulheres com pré-eclâmpsia, submetendo-as a duas polissonografias (PSG) e monitorização da PAS. A arquitetura do sono foi semelhante nas duas noites de estudo. Limitação parcial ao fluxo aéreo ocorreu em todas as pacientes no estudo inicial. Com a instalação de CPAP nasal aplicado à pressão máxima de 6 ± 1 cm de água, houve eliminação da limitação do fluxo aéreo durante o sono na noite do tratamento, sendo que a PAS reduziu-se consideravelmente naquela noite, quando comparada à primeira sem tratamento: $146 \pm 6 / 92 \pm 4$, para $128 \pm 3 / 73 \pm 3$ respectivamente, com $p = (0,007) / (0,002)$.

Com esses resultados, Edwards conclui que obstrução parcial das VAS durante o sono em mulheres com pré-eclâmpsia associa-se com aumento na pressão arterial sistêmica, o que pode ser eliminado com o uso do CPAP nasal.

Edwards relata que a maioria dos tratamentos correntes para pré-eclâmpsia são restritos a redução da hipertensão arterial e antecipação do parto com a remoção da placenta, o que inicia a auto resolução da doença. Nos casos mais graves de hipertensão, aponta que grande parte de rotinas dá preferência a anti-hipertensivos centrais, como a clonidina, alfa agonistas de ação central, como a metildopa, dentre outros, e para as crises hipertensivas agudas, utiliza-se a hidralazina venosa como droga de escolha.

Partindo do princípio de que as pacientes pré-eclâmplicas não experimentam o habitual decréscimo de pressão arterial à noite, ou muitas vezes até apresentam elevação da mesma, Blyton desenvolveu a hipótese da possibilidade da existência de algumas entidades nosológicas, incluindo o ronco, que, ocorrendo durante o sono nessas gestantes, esteja contribuindo para a hipertensão arterial noturna. Além disso, sugere também que a

correção de perturbações ventilatórias do sono pode resultar em normalização da pressão arterial.

No projeto desenvolvido por Blyton, o tratamento com CPAP nasal motivou reversão das obstruções das VAS e resultou em ausência dos aumentos nos níveis pressóricos durante a noite. Os níveis pressóricos noturnos (média) foram marcadamente menores durante a noite de tratamento com CPAP nasal $129 \pm 4 / 73 \pm 3$ quando comparado com a das não tratadas $(149 \pm 6) / (93 \pm 5)$ sendo $p = 0,012 / 0,007$ respectivamente.

Na discussão, Edwards sugere que a disfunção das VAS se deve a edema e estreitamento das mesmas e acredita que esta discreta redução no fluxo aéreo nasal resulte em pequeno aumento na PaCO_2 . Além disso, infere que os efeitos cardiovasculares dessas alterações durante a pré-eclâmpsia, embora ainda pouco conhecidos, possam associar-se ao fenômeno da hiperreatividade vascular, característico da pré-eclâmpsia, resultando em contínuo e perigoso aumento na PAS durante o curso da noite. Propõe o controle da PAS com o uso do CPAP nasal noturno, e lembra, que dados conhecidos sobre a ação da hipercapnia em não gestantes, também leva a direta resposta hipertensiva induzida por discretos aumentos na PaCO_2 ⁽¹¹⁰⁾.

Ainda com relação às pacientes portadoras de pré-eclâmpsia estudadas por Edwards, foi documentado também redução nos níveis de ácido úrico após a utilização do CPAP nasal noturno, supondo poder ser simplesmente resultado da melhoria do controle da PAS com melhorado fluxo sangüíneo nos rins, ou seria independente de mudanças na pressão sangüínea e resultaria de melhor perfusão renal noturna após a reversão da maciça vasoconstrição periférica característica da pré-eclâmpsia.

Finalizando, Edwards relata não estar apto a tratar a causa de base da pré-eclâmpsia, que é ainda pouco esclarecida, mas que com a utilização do CPAP nasal noturno, consegue-se ganhar tempo “*in útero*” desses fetos já comprometidos, melhorando o controle da PAS materna e sugere que a possibilidade de seu uso rotineiro como tratamento nessa condição deve ser considerado.

Edwards e col, em 2000, publicaram trabalho cujo objetivo foi estudar a arquitetura de sono em pacientes com pré-eclâmpsia comparado com controle de gestantes normais⁽¹³⁷⁾. O estudo foi composto por 25 pacientes pré-eclâmplicas e 17 primigestas normais, sem história de doenças cardiovasculares ou distúrbios do sono.

Com exceção de uma, 24 pacientes do grupo das pré-eclâmplicas estavam usando clonidina, que é sabidamente poderoso supressor do sono de movimento rápido dos olhos ou sono REM^(138,139). As pacientes pré-eclâmplicas tiveram a arquitetura do sono marcadamente alterada, com percentagem bastante aumentada do sono de ondas lentas. Houve latência maior para o sono REM nos dois grupos, e menor tempo de sono REM (18 ou 1%) e (10 ou 2%) para controle e caso respectivamente, com $p < 0,001$ ⁽¹³⁷⁾

Como conclusão, o autor relata que enquanto a aumentada latência e diminuído tempo decorrido em sono REM são provavelmente devidos à clonidina, é pouco provável que ela seja também responsável pelo aumento do sono de ondas lentas, e que duas possíveis explicações para isso incluem edema cerebral e liberação de citocinas, que também são conhecidas por alterarem a arquitetura do sono⁽¹⁴⁰⁾.

Com relação à pressão arterial, Edwards e col. afirmam estar bem

estabelecido que os ritmos de PAS diurnos na pré-eclâmptica ficam marcadamente prejudicados com a perda de redução fisiológica de seus níveis à noite, ou mesmo por seu aumento além de seus níveis diurnos^(118,141).

Trabalho publicado por Santiago e col, em 2001, intitulado “Sono e distúrbios do sono na gravidez” ⁽¹⁴²⁾ tece comentários sobre as mudanças fisiológicas ocorridas no sono em decorrência da gravidez. Relatam que a gravidez induz a mudanças na mucosa respiratório através de mecanismos mecânicos e bioquímicos, como hiperemia, hipersecreção e edema, ocorrendo especialmente no terceiro trimestre, e relacionando-as com roncos e eventos obstrutivos das VAS.

Cita também, que grande parte da função das vias aéreas é preservada ⁽¹⁴³⁾, mas aumentada incidência de fechamentos das vias aéreas inferiores, resultando em volumes pulmonares maiores que a capacidade residual funcional, ocorrem durante o último mês de gravidez⁽¹⁴⁴⁾. Desta forma, a capacidade residual funcional diminui em função de redução no volume da reserva expiratória^(143,144). A capacidade residual funcional diminuída reduz reservas de oxigênio e provoca mudanças na pressão de oxigênio arterial, o que favorece a distúrbios respiratórios, tais como os que podem ocorrer durante o sono.

Outro fator que tanto protege como conduz a distúrbios respiratórios do sono é a hiperventilação que ocorre durante a gestação. O aumento da ventilação na gestação a termo é maior que o aumento na taxa metabólica basal, e é atribuída ao aumento fisiológico da progesterona circulante na gestação, que eleva a sensibilidade do centro respiratório ao CO₂^(145,146).

Essa hiperventilação reduz a PaCO₂ arterial a nível mínimo de cerca

de 30 mm Hg, sem alterar o pH sangüíneo⁽¹⁴⁷⁾. O estímulo ventilatório elevado protege contra oclusão das VAS aumentando a resposta do músculo dilatador da laringe a estímulos químicos centrais durante o sono^(148,149). Tem sido demonstrado também que a progesterona aumenta a atividade eletromiográfica do músculo genioglosso, responsável pela dilatação das VAS (150).

Entretanto, esse estímulo respiratório aumentado, pode induzir a distúrbio obstrutivo durante o sono por aumentar a pressão de sucção nas estruturas das VAS. Acresce que a sensibilidade aumentada do centro respiratório ao CO₂ que ocorre na gravidez, tem sido demonstrado também predispor a apnéia central do sono⁽¹⁵¹⁾. A PaCO₂ baixa, que pode resultar de aumento da resposta ventilatória e está presente na gravidez, também conduz a alteração respiratória porque ela retira a influência estabilizadora do centro quimiorreceptor durante o sono, tornando-o mais dependente da resposta dos quimiorreceptores periféricos de hipóxia⁽¹⁵²⁾.

Vistas juntas, essas mudanças fisiológicas podem predispor a gestante a irregularidade respiratória durante o sono. A tensão de oxigênio arterial materno diminui na posição supina próximo ao termo; mais de 25% das gestantes exibem uma PaO₂ menor que 90mm Hg⁽¹⁵³⁾. Desta forma, mesmo irregularidades respiratórias leves durante o sono podem ter conseqüências significantes para a oxigenação fetal.

Com relação à SAOS em gestantes, Santiago registra que gestantes podem experimentar distúrbios respiratórios do sono. Nesses casos, a hipóxia e a hipertensão que as acompanham, podem resultar em CIUR. Associação entre hipóxia materna e CIUR tem sido observada em mulheres moradoras em

grandes altitudes ou aquelas com doença pulmonar parenquimatosa⁽¹⁵⁴⁾. Além do mais, algumas pacientes com HAS, em especial pré-eclâmpsia, têm volemia menor que a esperada para gestação normal. Este fator também tem sido associado com CIUR⁽¹⁵⁴⁾.

Hipóxia e HAS, tanto aguda como crônica, são comumente associados com a SAOS. A causa relacionada entre estes fatores pode envolver, dentre outros, aumento do tono simpático⁽⁹⁷⁾. Entretanto, desde que o desenvolvimento da hipertensão durante a gravidez é sinal característico da pré-eclâmpsia, SAOS que se desenvolvem ou agravam na gravidez, poderiam predispor a essa complicação pela indução de hipertensão aguda e repetitiva que ocorre durante eventos de distúrbios respiratórios que ocorrem durante o sono¹⁵⁵.

Ronco, um marcador para obstrução de VAS, tem sido citado como maior prevalência em gestantes do que mulheres não gestantes^(127,134). Estudo com 502 gestantes revelaram que as que roncam têm incidência duas vezes maior de HAS, pré-eclâmpsia e CIUR do que as que não roncam⁽¹²⁷⁾. Em algumas mulheres, SAOS preexistente era piorada pela gravidez.

No momento, SAOS em gestantes é provavelmente pouco diagnosticada, a não ser que as apnéias sejam presenciadas. As razões para isso incluem a idéia de que tais distúrbios são raros em mulheres em idade pré-menopausal⁽¹⁵⁶⁾.

De característica nada surpreendente, estudos estimam que apnéia do sono passa não diagnosticada em 93% das mulheres não grávidas, de meia idade e com SAOS⁽¹⁵⁷⁾. Até que a incidência de distúrbios respiratórios do sono em mulheres com gestações normais e hipertensas seja definida, o autor

propõe que as indicações para polissonografia em gestantes poderiam ser expandidas para incluir aquelas com HAS, prematuros com CIUR, e sintomas relacionados ao sono, como sonolência diurna excessiva ou insônia, associados com ronco ou obesidade⁽¹⁴²⁾.

Uma vez que a SAOS é diagnosticada em uma gestante, o tratamento deve logo ser indicado, especialmente na presença de hipóxia materna, defende o autor. Medidas conservadoras são o controle do ganho de peso, uso de monitores de posição e alarme para minimizar o tempo na posição supina, elevação da cabeceira da cama cerca de 30 graus e a restrição aos depressores do sistema nervoso central, tais como etanol e sedativos^(135,85).

Com relação ao tratamento de escolha para a SAOS, Santiago cita os trabalhos de Charbonneau e de Strohl, que defendem que a terapia com o CPAP possa teoricamente diminuir o débito cardíaco e de fluxo sangüíneo placentário, que ela é segura na gestação tanto para a mãe quanto para o feto^(135,158), e acrescenta que se a paciente não puder tolerar o CPAP, outras opções terapêuticas podem ser oferecidas, como cirurgia das VAS, incluindo até a traqueostomia, para os casos graves de apnéia obstrutiva do sono na gravidez.

Em gestantes, a inalação de oxigênio teoricamente poderia também minimizar a tendência a autorregulação ventilatória central, por diminuir a influência dos quimiorreceptores hipóxicos não-lineares, comenta Santiago, e que isso melhoraria a oxigenação materno-fetal e o risco-benefício favoreceria a administração de oxigênio para essas gestantes⁽¹⁵³⁾.

Outro trabalho, publicado por Connolly e Razak, em 2001, relata que ronco é referido com freqüência na gestação, principalmente em gestantes

com pré-eclâmpsia. Nesse estudo, observa 75 mulheres, onde demonstra que, comparando vários grupos de gestantes: com pré-eclâmpsia, gestantes no 1º, 2º e 3º trimestres e não gestantes, as pacientes com pré-eclâmpsia passaram mais tempo com evidências de obstrução inspiratória, sem dessaturação de O₂ associada⁽¹⁵⁹⁾. Observa que, como esperado, as pressões arteriais sistólica e diastólica ficaram significativamente mais altas no grupo das gestantes pré-eclâmpticas enquanto que todos os outros grupos mostraram uma significativa queda na PAS durante o sono.

Com referência aos dados epidemiológicos, a SAOS é muito menos comumente citada em mulheres em idade reprodutiva⁽⁸⁵⁾, entretanto, ronco tem sido relatado particularmente comum em mulheres grávidas, e em especial nas portadoras de pré-eclâmpsia^(134,127). Mostra ainda Connolly, que estes achados levantam a possibilidade de que distúrbios respiratórios do sono podem ser mais comuns na gestação, e particularmente entre gestantes com pré-eclâmpsia. Comenta ainda, que a SAOS é identificada como fator de risco independente para o desenvolvimento de HAS, e que é possível que distúrbio respiratório oculto durante o sono possa ser fator de risco para o desenvolvimento da HAS relacionada com a gravidez, incluindo a pré-eclâmpsia^(117,97), fazendo referência ao tratamento com CPAP nasal com boa ação na redução da HAS⁽¹¹⁰⁾.

Nenhum trabalho prévio relatado por Connolly, comparou a prevalência de anormalidades associadas a SAOS entre mulheres com pré-eclâmpsia e gestantes normais. Neste estudo, o autor pesquisou então prospectivamente a respiração e oxigenação durante o sono em grupo de gestantes e comparou estas com gestantes normais e gestantes pré-eclâmpticas.

Como resultados, depreendeu que apnéias e hipopnéias foram freqüentes, e que pacientes com pré-eclâmpsia ficaram quase um terço do tempo de sono com evidências de limitação do fluxo inspiratório, em contraste com 15% em gestantes normais no terceiro trimestre e menor que 5% nos outros três grupos ($p=0,001$ pelo ANOVA). Além disso, pacientes no terceiro trimestre e as pré-eclâmplicas tenderam a ficar mais tempo com $SaO_2 < 95\%$ do que os outros grupos.

Apesar da suposta relação entre os distúrbios do sono com hipertensão na gestação, o autor observa que o fato não nos autoriza determinar se esse achado é causa ou simplesmente conseqüência do desenvolvimento da pré-eclâmpsia.

Citando trabalho publicado por Franklin, 2000, que o desenvolvimento de ronco na pré-eclâmpsia antecipa-se a manifestações clínicas da doença, Connolly propõe reforçar a evidência de que o ronco contribui para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, reportando que a abolição da limitação do fluxo inspiratório pelo uso de CPAP nasal durante uma noite resultou em redução significativa na pressão arterial durante o sono⁽¹²⁷⁾.

Relata ainda, que o padrão circadiano normal da pressão arterial é o de queda durante o sono, enquanto vários trabalhos têm demonstrado aumento na pressão durante o sono em pacientes com SAOS⁽⁹⁷⁾. Então poderia se questionar se os aumentos de PAS durante o sono de pacientes pré-eclâmplicas seriam mais provavelmente associados com limitações do fluxo inspiratório que apresentam dormindo.

Connolly conclui que limitação do fluxo inspiratório é comum durante o sono em mulheres com pré-eclâmpsia em contraste com gestantes normais, e que esses achados podem ter implicações para a fisiopatologia e tratamento

da pré-eclâmpsia⁽¹⁵⁹⁾.

Young e col ⁽¹¹¹⁾, em trabalho publicado em 2002, referem-se à doença genericamente, e não especificamente na gestação, descrevendo que estudos epidemiológicos populacionais revelaram a alta prevalência e amplo espectro de gravidade da SAOS não diagnosticadas; e tem consistentemente encontrado que mesmo SAOS leve está associada com significativa morbidade.

Observa que evidências de estudos metodologicamente adequados, como os de Coorte, indicam que a SAOS não diagnosticada, com ou sem sintomas, são independentemente associadas com risco potencial aumentado de hipertensão, doença cardiovascular, acidente vascular cerebral, sonolência diurna aumentada, acidentes automobilísticos e queda da qualidade de vida.

Com base nas observações descritas acima, sugere que estratégias para diminuir a alta prevalência e a morbidade da SAOS são fortemente necessárias, propondo que a redução ou eliminação dos fatores de risco através de iniciativas de saúde pública com suporte clínico são bastante promissoras, enfatizando como fatores de risco potencialmente modificáveis, o sobrepeso e obesidade, álcool, fumo, congestão nasal e depleção estrogênica da menopausa.

Young chama a atenção ao fato de que, embora os dados sugiram que a SAOS esteja associada com todos os fatores de risco anteriormente relacionados, até o momento, a única estratégia de intervenção apoiada em evidências suficientemente adequadas, é a perda ponderal, e chama a atenção para a importância do controle de peso da população em geral, como medida preventiva em saúde pública, tendo em vista a epidêmica expansão de sobrepeso e obesidade do mundo desenvolvido atual.

Em artigo publicado por Edwards e col em 2002, os autores observaram que várias alterações fisiológicas acontecem durante a gestação normal, particularmente no terceiro trimestre, aumentando a incidência e a gravidade da SAOS. Observa que essas mudanças incluem aumento do estímulo ventilatório e dos índices metabólicos, além de redução na capacidade funcional residual e volume residual. Chama a atenção ainda ao fato de que a importância clínica dessas mudanças é observada pela incidência aumentada de ronco durante a gravidez, que é também provável aumentar a incidência da SAOS nessas pacientes ⁽¹⁶⁰⁾.

Quanto à gravidade da SAOS, Edwards relata que durante a gravidez ela está aumentada, principalmente em função das condições hormonais que a gestação proporciona nas VAS, além dos fatores restritivos mecânicos presentes, e que dados preliminares sugerem que o diagnóstico e tratamento da SAOS durante a gravidez pode levar a melhores resultados para o feto no parto.

Sugere ainda que toda vez que a gestante precisar ser avaliada por pneumologistas, a possibilidade da presença de SAOS deve sempre ser considerada, e que o CPAP tem provado ser um tratamento seguro e efetivo para SAOS em grande variedade de pacientes ⁽¹⁶⁰⁾.

Resumindo, Edwards defende que com melhor capacidade de reconhecimento das conseqüências prejudiciais da SAOS não tratada durante a gestação, intervenções precoces com CPAP podem melhorar os resultados clínicos maternos e fetais nesses casos.

Izci e col, em 2003, em seu trabalho, cujo propósito foi de comparar as dimensões das VAS em gestantes com pré-eclâmpsia, sem pré-eclâmpsia e mulheres não gestantes, mostrou que mulheres com pré-eclâmpsia têm

estreitamento das VAS tanto na posição ortostática quanto supina e que estas mudanças poderiam contribuir para episódios de aumento da resistência das VAS durante o sono nas pacientes com pré-eclâmpsia, o que pode contribuir para aumento da PAS nas mesmas⁽¹⁶¹⁾.

Nesse estudo, as mulheres com pré-eclâmpsia avaliadas, apresentaram circunferência cervical significativamente maiores que as gestantes normais, levando o autor a observar também que o grupo das pré-eclâmplicas apresentou redução significativamente maior das VAS quando sentadas do que as não gestantes, ou aquelas com gestações normais.

Observou ainda Izci, que esses dados observados decorrem possivelmente do resultado de diferenças na deposição de água sob forma de edema ou até mesmo atipicamente de gordura em partes moles do pescoço, e que estudos prospectivos são necessários para comprovar se tais alterações pré-existiam ou ocorreram durante a gestação.

Registra também o autor, que esta redução do calibre das VAS nas pré-eclâmplicas é compatível com a observação do aumento da limitação do fluxo aéreo durante o sono na pré-eclâmpsia^(110,159), e que CPAP nasal pode reduzir a PAM em pacientes com SAOS, partindo do princípio que redução das VAS durante o sono causam elevações de PAS. Izci faz também referências a trabalhos que indicam que em pré-eclâmplicas, CPAP nasal pode melhorar tanto o sono como o controle da PAS^(110,159), mas pondera que o papel do CPAP no manejo da pré-eclâmpsia necessita maiores estudos.

Em 2004, Guilleminault e col publicam trabalho onde os autores procuraram estudar a tolerância, a aderência e os problemas associados com o uso do CPAP nasal por gestantes com SAOS. Doze gestantes portadoras de SAOS foram submetidas a estudos polissonográficos na entrada, titulação

com CPAP, tiveram monitoração domiciliar das variáveis cárdio-respiratórias no 8º mês de gestação e, como resultado, todos tiveram gestações a termo e com fetos saudáveis. O CPAP nasal melhorou significativamente todos os valores comparados aos da entrada. Finalizando, conclui que CPAP nasal é um tratamento seguro e efetivo para a SAOS durante a gestação⁽¹⁶²⁾.

Nesse trabalho, o autor relacionou um pequeno grupo de gestantes que apresentaram queixas clínicas anteriores ou durante a gestação inicial e que foram diagnosticadas tanto como SAOS, quanto como RAVAS, e considerou ambas como SAOS.

O tratamento selecionado com CPAP nasal durante o sono foi iniciado baseado nos sintomas e evolução clínica.

Guilleminault, baseado em trabalho de Engleman, defende que o CPAP nasal é um tratamento já bem documentado para a SAOS⁽¹⁶³⁾, comprovado com estudos controlados com placebo, que quando mulheres portadoras de SAOS tornam-se grávidas, as questões da tolerância ao CPAP nasal durante a gestação e seus efeitos sobre o sono da mãe são freqüentemente levantados. Relata ainda que nos últimos anos, grande interesse tem surgido em tratar gestantes com SAOS, já que esses distúrbios podem afetar a ocorrência de pré-eclâmpsia⁽¹²⁷⁾.

Observa ainda o autor, a hipótese de que as mudanças hormonais durante a gestação podem ser responsáveis pelas alterações na mucosa do trato respiratório superior e resultar em limitação do fluxo respiratório⁽¹⁶⁴⁾. Acrescenta que a limitação do fluxo aéreo durante a gestação pode também ser devida à restrição das VAS em função do aumento do palato mole, das amídalas, a associações com alergias de VAS, assomadas a crescimento

incompleto do maxilar ou mandíbula durante a infância e obesidade.

Com relação à PAS, Guillemineault relata que a mesma permaneceu normal em todas as gestantes acompanhadas durante o uso do CPAP nasal. Finalmente, o autor observa que o crescimento fetal, aumento do volume abdominal e possível reposicionamento do diafragma durante o sono, possam também interferir na respiração, e que esses fatores podem interferir na necessidade de aumentos na pressão do CPAP, freqüentemente necessários durante o tratamento das gestantes com SAOS.

No trabalho publicado por Roush e Col. em 2004, os autores relatam caso de uma gestante de 37 semanas que estava sendo tratada para pré-eclâmpsia, tendo sido surpreendida, como achado noturno, episódio de apnéia com dessaturação materna de oxigênio e conseqüente desaceleração dos batimentos cardíacos fetais⁽¹¹⁴⁾. Esta paciente deu à luz feto pequeno para a idade gestacional e este caso é relatado como tendo sido o primeiro caso descrito de SAOS confirmada por polissonografia formal e dessaturação materna constatada com a conseqüente desaceleração da freqüência cardíaca fetal.

O autor cita que o fato de se reconhecer SAOS precocemente na gestação irá ajudar a se propor opções de tratamento e pode prevenir resultados materno-fetais adversos. Acrescenta que CPAP parece ser tratamento seguro com mínimos efeitos adversos.

Roush propõe que pacientes sejam submetidas a questionários e monitorizadas já na primeira consulta de pré-natal, com a finalidade de detecção de sinais e sintomas precoces de SAOS, já que o tratamento com CPAP poderia melhorar os resultados perinatais⁽¹¹⁵⁾.

Na discussão, o autor menciona que a prevalência de SAOS durante a

gestação não é conhecida, embora tenha sido sugerido que a gravidez possa precipitar ou exacerbar essa condição, chamando a atenção ao fato de que HAS tem freqüentemente sido associada com SAOS^(115,165).

Quanto a ronco habitual, o sintoma mais freqüente da SAOS, Roush observa sua freqüente associação com HAS, e quando na gravidez, com pré-eclâmpsia e CIUR. Observa ainda que CPAP nasal é a principal terapia para SAOS e tem mostrado reduzir significativamente a PAS, os níveis de ácido úrico em mulheres com pré-eclâmpsia⁽¹¹⁰⁾ além de ter sido usado com sucesso durante a gestação, sem efeito adverso documentado sobre a perfusão placentária⁽¹³⁵⁾.

Concluindo, Roush acrescenta que os médicos de cuidados primários são os que primeiro atendem pacientes com SAOS e encontram-se numa posição singular para identificar aquelas pacientes com risco para a síndrome, podendo desta forma diminuir o número dos casos não diagnosticados e encaminhar todas para estudo formal do sono.

Relata ainda o autor, que mais estudos são necessários para determinar a real prevalência da SAOS nas gestantes e quantificar sua associação com pré-eclâmpsia e CIUR, e que se os estudos continuarem a ser consistentes com os achados, precisaremos considerar a necessidade de se inquirir todas as pacientes de primeira consulta de pré-natal quanto a sintomas de SAOS, com a finalidade de diagnosticar, tratar e conseqüentemente reduzir a pré-eclâmpsia e a SAOS associadas, observando que qualquer desenvolvimento ou piora dos sintomas devem sinalizar ao médico que mande a paciente para polissonografia formal.

Relata finalizando, que CPAP nasal não tem demonstrado efeitos

adversos durante a gravidez⁽⁸⁵⁾, podendo ser benéfico em associação com o manejo do bem-estar fetal.

Capítulo 4 - METODOLOGIA

Para a realização deste estudo teórico, que é uma revisão sistemática sobre o assunto, usei o seguinte roteiro:

Identifiquei os fenômenos observados no dia-a-dia e a suposta inter-relação entre as doenças envolvidas, e formulei a pergunta a ser estudada, que foi exatamente a suposta inter-relação entre as doenças envolvidas: SAOS x Pré-eclâmpsia.

Daí, coletei os textos identificados. Para tanto, lancei mão de ampla pesquisa da literatura mundial em diversos bancos de dados científicos como Medline, Pubmed, Lilacs, Scielo, SciSearch, Embase, Ovid em inglês, português e espanhol, pesquisados através dos unitermos pré-eclâmpsia, distúrbios hipertensivos (específicos) da gestação, hipertensão na gestação, distúrbios obstrutivos do sono, apnéia do sono, ronco, síndrome da apnéia obstrutiva do sono, distúrbios respiratórios e hipertensão.

A seleção dos textos foi efetuada no período compreendido entre 01 de janeiro de 1995 a 31 de julho de 2005.

Posteriormente, procedi à leitura e seleção dos textos, identificando os trabalhos que preenchiam os itens previamente selecionados, onde eram classificados em fichas individuais, com resposta aos quesitos abaixo da seguinte forma:

- Atendiam a um dos quatro primeiros itens da relação que se segue e obedecia a todos os outros itens seguintes.

A - Apresentavam relação entre distúrbios respiratórios obstrutivos do

do sono e hipertensão.

B – Apresentavam relação entre distúrbios respiratórios obstrutivos do

sono e pré-eclâmpsia.

C - Apresentavam proposta terapêutica para os distúrbios respiratórios

obstrutivos do sono.

D – Apresentavam as repercussões nos fetos de mães com as citadas

disfunção respiratória.

- Apresentavam criteriosa atenção aos fatores de risco como idade, sexo, etnia, obesidade e tabagismo, (não sendo selecionados aqueles que não previam estas condições, o que os expunham a risco aumentado de interferência como fatores de confundimento ou viés, quando o grupo estudado colocava toda o seu “n” como um grupo homogêneo, não considerando qualquer amostragem viciosa em termos destes fatores).
- Possuía validade estatística externa ou eram estatisticamente representativos;
- Apresentava embasamento bibliográfico baseado em estudos metodologicamente adequados, ou duplos-cegos, randomizados, casos-controle;

Dos 187 trabalhos coletados, os que não atendiam aos critérios de inclusão, citados nos itens acima, não foram selecionados.

A análise dos resultados foi realizada a partir da interpretação dos resultados de cada autor, sobre os quais tezi comentários sobre suas

correlações e selecionei-as para a elaboração das conclusões.

Este estudo não apresenta o parecer de comitê de ética, por se tratar de um estudo teórico, cujos dados foram analisados de bancos de dados oficiais, disponibilizados publicamente a comunidade científica.

Capítulo 5 – Discussão

A pesquisa teórica não implica imediata intervenção na realidade, mas nem por isso é menos importante. Seu papel é decisivo para construir condições básicas de intervenção, precisamente o investimento em conhecimento como instrumento principal de intervenção competente⁽¹⁶⁶⁾.

O conhecimento teórico adequado acarreta rigor conceitual, análise acurada, desempenho lógico adequado; acarreta diversificada capacidade explicativa. Principalmente acarreta desenvoltura argumentativa, que é talvez a arte central da pesquisa e da ciência.

A relação a seguir apresenta os artigos selecionados que serviram de base para o presente estudo. Foram relacionados por ordem cronológica crescente de publicação e apresentam-se relacionados por título, fonte de publicação e banco de dados.

QUADRO 1 – Relação da literatura analisada, por fonte e banco de dados citada, Brasília, 2006.

Título do artigo	Fonte Ano Página País	Banco de Dados indexado
Art.1 - Precipitation of obstructive sleep apnea during pregnancy	Obstetrics & Gynecology 1989;74:453-455 – USA	PubMed MEDLINE Web of Science
Art.2 - Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension	Archives of Internal Medicine 1997;1746-1752 – USA	Web of Science OVID
Art.3 - Obstructive Sleep Apnea During Pregnancy Resulting in Pulmonary Hypertension	South Medical Journal 1998;91:761-762 – USA	Web of Science
Art.4 - Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of Fetus	Chest 2000;117:137-141	Web of Science OVID
Art.5 - Nasal Continuous Positive Airway Pressure Reduces Sleep-induced Blood Pressure Increments In Preeclampsia	Am J Respir Critic Care Med 2000;162:252-257 - Australia	Web of Science
Art.6 - Pre-eclampsia is Associated with Marked Alterations in Sleep Architecture	Sleep 2000;23:619-6625 – Australia	Web of Science

Art.7- Sleep and sleep disorders in pregnancy	Ann Intern Med. 2001; 6:396-408	Web of Science OVID
Art.8- Inspiratory flow limitation during sleep in pré-eclampsia: Comparison with normal pregnant and nonpregnant women	Eur Respir J 2001; 18:672-676 – Irlanda	Web of Science OVID
Art.9- Obstructive sleep apnoea and fetal death: successful treatment with continuous positive airway pressure	Br J Obstet Gynecol 2001;108:543-544 – Reino Unido	Web of Science OVID CrossRef
Art.10- Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: A population health perspective	Am J Respir Crit Care Med 2001; 165:1217-1239 – USA	PubMed MEDLINE
Art.11- Sleep disordered breathing and pregnancy	Thorax 2002;57:555-558 – Australia	Web of Science OVID
Art.12- The upper airway in pregnancy and pre-eclâmpsia	Am J Respir Crit Care Med 2003;167:137-140 – Reino Unido	Web of Science OVID
Art.13- Pregnancy, sleep disordered breathing and treatment with nasal continuous positive airway pressure	Sleep Med 2004;5:43-51- USA	Web of Science OVID
Art.14- Obstructive sleep apnea in pregnancy	J Am Board Fam Pract 2004;17:292-4 – USA	Web of Science OVID

A discussão a seguir foi elaborada a partir das categorias de análise que conceituam as doenças envolvidas, bem como suas inter-relações e repercussões, considerando os aspectos clínicos e a importância médica que representam para as gestantes, para os fetos e para a saúde pública como um todo.

Durante a discussão, colocaremos em *itálico* estas categorias conceituais para melhor visualização e valorização das mesmas, momento em que, na discussão, estaremos descrevendo as informações contidas na literatura analisada, destacando as principais contribuições que os achados evidenciam. Os artigos analisados serão apresentados no momento das reflexões na forma de fonte sobrescrita (Ex: Art de 1 a 14).

Por ser a *pré-eclampsia* entidade de extrema importância obstétrica

devido à sua conhecida morbiletalidade materno-fetal e relevante prevalência em todo o mundo, e em função das freqüentes queixas observadas na prática clínica do dia-a-dia das *gestantes hipertensas* e de seus cônjuges sobre os já relatados *sintomas de obstrução das VAS*, estimulado pelo crescente interesse tanto da literatura científica quanto da mídia em abordar a relação entre sono e hipertensão na gestação, nasceu a necessidade de uma busca à literatura internacional para saber o que há relatado sobre a possível associação entre SAOS e *hipertensão na gravidez*, e qual o real direcionamento que estaria sendo dado a essa questão nas publicações existentes.

Vale registrar o observado com esse estudo, que o assunto despertou questões além das já suspeitadas levantadas antes desta pesquisa, como sua importância até mesmo no que tange a *custos sociais* com essa *parcela da população*, após constatar que os pacientes portadores de SAOS podem apresentar extensa gama de *sintomas noturnos e diurnos*, que direta ou indiretamente repercutem em *queda da qualidade de vida* e até mesmo causam custo financeiro aos cofres públicos, o que confere *importância econômica em saúde pública*^{(Art.10, Art.8), (109)}.

Com relação a prejuízos à qualidade de vida, pude constatar roncos, respiração ofegante e cansaço, sensação de sufocação, dispnéia, agitação, sudorese, refluxo gastro-esofágico, sonolência diurna excessiva, fadiga física e mental, cefaléia matinal, falta de atenção, dificuldade de concentração, da cognição, do humor, transtornos da libido, risco aumentado de acidentes com máquinas domiciliares, no trabalho ou no trânsito, dentre outros^{(Art.12),(91)}, e que tudo isso, além de causar dificuldade pessoal com evidente piora da qualidade de vida, implica em custos em geral, com prejuízos ao potencial laborativo e no aprendizado^(Art.2, Art.6, Art.7).

Na *área médica*, representa *custos com reabilitação fisioterápica e tratamentos médicos* em casos de acidentes ou até mesmo *perda de potencial de trabalho* quando se leva em consideração os casos mais dramáticos de *acidentes fatais. Fetos prematuros e de baixo peso*, freqüentes nesses casos, também oneram sobremaneira os custos na *área médica*⁽¹⁰⁹⁾.

A revisão foi realizada em ordem cronológica, crescente, a partir de 1995, e os trabalhos selecionados foram sendo encadeados em seus aspectos mais importantes com o objetivo de dar uma idéia evolutiva da questão através dos tempos.

Com relação ao trabalho desenvolvido por Edwards, onde se tratou gestantes com CPAP nasal por uma noite^(Art.5), o fato de o autor não haver pareado as pré-eclâmpticas com gestantes normais, como grupo controle, assomado a ter tratado apenas durante uma noite, pode ter conduzido alguma interferência no resultado, como viés, muito embora Young também tenha encontrado os mesmos resultados, com seu estudo bem mais robusto^(Art.2).

Este trabalho de Young, não obstante, reveste-se de especial importância no que diz respeito a seu rigor metodológico, tendo os autores se utilizado de ampla amostra populacional, estudo tipo COORTE, acompanhando mais de mil pacientes entre 30 e 60 anos, onde conclui sobre a existência de relação de causa e efeito entre SAOS e HAS, fato este que também foi documentado nos estudos de Guilleminault^{(Art. 13),(164)}, e citado por Young^(Art.2).

Ponto importante também relatado neste estudo de COORTE foi o cuidado na especial consideração dada aos hipotéticos fatores de confundimento na relação entre HAS e idade, sexo, diâmetro do pescoço, IMC,

obesidade, dentre outros^(Art.2.).

Item negativo desse estudo foi o fato de ele não conseguir quantificar o tanto que a SAOS interfere na HAS, sendo, portanto, uma avaliação mais qualitativa do que quantitativa.

Interessante fato observado diz respeito ao crescente número de trabalhos que vêm sendo publicados na literatura vinculando SAOS com HAS (Art.4), (105,117,124,125,127,131,132).

Todos esses trabalhos relacionados, estudando essas duas entidades, mostravam bons resultados com CPAP nasal. Alguns deles mostravam também *relação entre SAOS e CIUR* no tocante à repercussão fetal direta^(Art.4), (112,115,127,135,154), encontrando resultados favoráveis no CIUR com a utilização do CPAP nasal também.

Com relação ao estudo realizado por Edwards e col, sobre a utilização de CPAP nasal para avaliação de seus resultados sobre a pressão arterial da gestante^(Art.5), trata-se de um robusto trabalho de seguimento ambulatorial, com criterioso protocolo atento às condições de risco, que trabalhou com pequeno número de gestantes estudadas, mas que, não obstante, apresentou resultados estatisticamente significativos. Trata-se de estudo rico em suas referências, que elencou trabalhos de relevante peso na literatura mundial e apresenta extensa abrangência com relação aos mecanismos hipotensores fisiológicos de gestação e como resposta ao uso do CPAP nas hipertensões da gestação.

Abrange ainda a relação entre hipóxia e hipertensão arterial sistêmica aguda e crônica e sua relevância para o crescimento intra-uterino fetal, revestindo-se desta forma de importante auxílio ao estudo das entidades em

questão.

Fato de importância a ser observado, e que está diretamente relacionado com sua *prevalência*, é o freqüente *subdiagnóstico*⁽¹⁴²⁾, impossibilitando qualquer proposta de abordagem preventiva ou terapêutica de HAS, e conseqüentemente evitando e prevenindo a incidência de CIUR e da prematuridade^(85,127,142,157).

Finalizando, condição bastante documentada na literatura foi a da resposta hipotensora aos tratamentos com o CPAP nasal freqüentemente apresentados nas condutas para a pré-eclâmpsia^(Art.3,Art.9), (110,114,127,135,136,159,160,162,163), não tendo, entretanto, sido documentado qualquer efeito colateral a este tratamento.

Relevante observação que merece destaque, foi a dificuldade encontrada nesse estudo em se ter conseguido determinar, até o presente momento, a real *prevalência de SAOS entre as gestantes*^(Art.14), o que caracteriza a necessidade de realização de trabalhos mais completos e aleatorizados, com metodologia atenta a consideração dos fatores de risco e de confundimento e principalmente maior preocupação com a participação dos obstetras no acompanhamento desde o início do pré-natal^(Art.1,Art.11).

O conhecimento dessa real *prevalência* é importante para que se consiga efetivamente traçar *medidas de saúde pública* bastante eficazes na *deteção e prevenção das complicações de hipertensão na gravidez com menor custo, menos invasividade*, e principalmente maior precocidade para se poder *prevenir as complicações* tanto maternas quanto fetais da hipertensão gestacional.

Capítulo 6 - Conclusão

Com relação à provável associação entre os distúrbios respiratórios do sono em gestantes e os distúrbios hipertensivos da gestação, após revisão da literatura mundial publicada sobre o assunto nos últimos dez anos, podemos concluir que:

1. Observou-se na literatura existente consultada, relativa escassez de artigos relacionando a SAOS com doença hipertensiva da gestação.
2. Há evidências de que gestantes apresentam suposta maior incidência de SAOS que a população em geral.
3. Existe constatada correlação entre a SAOS, HAS, pré-eclâmpsia e CIUR.
4. Na gestação, existe correlação entre a gravidade da SAOS e complicações hipertensivas da gestação.
5. Diagnóstico e tratamento precoces da SAOS durante a gravidez podem implicar em ganho maior de tempo *in utero* dos fetos e levar a melhores condições clínicas dos mesmos ao nascerem.
6. CPAP nasal tem mostrado ser tratamento seguro e efetivo para a SAOS durante a gestação e não há registros na literatura de efeitos indesejáveis à mesma.

Referências Bibliográficas

- 1 - Nadar S, Lip GY. Platelet activation in the hypertensive disorders of pregnancy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13(5): 523-9.
- 2 - Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull*.2003;67:161-76.
- 3 - Gabriella Pridjian, MD and Jules B. Puschett, MD. Preeclampsia. Part 1: Clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Survey*.2002;57(9):598-618.
- 4 - Gregg AR. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*.2004;31(2):223-41.
- 5 - Markus C. Schneider, Ruth Landau, Manfred G Mörtl. New insights in hypertensive disorders of pregnancy. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2001;14:291-7.
- 6 - FEBRASGO. Diabete e hipertensão na gravidez – manual de orientações 2004.
- 7 - Sibai BM, Caritis S, Hauth J. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol*. 2003;27(3):239-46.
- 8 - Mastrobattista JM, Skupski DW, Monga M wr L. The rate of severe preeclampsia is increased in triplet as compared to twin gestations. *Am J Perinatol* 1997;14:263-65.
- 9 - Coonrod DV, Hickok DE, Zhu k *et al*. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: A population-based cohort study. *Obstet Gynecol* 1995;85:645-50.

- 10 - Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, *et al.* Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *Br Med J* 1998;316:1343-47.
- 11 - Salonen-Ros H, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet* 2000; 91:256-60.
- 12 - Kovats S, Main EK, Librach C, *et al.* A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblast. *Science* 1990;248:220-23.
- 13 - O'Brien M, Dausset J, Carossela ED, *et al.* Analysis of the role of HLA-G in pré-eclâmpsia. *Hum Immunol* 2000;61:1126-31.
- 14 - Dekker GA, Robillard PY, Hulsey TC. Immune maladaptation in the etiology of pré-eclâmpsia: A review of corroborative epidemiologic studies. *Obstet Gynecol Surv.*1998;53:377-82.
- 15 - Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1:177-91.
- 16 - Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, *et al.* Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pré-eclâmpsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:876-81.
- 17 - Chen G, Wilson R, Wang SH, *et al.* Tumour necrosis factor-alpha TNF-*Immunol* 1996; 104:154-59.
- 18 - Curmow KM, Pham T, August P The L 10f mutation of angiotensinogen is rare in pre-eclampsia. *J Hypertens* 2000; 18:173-78.
- 19 - Spina V, Aleandri V, Morini F The impact of the factor V Leiden

mutation on pregnancy. *Hum Reprod Update* 2000; 6:301-06.

- 20 - Kobashi G, Yamada H, Asano T, *et al.* Absence of association between a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and preeclampsia in Japanese women. *Am J Med Genet* 2000; 93:122-25.
- 21 - Kaiser T, Brennecke Sp, Moses Ek. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms are not a risk factor for pre-eclampsia/eclâmpsia in Australian women. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50:100-02.
- 22 - Anim-Nyame N, Soorananna SR, Johnson MR, *et al.* Resting peripheral blood flow in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Clin Sci (Colch)* 2000; 99:505-10.
- 23 - Pryde PG, Nugent CE, Pridjian G, *et al.* Spontaneous resolution of nonimmune hydrops fetalis secondary to Parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 1992;79:869-71.
- 24 - Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, *et al.* High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1146-50.
- 25 - Kupfernic MJ, Eldor A, Stainman N, *et al.* Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications in pregnancy. *N England J Med* 1999;340:9-13.
- 26 - Higgins JR, Walshe JJ, Halligan A O'Brien E, Conroy R, Darlin MR. Can 24-hour ambulatory blood pressure measurement predict the development of hypertension in primigravidae? *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:356-62.

- 27 - Kyle PM, Clark SJ, Buckley D, Kissane J, Coats AJ, De Swiet M, *et al.* Second trimester ambulatory blood pressure multiparous pregnancy: a useful screening test for pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:914-19.
- 28 - Damsky CH, Fitzgerald ML, Fisher SJ. Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, *in vivo*. *J Clin Invest* 1992;89:210-22.
- 29 - Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. Once cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2152-64.
- 30 - Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, *et al.* Human Cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate: a strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997;99:2139-51.
- 31 - Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JR, *et al.* Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science* 1997;227:1669-72.
- 32 - Solom CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy. A manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension*.2001;37:232-39.
- 33 - Hytten FE, Paintin DB. Increase in plasma volume during normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973;80:884-88.
- 34 - Scott DE. Anemia during pregnancy. *Obstet Gynecol Annu* 1972;1:219-44.

- 35 - Robson SC, Hunter S, Boys RJ, *et al.* Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989;256:H1060-65.
- 36 - Lang R, Pridjian G, Feldman G, *et al.* Alterations in left ventricular mechanics in preeclampsia: Increased afterload or cardiomyopathy? *Am Heart J* 1991;121:1768-75.
- 37 - Chesley LC, Talledo OE, Bohler CS, *et al.* Vascular reactivity to angiotensin II and norepinephrine in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1965;91:837-41.
- 38 - Gant NF, Whalley PJ, *et al.* The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1974;43:854-60.
- 39 - Lopez-Jaramillo P. Calcium, nitric oxide, and preeclampsia. *Semin Perinat.* 2000;24:33-6.
- 40 - Nisell H, Hjernhadl P, Linde B. Cardiovascular responses to circulating catecholamines in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Clin Physiol* 1985;5:479-93.
- 41 - Maternal mortality-United States, 1982-1996. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:705-7.
- 42 - The collaborative perinatal study of the National Institute of Neurological Diseases and Stroke. The women and their pregnancies, Washington DC US Department of Health, Education, and Welfare, 1972; DHEW publication no. (NHI) 73-379.
- 43 - Muchnok C, Hogg JP, Granke DS. CT demonstration of resolution of hepatic lesions in HELLP syndrome: A case report. *West VA Med J* 1998;94:18-21.

- 44 - Strate T, Broering DC, Bloechle C, *et al.* Orthotopic liver transplantation for complicated HELLP syndrome. Case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264:108-11.
- 45 - Schwartz MM, Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis: Pathology, histological variants, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1993;22:874-83.
- 46 - Hayashi T. The effect of Benemid on uric acid excretion in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1957;73:17-22.
- 47 - Hayashi T. Uric acid and endogenous creatinine clearance studies in normal pregnancy and toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1956;71:859-70.
- 48 - Pollak VE, Nettles JB. The kidney in toxemia of pregnancy: A clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine* 1960;39:469-526.
- 49 - Widholm O, Kuhlback B. The prognosis of the fetus in relation to the serum uric acid in toxemia of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scandinav* 1964;43:137-39.
- 50 - Conrad KP, Lindheimer DL. Renal and Cardiovascular Alterations. In: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2nd Ed. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1999, 287-97.
- 51 - Alexopoulos E, Tambakoudis P, Bili H, *et al.* Acute renal failure in pregnancy. *Renal Fail* 1993;15:609-13.
- 52 - Port JD, Beauchamp NJ Jr. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998;18:353-67.

- 53 - Sheehan HL, Lynch JB. Pathology of Toxaemia of Pregnancy. London: Churchill, Livingstone, 1973, pp 524-53.
- 54 - Govan ADT. The pathogenesis of eclamptic lesions. *Pathol Microbiol* 1961;24:561-75.
- 55 - Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1291-98.
- 56 - Redman WG, Bonnar J, Beilin L. Early platelet consumption in preeclampsia. *Br Med J* 1978;1:467-69.
- 57 - Stubbs TM, Lazarchick J, Van Dorsten P, *et al.* Evidence of accelerated platelet production and consumption in nonthrombocytopenic preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:263-65.
- 58 - Saleh AA, Bottoms SF, Farag AM, *et al.* Markers for endothelial injury, clotting and platelet activation in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251:105-10.
- 59 - Van Geet C, Spitz B, Vermynen J, *et al.* Urinary thromboxane metabolites in preeclampsia. *Lancet* 1990;335:1168-69.
- 60 - Wang Y, Walsh SW, Guo J, *et al.* Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, vitamin E and lipid peroxides throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 1690-94.
- 61 - Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. Study of two parameters: thrombin-antithrombin III complex and D-dimers. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24:170-78.

- 62 - MacGillivray J. Some observations on the incidence of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1958;65:536-39.
- 63 - Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991;165:237-41.
- 64 - Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000;151:157-62.
- 65 - Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996;7:240-44.
- 66 - Skjaerven RS, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002; 346:33-8.
- 67 - Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, *et al.* Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28–34 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990;76:1070-75.
- 68 - Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, *et al.* Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818-22.
- 69 - Report of the National high blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. National high blood pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:322-34.
- 70 - Isler CM, Barrilleaux S, Magann E, *et al.* A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and

betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1332-39.

- 71 - Martin JN, Perry KG, May WA, *et al.* Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemoysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1011-17.
- 72 - Ascarelli MH, Johnson V, May WL, *et al.* Individually determined postpartum magnesium sulfate therapy with clinical parameters to safely and cost-effectively shorten treatment for pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:952-56.
- 73 - Lazard EM. A preliminary report on the intravenous use of Obstetrical and Gynecological Survey magnesium sulphate in puerperal eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1925;9:178-88.
- 74 - Roberts JM. Magnesium for preeclampsia and eclampsia. *N Engl J Med* 1995;33:250-51.
- 75 - Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham MD. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333:201-05.
- 76 - Rath W. Treatment of hypertensive diseases in pregnancy – general recommendations and long-term oral therapy. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1997;201:240-46.
- 77 - Roberts JM. Prevention or early treatment of preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:124-25.

- 78 - Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulfate and nifedipine: A cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:262-63.
- 79 - Report of the National High Blood Pressure Education Program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
- 80 - Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Publication , July 2000, No. 00-3029.
- 81 - Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, *et al.* Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995;86:193-99.
- 82 - American Academy of Sleep Medicine. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22:667-89.
- 83 - Breznitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Epidemiol Rev.* 1994;16:210-27.
- 84 - Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40-64 years: a population-based survey. *Sleep*. 1997;20:65-7.
- 85 - Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328: 1230-35.
- 86 - Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, *et al.* Snoring and

- breathing pauses during sleep: telephone interview survey of a United Kingdom population sample. *Br Med J.* 1997;314:860-63.
- 87 - Lavie P, Herer P, Peled R, *et al.* Mortality in sleep apnea patients: multivariate analysis of risk factors. *Sleep.* 1995;18:149-57.
- 88 - He J, Kryger MH, Zorick FJ, *et al.* Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest.* 1998;94:9-14.
- 89 - Petrof BJ, Hendricks JC, Pack AI. Does upper airway muscle injury trigger a vicious cycle in obstructive sleep apnea? A hypothesis. *Sleep.* 1996;19:465-75.
- 90 - Guilleminault C, Stoohs R. The upper airway resistance syndrome. *Sleep Res.* 1991;220:50.
- 91 - Kales A, Cadieux RJ, Bixler EO, *et al.* Severe obstructive sleep apnea, I: onset, clinical course, and characteristics. *J Chron Dis.* 1985;38:419-25.
- 92 - Katz I, Stradling J, Slutsky AS, *et al.* Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:1228-31.
- 93 - Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:279-89.
- 94 - Wilhout SC, Suratt PM. Obstructive sleep apnea in premenopausal women: a comparison with men and with post-menopausal women. *Chest.* 1987;91:654-58.
- 95 - Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1997;127:581-87.

- 96 - Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, *et al.* Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med.* 1981;71:240-45.
- 97 - Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med* 1995;98:118-28.
- 98 - Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, *et al.* Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:416-22.
- 99 - Weiss WJ, Remsburg S, Garpestd E, *et al.* Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1996;19:388-97.
- 100 - Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet.* 1985;1:893-96.
- 101 - Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest.* 1994;106:466-71.
- 102 - Guilleminault C, Simmons FB, Motta J, *et al.* Obstructive sleep apnea and tracheostomy: long term follow-up experience. *Arch Intern Med.* 1981;141:985-88.
- 103 - American Sleep Disorders Association. The International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association; 1997:52-8.
- 104 - Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS, *et al.* Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1984;101:471-74.
- 105 - Kryger MH, Hoth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Philadelphia:Saunders; 2000.p.869-93.

- 106 - Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, *et al.* Sleep apnoea in acromegaly. *Br Med J.* 1980;280:94.
- 107 - Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep.* 1997;20:406-22.
- 108 - Orr wc, Imes NK, Martin RJ. Progesterone therapy in obese patients with sleep apnea. *Arch Intern Med* 1979; 139:109-11.
- 109 - Leger D. The cost of sleep-related accidents: a report for the National Commission on Sleep Disorders Research. *Sleep* 1994;17:84-93.
- 110 - Edwards DM, Blyton, Kirjavainen T, Kesby GJ, Sullivan CE. Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in pré-eclâmpsia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:252-57.
- 111 - Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 165:1217-39.
- 112 - Joel-Cohen SJ, Schoenfeld A. Fetal response to periodic sleep apnea during pregnancy: a new syndrome in obstetrics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1978;8:77-81.
- 113 - Roush SF, Bell L. Obstructive sleep apnea in pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:292-4.
- 114 - Lewis DF, Chesson AL, Edwards MS, Weeks JW, Adair D. Obstructive sleep apnea during pregnancy resulting in pulmonary hypertension. *South Med J* 1998;91;761-2.

- 115 - Kowall J, Gregory C, German M. Precipitation of obstructive sleep apnea during pregnancy. *Obstet and Gynecol* 1989;74:453-5.
- 116 - Brownell LG, West P, Kryger MH. Breathing during sleep in normal pregnant Women. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:38-41.
- 117 - Young T, Peppard P, Palta M. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 1997;157:1746-52.
- 118 - Beilin LJ, Deacon J, Michael CA, *et al.* Diurnal rhythms of blood pressure, plasma rennin activity, angiotensin II and catecholamines in normotensive and hypertensive pregnancies. *Clin Exp Hypertens B* 1983;2:271-93.
- 119 - Carlson JT, Hedner J, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1993;103:1763-8.
- 120 - Carlson JT, Hedner J, Elam M, Sellgren J, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1490-6.
- 121 - Hedner JA, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.*1992;146:1240-5.
- 122 - Rodenstein DO, D'Odemont JP, Pieters T, Aubert-Tulkens G. Diurnal and Nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1367-71.
- 123 - Hla K, Young T, Bidwell T, Palta M, Skatrud J, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med.* 1994;120:382-8.

- 124 - Stradling jr, Crosby JH. Relation Between systematic hypertension and sleep hypoxaemia or snoring analysis in 748 men drawn from general practice. *Br Med J.* 1990;300:75-8.
- 125 - Jennum P, Sjol A. Snoring, sleep apnoea and cardiovascular risk factors: The MONICA II study. *Int J Epidemiol.* 1993;22:439-44.
- 126 - Mayer J, Weichler U, Herrs-Mayer B, Schneider H, Marx U, Peter JH. Influence of metoprolol and cilazapril on blood pressure and on sleep apnea activity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16:952-61.
- 127 - Franklin KA, Holmgren PA, Jonsson F, Poromaa N, Stenlund H, Savanborg E. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest.* 2000;117:137-41.
- 128 - Gislason T, Benediktsdóttir B, Björnsson JK, *et al.* Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome: an epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest* 1993;103:1147-51.
- 129 - Bliwise DL, Nekich JC, Dement WC. Relative validity of self-reported snoring as a symptom of sleep apnea in a sleep clinic population. *Chest* 1991;99:600-8.
- 130 - Moe T, Rabben T, Wiklund U, *et al.* Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996; 101: 251-6.
- 131 - Carlson JT, Hedner J, Elam M, *et al.* Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1763-8.
- 132 - Lipinski M, Prybylowske T, Lewandowski J, *et al.* Diurnal blood

pressure rhythm and urinary catecholamine excretion in obstructive sleep apnoea and essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11:292-3.

- 133 - Pilkington S, Cali F, Dakin MJ, *et al.* Increase in Mallampati score during pregnancy. *Br J Anaesth* 1995;74:638-42.
- 134 - Loube DI, Poceta JS, Morales MC, *et al.* Self-reported snoring in pregnancy association with fetal outcome. *Chest* 1996; 109:885-89.
- 135 - Charbonneau M, Falcone T, Cosio MG, *et al.* Obstructive sleep apnea during pregnancy: Therapy and implications for fetal health. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:461-3.
- 136 - Sullivan, C, Issa FG, Jones MB, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981;1:862-5.
- 137 - Edwards N, Blyton DM, Nursing BHSc, Kesby MD, Wilcox I, Sullivan CE. Pre- Eclampsia is associated with marked alterations in sleep architecture. *Sleep.* 2000;23(5):619-25.
- 138 - Nicholson AN, Pascoe PA. Presynaptic alpha 2-adrenoceptor function and sleep in man: studies with clonidine and idaxozan. *Neuropharmacology.* 1991;30:367-72.
- 139 - Monti JM. Disturbances of sleep and wakefulness associated with the use of antihypertensive agents. *Life Sci.* 1987;41:1979-88.
- 140 - Shoham S, Davenne D, Cady AB, Dinarello CA, Krueger JM. Recombinant tumor necrosis factor and interleukin-1 enhances slow-wave sleep. *Am J Physiol* 1987;253:R142-9.
- 141 - Bellomo G, Rondoni F, Pastorelli G, Stangoni G, Narducci P,

- Angeli G. Twenty four-hour ambulatory blood pressure monitoring in women with pre-eclampsia. *J Hum Hypertens* 1995;9:617-21.
- 142 - Santiago JR, Nolledo MS, Kinzler W, Santiago TV. Sleep and sleep disorders in pregnancy. *Ann Intern Med.* 2001;134(5):396-408.
- 143 - Baldwin GR, Moorthi DS, Whelton JA, MacDonnell KF, New lung functions and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*1977;127:235-9.
- 144 - Bevan DR, Holdcroft A, Loh L, MacGregor WG, O'Sullivan JC, Sykes MK. Closing volume and pregnancy. *Br Med J.*1974;13-15.
- 145 - Prowse CN, Gaensler EA, Respiratory and acid-base changes during pregnancy. *Anesthesiol.* 1965;26:381-92.
- 146 - Contreras G, Gutierrez M, Beroiza T, Fantin A, Oddo H, Villaroel L, *et al.* Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:837-41.
- 147 - Weinberger S, Weiss ST, Coheb WR, Weiss JW, Johnson TS. Pregnancy and the lung. *Am Rev Respir Dis.* 1980;121:559-81.
- 148 - Parisi RA, Santiago TV, Edelman NH. Genioglossal and diaphragmatic EMG responses to hypoxia during sleep. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:610-6.
- 149 - Wheatley JR, White DP. The influence of sleep on pharyngeal reflexes. *Sleep.* 1993;16:587-9.
- 150 - Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: Influence of hormonal status. *J Appl Physiol.* 1008;84:1055-62.

- 151 - Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:949-54.
- 152 - Cherniack NS. Respiratory dysrhythmias during sleep. *N Engl J Med.* 1981; 305:325-30.
- 153 - Awe RJ, Nicotra B, Newson TD, Viles R. Arterial oxygenation and alveolar-arterial gradients in term pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1979;53:182-6.
- 154 - Bernstein I, Gabbe SG. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies.* New York Churchill Livingstone; 1996:863-86.
- 155 - Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol.* 1992;72:582-9.
- 156 - Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med.* 1979;300:513-7.
- 157 - Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the Clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997;20: 705-6.
- 158 - Strohl KP, Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation, and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 555-8.

- 159 - Connolly G, Razak A, Hayanga A, Jussell A, McKenna P and McNicholas W. Inspiratory flow limitation during sleep in pre-eclampsia: Comparison with normal pregnant and nonpregnant women. *Eur Respir J* 2001; 18:672-6.
- 160 - Edwards N, Middleton PG, Blyton DM, Sullivan CE. Sleep disordered breathing and pregnancy. *Thorax* 2002;57(6):555-8.
- 161 - Izci B, Riha RL, Martin SE, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. The upper airway in pregnancy and pre-eclâmpsia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:137-40.
- 162 - Guilleminault C, Kreutzer M, Chang JL. Pregnancy, sleep disordered breathing and treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Med* 2004;5(1):43-51.
- 163 - Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, editors. *Sleep disorders*. New York:Wiley;1978.p.9-25.
- 164 - Guilleminault C, Querra Salva MA, Chowdhuri S, Poyares D. Normal pregnancy, daytime sleeping, snoring and blood pressure. *Sleep Med* 2000;1:289-97.
- 165 - Blyton EN, Kirjavainen TT, Sullivan CE. Hemodynamic responses to obstructive respiratory events during sleep are augmented in women with pré-eclâmpsia. *Am J Hypertens* 2001;14:1090-5.
- 166 - Demo, P. *Pesquisa e construção do conhecimento: metodologia científica no caminho de Habermas*. Rio de Janeiro; Tempo Brasileiro, 1994.

