



**Instituto Politécnico
Castelo Branco**
Escola Superior de Saúde
Dr. Lopes Dias



MONOGRAFIA

Influência das Fases do Sono NREM e REM na Apneia do Sono Central

Bruna Eduarda Vieira Alves

Data

Junho 2025

Influência das Fases do Sono NREM e REM na Apneia do Sono Central

Bruna Eduarda Vieira Alves

2025





**Politécnico
Castelo Branco**

Escola Superior de Saúde
Dr. Lopes Dias

Influência das Fases do Sono NREM e REM na Apneia do Sono Central

Bruna Eduarda Vieira Alves

Orientador

Dr. Daniel Vicente Loureiro Alfaiate

Monografia apresentada à Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias do Instituto Politécnico de Castelo Branco e Unidade Local de Saúde Médio Tejo para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de licenciado em Fisiologia Clínica, realizada sob a orientação científica do Adjunto Convidado Daniel Vicente Loureiro Alfaiate, do Instituto Politécnico de Castelo Branco.

Junho de 2025

Composição do júri

Presidente do júri

Doutora, Patrícia Margarida dos Santos Carvalheiro Coelho

Vogais

Mestre, Alexandre José Marques Pereira

Adjunto, Politécnico de Castelo Branco

Daniel Vicente Loureiro Alfaiate

Técnico superior de diagnóstico e Terapêutica Unidade Local de Saúde Médio Tejo

Adjunto convidado, Politécnico de Castelo Branco

Dedicatória

Para mim e para todas as pessoas que não acreditam nelas mesmas.

Agradecimentos

Expresso a minha mais profunda gratidão a todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a concretização deste trabalho e para a conclusão do meu percurso académico.

Os últimos quatro anos revelaram-se particularmente exigentes, mas, graças ao inestimável apoio da minha família, dos meus amigos e dos meus professores, foi possível ultrapassar os inúmeros desafios que se foram impondo.

Agradeço, em primeiro lugar, à minha família, pelo seu constante encorajamento em todas as etapas da minha vida. Em especial aos meus pais, ao meu segundo pai e aos meus avós, que sempre estiveram disponíveis em tudo o que precisei.

Aos meus amigos, pelo apoio demonstrado ao longo deste percurso, mesmo nos momentos em que a vida se revelou tão atribulada quanto a minha. Em especial, à minha amiga Beatriz Parrochinha, pelo seu companheirismo e auxílio constante.

Ao meu orientador científico, Professor Daniel Vicente Loureiro Alfaiate, a quem agradeço pela orientação prestada, pela disponibilidade incansável e pela paciência demonstrada ao longo de todo este processo. A realização deste trabalho não teria sido possível sem o seu contributo.

A todos os docentes que marcaram o meu percurso académico, em especial à Professora Doutora Patrícia Margarida dos Santos Carvalheiro Coelho, pelo apoio na realização deste estudo, em especial, na componente estatística.

Por fim, agradeço à minha amiga Carolina Esperança, à minha tia Tânia e ao meu pai, pela contribuição fundamental na revisão linguística e ortográfica deste trabalho.

Resumo

A apneia central do sono (ACS) é um distúrbio respiratório do sono complexo, caracterizado pela diminuição ou interrupção transitória do fluxo aéreo, associado ao esforço ventilatório reduzido ou ausente. Esta condição pode levar à indução de hipoxemia, reoxigenação e despertares que fragmentam o sono, levando a consequências cardiovasculares, nomeadamente disfunção ventricular esquerda e agravamento da insuficiência cardíaca (IC). Estudos indicam que a fisiopatologia da ACS se baseia na instabilidade do controlo ventilatório, especialmente durante a fase do sono *Non-Rapid eye movement (NREM)* e na fase do sono *Rapid eye movement (REM)* verifica-se uma diminuição da quimiossensibilidade que parece ter um efeito protetor contra o aparecimento da ACS nesta fase.

A recolha da amostra foi feita através da base de dados de 2019 a 2023, de exames polissonográficos previamente realizados, do laboratório de sono da Unidade Local de Saúde (ULS) Médio Tejo. A amostra é maioritariamente do sexo masculino (n=38; 64,4%), com a faixa etária mais prevalente entre os 59 a 68 anos. Os resultados obtidos mostram que a fase *NREM* está consistentemente associada a uma maior frequência e gravidade de eventos de apneia central em comparação com a fase do sono *REM*.

A evidência de que a apneia central do sono ocorre com maior frequência durante o sono *NREM* pode ser uma ferramenta complementar na avaliação dos distúrbios respiratórios mistos. A identificação de uma distribuição desproporcional de eventos centrais no sono *NREM*, em comparação com o *REM*, pode oferecer um critério adicional na diferenciação fenotípica destes distúrbios e na escolha do modo ventilatório terapêutico mais adequado. Esta abordagem centrada na análise da arquitetura do sono e na tipologia dos eventos respiratórios representa um passo importante na personalização da terapêutica e na melhoria dos resultados clínicos dos doentes com distúrbios respiratórios complexos do sono.

Palavras-chave

Apneia do sono central [D020182]; Sono de ondas lentas [D000077310];Polissonografia [D017286]; Sono *REM* [D012895].

Abstract

Central sleep apnea (CSA) is a complex sleep-related breathing disorder characterized by a transient reduction or cessation of airflow, associated with decreased or absent ventilatory effort. This condition can lead to hypoxemia, reoxygenation, and arousals that fragment sleep, resulting in cardiovascular consequences, including left ventricular dysfunction and worsening of heart failure. Studies suggest that the pathophysiology of CSA is primarily based on ventilatory control instability, especially during the Non-Rapid eye movement (NREM) sleep phase. In contrast, the Rapid eye movement (REM) phase is marked by a decrease in chemosensitivity, which appears as a protective effect against the occurrence of CSA.

Data were collected from a database of polysomnographic studies previous performed between 2019 and 2023 at the sleep laboratory of Unidade Local de Saúde Médio Tejo. The sample consisted predominantly of male participants (n=38; 64,4%) and the most prevalent age group was between 59 and 68 years. The results demonstrated that the NREM sleep phase was consistently associated with a higher frequency and severity of CSA events compared to the REM phase.

The evidence that CSA occurs more frequently during NREM sleep may serve as a complementary tool in the evaluation of mixed respiratory sleep disorders. Identifying a disproportionate distribution of central events during NREM sleep, as opposed to REM, may offer an additional criterion for phenotypic differentiation of these disorders and aid in selecting the most appropriate ventilatory treatment. This approach centered on sleep architecture analysis and the typology of respiratory events represents an important step toward the personalization of therapy and the improvement of clinical outcomes in patients with complex sleep-disordered breathing.

Keywords

Central Sleep Apnea [D020182]; Polysomnography[D017286]; REM sleep [D012895]; Sleep, Slow-Wave [D000077310].

Índice geral

Índice de símbolos	XV
Lista de tabelas	XVII
Lista de gráficos	XIX
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	XXI
1. Introdução	1
2. Enquadramento teórico	3
2.1 Apneia do sono	3
2.1.1 Síndrome da Apneia Obstrutiva do sono	3
2.1.2 Apneia mista	4
2.1.3 Apneia central do sono	4
2.3 Classificação de Apneia central do sono	7
2.3.1 Respiração de <i>Cheyne-Stokes</i>	7
2.3.2 Apneia central do sono devido a uma condição médica sem respiração de <i>Cheyne-Stokes</i>	8
2.3.3 Apneia central do sono induzida por grandes altitudes	8
2.3.4 Apneia central do sono induzida por medicamentos ou substâncias	9
2.3.5 Apneia central do sono emergente do tratamento	10
2.3.6 Apneia central do sono idiopática	10
2.4 Fisiopatologia da Apneia central do sono	11
2.4.1 <i>Loop gain</i>	11
2.4.2 Limiar apneico	12
2.4.3 Reserva de dióxido de carbono	13
2.4.4 Classificação fisiopatológica da apneia central do sono	13
2.5 Alterações no controlo ventilatório nas fases do sono	13
Contributo da Investigação	17
3. Objetivos	17
Objetivo geral	17
Objetivos específicos	17
4. Materiais e Métodos	17
5. Resultados	18
5.1 Caracterização da Amostra	18
5.2 Caracterização Antropométrica	20

5.3	Relação do Índice de massa corporal com o sexo e faixas etárias	20
5.4	Relação do número de apneias centrais com a percentagem de tempo em sono <i>Rapid eye movement</i> e <i>Non-rapid eye movement</i>	21
5.5	Número de apneias centrais das fases do sono por faixas etárias	23
5.6	Relação entre o número de apneias centrais com o índice de apneia-hipopneia na fase <i>Rapid Eye Movement</i>	24
5.7	Relação entre o número de apneias centrais com o índice de apneia-hipopneia na fase <i>Non-Rapid Eye Movement</i>	25
5.8	Relação entre o índice de apneia-hipopneia na fase <i>Rapid Eye Movement</i> e <i>Non-Rapid Eye Movement</i>	26
5.9	Índice de apneia-hipopneia em <i>Rapid Eye Movement</i> e <i>Non-Rapid Eye Movement</i> por faixa etária	27
6.0	Relação entre o índice de apneia-hipopneia e o índice de dessaturação de oxigénio na fase <i>Rapid Eye Movement</i>	28
6.1	Relação entre o índice de apneia-hipopneia e o índice de dessaturação de oxigénio na fase <i>Non-Rapid Eye Movement</i>	29
6.2	Relação entre a percentagem de dessaturação e o índice de Apneia-Hipopneia na fase <i>Rapid Eye Movement</i>	30
6.3	Relação entre a percentagem de dessaturação e o índice de apneia-hipopneia na fase <i>Non-Rapid Eye Movement</i>	31
	Discussão.....	33
	Conclusão	39
	Referências Bibliográficas.....	41
	Apêndices	45
	Apêndice A – Caderno de recolha de dados.....	46
	47
	Anexos	48
	Anexo A- Parecer da comissão de ética	49

Índice de símbolos

%- Percentagem

≥- Maior ou igual

≤- Menor ou igual

<- *Menor*

CO₂- dióxido de carbono

Kg/m²- Quilograma por metro quadrado

PCO₂- pressão parcial de dióxido de carbono

PO₂- pressão parcial de oxigénio

SpO₂- saturação de oxigénio

Lista de tabelas

Tabela 1- Relação do IMC com o sexo e as faixas etárias	21
Tabela 2- Relação do nº de apneias centrais com a percentagem de tempo em sono <i>REM</i> e <i>NREM</i>	23
Tabela 3- Relação do nº de apneias centrais por fases do sono e faixas etárias.	24
Tabela 4- IAH em REM e NREM por faixa etária.....	28

Lista de gráficos

Gráfico 1- Distribuição dos indivíduos pelo sexo.....	19
Gráfico 2- Distribuição dos indivíduos pelas faixas etárias.	19
Gráfico 3- Distribuição dos indivíduos pelas classes do IMC.	20
Gráfico 4- Relação do nº de apneias centrais com o IAH em <i>REM</i>	25
Gráfico 5- Relação do nº de apneias centrais com o IAH em <i>NREM</i>	26
Gráfico 6- Relação entre o IAH e <i>REM</i> e <i>NREM</i>	26
Gráfico 7- Relação entre IAH e IDO em <i>REM</i>	29
Gráfico 8- Relação entre IAH e IDO em <i>NREM</i>	30
Gráfico 9- Relação entre o IAH e a dessaturação em <i>REM</i>	31
Gráfico 10- Relação entre o IAH e a dessaturação em <i>NREM</i>	32

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AASM- American Academy of Sleep Medicine

ACS- Apneia central do sono

AVC- Acidente vascular cerebral

BiPAP- Bilevel Positive Airway Pressure

CPAP- Continuous Positive Airway Pressure

DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crónica

DRS- Distúrbios respiratórios do sono

FA- Fibrilhação auricular

FEVE- Fração de ejeção ventricular esquerda

HTA- Hipertensão arterial

IAH-Índice de apneia-hipopneia

IC-Insuficiência cardíaca

ICC-Insuficiência cardíaca congestiva

ICSD-3- International Classification of Sleep Disorders- 3rd Edition

IDO- Índice de dessaturação de oxigénio

IDR-Índice de distúrbio respiratório

IMC-Índice de massa corporal

IPCB- Instituto Politécnico de Castelo Branco

NREM- Non Rapid Eye-Movement

OMS- Organização Mundial da Saúde

PSG-Polissonografia

REM- Rapid Eye-movement

RERA-Respiratory effort-related arousal

SAOS- Síndrome de apneia obstrutiva do sono

SHHS-Sleep Heart Health Study

SPSS Statistics®- Statistical Product and Service Solutions

SRVAS-Síndrome de resistência das vias aéreas superiores

SVA-Servoventilação adaptativa

ULS- Unidade local de saúde

VNI-Ventilação não invasiva

1. Introdução

A apneia central do sono (ACS) é um distúrbio respiratório definido pela diminuição ou interrupção transitória do fluxo aéreo oronasal, associado ao esforço ventilatório reduzido ou ausente, em consequência de uma disfunção na formação do estímulo respiratório central.(1–5) A duração da apneia é de pelo menos 10 segundos, com uma redução de pelo menos 90% em relação ao pré-evento.(6,7)

A ACS apresenta uma grande variedade de manifestações clínicas, de acordo com a "*International Classification of Sleep Disorders – 3rd Edition*" (ICSD-3), elaborada pela "*American Academy of Sleep Medicine (AASM)*", inclui a respiração de *Cheyne-Stokes*, a ACS primária/idiopática, a ACS induzida por grandes altitudes, a ACS induzida por medicação ou substâncias, a ACS associada a comorbidades (sem respiração de *Cheyne-Stokes*) e a ACS emergente do tratamento.(3,8,9)

A fisiopatologia da ACS baseia-se na instabilidade do controlo ventilatório, especialmente durante o sono *Non-Rapid eye movement (NREM)* e maior vulnerabilidade na pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2). Esta instabilidade é explicada por três componentes principais: o *loop gain*, o limiar apneico e a reserva de dióxido de carbono (CO_2). (10,11)

Esta condição pode provocar episódios de hipoxemia, seguidos do seu restabelecimento e despertares que fragmentam o sono, originando consequências cardiovasculares, nomeadamente disfunção ventricular esquerda e agravamento da insuficiência cardíaca (IC).(12)

A sintomatologia da ACS pode incluir sonolência diurna, cefaleias matinais, hipoxemia intermitente e, em alguns casos, ronco.(5) Entre os principais fatores de risco destacam-se a mudança do estágio de sono, a idade e o sexo (sendo mais frequente em idosos e no sexo masculino), bem como algumas condições médicas, com destaque para a IC.(3,13)

Esta condição apresenta uma incidência consideravelmente inferior à da síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), sendo estimada em menos de 5% dos indivíduos avaliados em clínicas do sono.(4,5,14)

O diagnóstico padrão da ACS é realizado através da polissonografia (PSG), podendo este exame ser complementado pela monitorização transcutânea de CO_2 , útil na deteção de hipoventilação noturna.(15) A gravidade da ACS é quantificada pelo Índice de apneia-hipopneia (IAH). (6,16) O critério para diagnóstico, em adultos, é feito segundo as *guidelines ICSD-3 realizadas pela AASM*, tendo os indivíduos de apresentar pelo menos 5 eventos centrais por hora, (incluindo apneias e hipopneias centrais). (3,8)

O sono desempenha um papel fundamental na saúde e divide-se em duas fases principais, cada uma com características e funções distintas: a fase do sono *NREM* e a fase do sono *Rapid Eye Movement (REM)*. A fase *NREM* é ainda composta por três estágios (N1, N2 e N3), durante os quais ocorre uma desaceleração

progressiva da atividade cerebral desde a vigília até ao sono profundo, caracterizado pelo aparecimento de atividade delta. Por sua vez, a fase do sono *REM* é caracterizada pela presença de movimentos rápidos dos olhos, atonia muscular e atividade cerebral de frequências mistas e amplitude reduzida.(17,18)

Dada a elevada complexidade fisiopatológica da ACS e a escassez de estudos que exploram detalhadamente a sua relação com as diferentes fases do sono, torna-se fundamental aprofundar o conhecimento nesta área. Assim, o principal objetivo desta investigação é correlacionar a influência das fases do sono *NREM* e *REM* na ACS.

2. Enquadramento teórico

Os distúrbios respiratórios do sono (DRS) são caracterizados por alterações na respiração durante o sono e, segundo “*ICSD-3*”, dividem-se entre quatro categorias principais: a SAOS, a ACS, distúrbios de hipoventilação relacionada ao sono e distúrbios de hipoxemia relacionados ao sono. (9,19,20)

A categoria da SAOS é caracterizada por apneias e hipopneias obstrutivas em adultos e crianças, enquanto a ACS abrange diversos subtipos. Já os distúrbios de hipoventilação, associados ao aumento do PCO₂ durante o sono, incluem, por exemplo, a síndrome da hipoventilação por obesidade.(19,20)

Além destas, a *AASM* reconhece outras formas menos comuns de DRS, como o *respiratory effort-related arousals (RERA)* ou seja, despertares relacionados ao esforço respiratório, característicos da síndrome de resistência das vias aéreas superiores (SRVAS).(7,21)

Os DRS são comuns em pacientes com IC, como demonstrado por um estudo no qual 51% dos pacientes do sexo masculino com IC avaliados apresentavam algum tipo de DRS, sendo a maioria dos casos ACS, com uma prevalência de 40%. Nesse mesmo estudo, os principais fatores de risco associados à ACS incluíram o sexo masculino, a presença de fibrilhação auricular (FA), idade superior a 60 anos, uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) inferior a 30% e hipocapnia.(13)

2.1 Apneia do sono

A apneia do sono é um distúrbio respiratório do sono comum, que afeta milhões de pessoas em todo o mundo (22). Abrange a SAOS, a ACS, a apneia mista e hipopneia.(23)

Para ser considerado um evento de apneia, segundo as diretrizes publicadas pela *AASM*, este tem de ter uma duração de pelo menos 10 segundos e tem de apresentar uma interrupção do fluxo oronasal de pelo menos 90% em relação ao pré-evento. Em contrapartida, a hipopneia é um evento caracterizado pela redução do fluxo de ar em pelo menos 30% do pré-evento durante pelo menos 10 segundos e está associado a uma dessaturação do oxigénio de pelo menos 3% ou a um despertar.(6,7,24)

2.1.1 Síndrome da Apneia Obstrutiva do sono

A SAOS é caracterizada pela interrupção do fluxo aéreo oronasal. O que a distingue da ACS é a prevalência dos esforços respiratórios toracoabdominais (5,22,25,26). Além disso, na SAOS, a interrupção do fluxo é causada pela obstrução das vias aéreas superiores, que bloqueiam a passagem do ar. Essa obstrução leva a episódios de apneia ou hipopneia.(22,25,27)

Segundo as *guidelines da AASM*, uma hipopneia é classificada como obstrutiva quando, durante o evento, há presença de ronco, aumento do achatamento da curva de fluxo inspiratório, limitação do fluxo inspiratório e movimento paradoxal

das bandas toracoabdominais, sinais que não estão presentes no período pré-evento.(6,24)

Esta condição é a forma mais prevalente da síndrome de apneias do sono, afetando mais de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo. (25)

Alguns dos sintomas desta patologia incluem fadiga, sonolência diurna, arritmias e hipertensão arterial (HTA) (22). Já algumas das consequências incluem fragmentação do sono, instabilidade da pressão intratorácica, hipoxemia, ativação do sistema nervoso simpático, disfunção endotelial e aumento do risco trombótico. (28)

Quando não tratada, a SAOS pode agravar condições como obesidade, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), FA, arritmias noturnas, acidente vascular cerebral (AVC), HTA, diabetes *mellitus* tipo II e hipertensão pulmonar.(28)

2.1.2 Apneia mista

A apneia mista é classificada quando o evento cumpre os critérios de apneia e apresenta componente central no início do evento (ausência de esforços respiratórios) e componente obstrutiva no final do evento (mantendo os esforços respiratórios). (6,7)

2.1.3 Apneia central do sono

A ACS é um distúrbio respiratório do sono caracterizado por episódios de apneia (interrupção de pelo menos 90% do fluxo aéreo) ou hipopneia (redução de pelo menos 30% do fluxo aéreo), associados à diminuição ou ausência de esforço respiratório, resultante de uma “falha” no impulso respiratório gerado na região ponto-medular do cérebro.(3,7,13,26)

Para além dessa “falha primária”, a ACS pode também surgir devido a fatores como transições entre os estágios do sono, hipocapnia transitória e ainda por instabilidade no controlo ventilatório. (13)

Um estudo demonstrou que, embora na ACS típica não haja esforço toracoabdominal nem limitação de fluxo associado à obstrução, foi observado que, durante episódios induzidos de apneia central hipocápnica e hipopneia central, ocorria estreitamento das vias aéreas superiores ao nível retropalatal.(3)

As hipopneias obstrutiva e central devem ser classificadas segundo critérios da AASM. A diferenciação da hipopneia obstrutiva e central muitas vezes pode ser desafiante, sendo esta dificuldade causada por imprecisões dos traçados, dificuldade na prática clínica pela aplicação dos critérios definidos e quando a hipopneia apresenta características tanto obstrutivas como centrais. (6,15,24)

No que diz respeito à sintomatologia, a ACS pode ou não apresentar ronco (não sendo um critério de diagnóstico), sonolência diurna, cefaleias matinais, fragmentação do sono e hipoxemia intermitente, sintomas comuns em ambos os tipos de apneia. Os sintomas da ACS podem ser confundidos com outras condições subjacentes, o que dificulta o seu diagnóstico preciso.(5)

Ao contrário do que acontece na SAOS, que é muito mais estudada, a ACS é menos comum, mais difícil de diagnosticar e ainda não há total compreensão sobre a mesma. (5)

Esta tem maior incidência em populações com condições como IC, AVC, distúrbios neuromusculares, hipotireoidismo e insuficiência renal. Cerca de 40% dos pacientes pós-AVC desenvolveram esta condição. (5,13)

A transição entre os estágios de sono, especialmente na fase do sono *NREM*, pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de ACS. Outros fatores de risco incluem o sexo masculino, a idade avançada e diversas comorbidades, como as já mencionadas anteriormente, que podem contribuir para a manifestação desta doença. (13)

Estudos demonstram que a prevalência da ACS é significativamente maior em idosos (12,1%), do que em adultos de meia-idade (1,7%). Para além disso, também apresenta um predomínio marcado no sexo masculino, com uma prevalência de 7,8% nos homens, comparativamente a apenas 0,3% nas mulheres. (13)

O aumento da incidência da ACS em idosos está associado a diversos fatores de risco. Entre eles, destaca-se a maior instabilidade do sono e da regulação respiratória, características comuns no envelhecimento. Além disso, contribuem para esse aumento, a maior prevalência de doenças cardiovasculares e distúrbios neurológicos, bem como o uso frequente de medicamentos sedativos, como os opioides.(5)

O diagnóstico *gold-standard* da ACS é a PSG. Neste exame é utilizado um conjunto de canais de forma a avaliar o sono e os seus distúrbios. Canal de eletroencefalograma, eletrooculograma, eletrocardiograma, oximetria, cânula e/ou termistor para avaliar o fluxo de ar, bandas abdominais e torácicas para avaliar o esforço, canal para o mento, canal para o movimento das pernas, canal para avaliar o ronco e posição corporal. (6,15,22)

A PSG pode ser realizada em diferentes níveis. A PSG nível 1, realizada em laboratório, é a mais completa, permitindo a avaliação detalhada do sono e dos distúrbios respiratórios. Já a PSG nível 3 (cardio-respiratória) é realizada de forma ambulatoria, utilizando entre três a quatro canais, incluindo sensores para o fluxo oronasal, esforço respiratório, saturação de oxigénio, posição corporal e frequência cardíaca.(29)

Durante a realização do exame, podem-se aplicar questionários para complementar a avaliação, como a Escala de Sonolência de *Epworth*.(29)

Para além disso, a monitorização transcutânea dos níveis de CO₂ deve ser considerada, uma vez que, alguns subtipos de ACS podem não apresentar hipoventilação de forma evidente.(15) A hipoventilação durante o sono é definida segundo os critérios da *AASM*, quando há presença de níveis de PCO₂ superiores a 55 mmHg durante um período de pelo menos 10 minutos, ou aumento de pelo menos 10 mmHg do PCO₂ durante o sono, em relação ao valor basal na vigília na

posição de supina, para um valor com mais de 50 mmHg, também por um período mínimo de 10 minutos no sono.(30)

Na prática clínica e polissonográfica, a gravidade das apneias é classificada com base no IAH. (7,19) No entanto, em casos com *RERAs* é necessário utilizar o índice de Distúrbios Respiratórios (IDR), que inclui o número de apneias, hipopneias e *RERAs*, por hora de sono.(31)

O critério para diagnóstico, em adultos, é feito segundo as *guidelines ICSD-3* realizadas pela *AASM*, tendo os indivíduos de apresentar pelo menos 5 eventos centrais por hora, (incluindo apneias e hipopneias centrais). (3,8,9) Já para pacientes com IC, têm de apresentar IAH de pelo menos 15 eventos/hora e pelo menos 50% de eventos sendo centrais.(8)

O tratamento da ACS pode ser realizado através de ventilação mecânica não invasiva (VNI), *continuous positive airway pressure (CPAP)*, *bilevel positive airway pressure (BiPAP)* e com servoventilação adaptativa (SVA). Para além disso, também pode ser usada oxigenoterapia, administração de CO₂ e medicação farmacológica.(3)

O uso de *CPAP* é recomendado como terapia de primeira linha, devido à sua capacidade de manter as vias aéreas permeáveis e estabilizar o débito ventilatório compensatório. Em pacientes com ACS associada à SAOS, o uso do *CPAP* é considerado uma opção razoável. Estudos demonstraram que esta abordagem reduz o número de eventos por hora. Embora, inicialmente não tenha demonstrado impacto significativo na mortalidade, pesquisas subsequentes indicaram uma possível redução da mortalidade com o uso do *CPAP*.(3)

O *BiPAP* é frequentemente utilizado em doentes com ACS hipercápnica. Estudos revelaram ser eficaz em doentes com IC, com respiração de *Cheyne-Stokes* e com ACS induzida por opioides. Esta opção de tratamento, especialmente usada quando o *CPAP* não é eficaz, atua de forma a normalizar o IAH, aumentar a ventilação e o volume alveolar.(3)

A SVA atua fornecendo apoio ventilatório ao doente consoante o seu esforço. A pressão inspiratória é fornecida sob pressão expiratória final positiva quando deteta o aparecimento de apneias centrais. Apesar de ser uma opção viável aos doentes com ACS e FEVE preservada, estudos revelaram aumento da mortalidade em doentes com FEVE reduzido, e por isso, esta terapia não é recomendada nestes casos.(3)

Estudos apontam que a oxigenoterapia noturna pode reduzir episódios de ACS em pacientes com ICC e melhorar a qualidade de vida. (3) Outra alternativa é a estimulação do nervo frénico, opção de tratamento aprovada em 2017 para o tratamento de ACS moderada a grave. Consiste na implantação de um dispositivo, via transvenosa, que estimula o nervo frénico levando-o a estimular o hemidiafragma. Isto resulta em contrações no diafragma e pressão negativa. (32)

Esta alternativa demonstrou benefícios na redução de eventos de ACS, melhoria da sonolência diurna e da qualidade de vida.(3)

Embora ainda não existam diretrizes específicas que recomendem o uso de medicamentos para tratar a ACS, diversos fármacos têm sido estudados com resultados promissores. O uso de hipnóticos pode reduzir a instabilidade do sono, aumentar o tempo total de sono e diminuir o número de apneias e despertares. A acetazolamida atua aumentando o impulso respiratório e reduzindo o número de eventos respiratórios. Fármacos como a buspirona e a mirtazapina têm mostrado eficácia na redução da ACS hipocápnica em indivíduos com lesões medulares. Já a teofilina tem sido utilizada em pacientes com IC, pelos seus efeitos benéficos atribuídos à inibição dos recetores de adenosina na medula, resultando num maior estímulo ventilatório.(3)

2.3 Classificação de Apneia central do sono

A ACS pode manifestar-se sob diferentes formas clínicas. De acordo com a *ICSD-3*, a ACS é dividida em seis subtipos: ACS com respiração de *Cheyne-Stokes*, ACS associada a uma condição médica sem apresentar o padrão de *Cheyne-Stokes*, ACS relacionada à respiração periódica em grandes altitudes, ACS induzida por medicamentos ou substâncias, ACS emergente do tratamento e, a ACS primária (idiopática). Esta classificação permite uma melhor compreensão das diferentes apresentações clínicas da doença.(3,8,9,13)

2.3.1 Respiração de *Cheyne-Stokes*

A respiração de *Cheyne-Stokes* é uma forma de respiração periódica, caracterizada por flutuações cíclicas na amplitude do volume corrente, com um padrão progressivo de crescendo e decrescendo, intercalado por episódios de apneias e/ou hipopneias centrais. (33) Esta manifestação de ACS apresenta um subtipo organizado e rítmico.(34)

Segundo os critérios *AASM*, este padrão deve ser pontuado quando ocorrem (6,33):

- Pelo menos três apneias e/ou hipopneias centrais consecutivas, separadas por uma variação crescente e decrescente na amplitude respiratória e duração do ciclo de igual ou superior a 40 segundos; (6,33)
- Ou quando se observam cinco ou mais eventos centrais por hora, associados ao padrão respiratório característico, registado durante um período mínimo de duas horas de sono.(6,33)

Nesta condição a duração da hiperventilação é maior do que a duração da apneia na ACS.(33)

A prevalência desta condição ainda não é totalmente conhecida, sendo considerada uma condição rara. Este tipo de ACS tem maior incidência em doentes com IC e AVC. Nos pacientes com IC, a incidência varia entre 25% e 50%, sendo mais elevada nos casos de IC sistólica em comparação com a IC diastólica. Fatores

de risco como o sexo masculino, idade avançada, sedentarismo, FA, aumento da pressão de enchimento ventricular e remodelamento cardíaco avançado aumentam a predisposição para o seu desenvolvimento.(33)

Do ponto de vista fisiopatológico, este padrão está associado a uma instabilidade no controlo ventilatório, resultando em hiperventilação seguida de hipocapnia, a qual reduz a PCO_2 abaixo do limiar apneico, desencadeando episódios de apneia central. Este ciclo é perpetuado pela sensibilidade aumentada dos quimiorreceptores e pelo tempo de circulação prolongado típico da IC. (33)

Em pacientes com IC ou AVC, o controlo ventilatório encontra-se comprometido, o que facilita a ocorrência desta condição. Nestes casos, os níveis de PCO_2 tendem a manter-se reduzidos, tanto durante a vigília como durante o sono, com uma reserva de CO_2 diminuída, variando entre 1,3 mmHg e 3 mmHg abaixo dos níveis de repouso. (33)

O mecanismo de *feedback* ventilatório encontra-se desregulado, permitindo que, durante a hiperventilação, os níveis de PCO_2 frequentemente se reduzam a valores inferiores ao limiar apneico, o que precipita novos episódios apneicos. Estes ciclos repetitivos de apneia e hiperventilação culminam no padrão clássico de crescendo e decrescendo da respiração de *Cheyne-Stokes*.(33)

2.3.2 Apneia central do sono devido a uma condição médica sem respiração de *Cheyne-Stokes*

Este subtipo de ACS ocorre em doentes com patologias cardíacas, renais ou neuromusculares, mas sem apresentar o padrão clássico de respiração da forma *Cheyne-Stokes*. A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e doença pulmonar intersticial são alguns exemplos de patologias.(8)

A causa da ACS nestes contextos varia de acordo com a condição de base. Em algumas situações, como na insuficiência renal, pode haver um aumento da *loop gain* devido ao excesso de líquidos ou outras alterações metabólicas. E em outras condições, como na DPOC, a ACS pode decorrer por um défice no impulso respiratório ou pela fraqueza muscular.(8)

No caso de doenças neurológicas, embora não tenha sido identificado um vínculo direto de causa-efeito entre estas e a ACS, existem associações observacionais que merecem destaque. Algumas investigações identificaram relação entre a doença de *Parkinson* e ACS, embora, os mecanismos fisiológicos ainda não estejam completamente esclarecidos. De forma semelhante, a doença de *Alzheimer* e outras demências têm sido associadas à ACS, ainda que, de forma menos expressiva do que à SAOS.(8)

2.3.3 Apneia central do sono induzida por grandes altitudes

A ACS induzida por grandes altitudes, é caracterizada por uma respiração periódica tipicamente por 2 a 4 respirações separadas por uma apneia, de forma repetitiva. Este tipo de ACS, pode ocorrer em altitudes acima dos 2000 metros

(dependendo do indivíduo), mas com 5000 metros de altitude, ocorre na maioria dos indivíduos. (8,35)

Segundo os critérios de diagnóstico do *ISCD-3 text revision*, os doentes têm de apresentar o distúrbio em altas altitudes. Devem também, apresentar pelo menos um destes sinais ou sintomas: sonolência, dificuldade em iniciar e manter o sono, despertares frequentes, sono não reparador, dispneia ao despertar e cefaleias matinais. A PSG em altas altitudes tem de revelar apneias ou hipopneias centrais com IAHL de ≥ 5 eventos por hora. (36)

Esta condição ocorre principalmente devido a alterações no controlo ventilatório causadas por hipoxia e por hipocapnia. (8,35,37) Quando um indivíduo sobe para grandes altitudes, o ar rarefeito leva a um aumento do estímulo ventilatório para compensar a hipoxia. Isto provoca hiperventilação, que, por sua vez, baixa demasiado os níveis de CO_2 no sangue. Se o PCO_2 descer abaixo do limiar apneico, o impulso respiratório é inibido e ocorre a apneia central.(8,35)

Além disso, o *loop gain* elevado contribui para um ciclo de hiperventilação seguido de apneia. (8,35,37) A alteração do fluxo sanguíneo cerebral (com queda inicial do débito que afeta a eliminação do CO_2 pelos quimiorreceptores centrais) também pode agravar a instabilidade respiratória.(8,35)

2.3.4 Apneia central do sono induzida por medicamentos ou substâncias

A ACS pode ser induzida por medicamentos ou substâncias, sendo este um tipo relativamente recente descrito na literatura. O uso de opioides é a causa mais comum desta forma de ACS. Estudos indicam que, cerca de um terço dos doentes em tratamento crónico com opioides, desenvolve algum grau de apneia central.(8,38)

Os opioides têm diversos efeitos no sistema respiratório: reduzem a frequência respiratória, diminuem a ventilação alveolar, promovem retenção de CO_2 e diminuem o oxigénio. Além disso, causam um padrão respiratório irregular e instável durante o sono.(8)

Do ponto de vista fisiopatológico, o padrão da apneia central associada aos opioides assemelha-se ao observado em grandes altitudes, sendo caracterizado por um *loop gain* elevado.(8)

Este aumento do *loop gain* pode estar relacionado a uma capacidade reduzida de proteção do CO_2 por um aumento alveolar do PCO_2 . Sendo assim, há uma resposta quimiorreceptora exacerbada à hipoxia, provocada pela hipoventilação e consequente hipoxemia. Para além disso, há uma acentuada resposta ventilatória à hipoxia, mesmo quando a saturação de oxigénio já está comprometida. Presume-se que o aumento do CO_2 venoso também contribua para uma eliminação mais eficiente do CO_2 alveolar, o que, paradoxalmente, amplifica a instabilidade respiratória (aumento do *plant gain*). (8)

2.3.5 Apneia central do sono emergente do tratamento

A ACS emergente do tratamento, anteriormente denominada por “apneia do sono complexa”, é uma forma específica ACS, caracterizada pelo aparecimento ou persistência de apneias centrais após o início de terapia com pressão positiva (como o *CPAP*) para tratamento da SAOS. (39) Esta condição não está associada à hipercapnia e tem uma fisiopatologia distinta, embora ainda não completamente esclarecida.(40)

Os critérios de diagnóstico de acordo com *ICSD-3* incluem: presença do diagnóstico de SAOS; tratamento da SAOS com VNI de pressão positiva nas vias aéreas; aparecimento ou resistência de apneias ou hipopneias centrais durante a terapia, com IAH ≥ 5 eventos/hora e número de eventos centrais $\geq 50\%$ do total dos eventos e ACS que não seja explicada por outro subtipo.(41) Os critérios do *ICSD-3 text revision*, indicam que os doentes têm de apresentar pelo menos um sinal ou sintoma atribuído aos eventos centrais sendo estes : sonolência, dificuldade em manter o sono , insónia, despertares frequentes, sono não reparador , despertares com dispneia e apneias testemunhadas.(36)

Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar o seu aparecimento. Estes mecanismos podem agir de forma conjunta entre si, variando entre os pacientes. Em muitos casos, a ACS emergente do tratamento é transitória e pode resolver-se espontaneamente.(40)

A instabilidade no controlo ventilatório é um deles (*loop gain* elevado). Os pacientes com um sistema de controlo ventilatório hipersensível apresentam respostas exageradas a pequenas variações no PCO_2 . O *CPAP*, ao estabilizar a via aérea, pode levar a uma hiperventilação relativa, diminuindo o PCO_2 abaixo do limiar apneico, o que desencadeia episódios de apneia central.(40)

Outro possível mecanismo é o baixo limiar de despertar. Alguns pacientes apresentam despertares frequentes, que induzem hiperventilação e subsequente queda da PCO_2 , levando a apneias centrais. O *CPAP* pode ainda agravar ao aumentar a resistência nasal e fragmentar ainda mais o sono.(40)

O uso excessivo de pressão positiva pode causar distensão pulmonar, ativando os recetores vagais que inibem o centro respiratório e provocar assim, pausas inspiratórias.(40)

O tempo de circulação prolongado leva, especialmente em doentes com SAOS e IC, a alterações nas gasometrias arteriais pelo centro respiratório.(40)

2.3.6 Apneia central do sono idiopática

A ACS idiopática ou primária é uma forma rara de apneia central que se manifesta na ausência de causas conhecidas sejam cardíacas, neurológicas ou uso de fármacos que justifiquem a sua ocorrência. A sua prevalência estimada varia entre 4% e 7% entre os pacientes com ACS referenciados para clínicas de sono,

embora um estudo de 151 pacientes com ACS tenha identificado 11% com ACS idiopática, reforçando a sua possível subvalorização clínica.(8,42)

Tal como nas outras formas de ACS, a PSG revela cinco ou mais eventos respiratórios por hora, sendo que mais de 50% desses eventos são apneias ou hipopneias de origem central. Ao contrário da respiração de *Cheyne-Stokes*, os ciclos respiratórios na ACS primária são mais curtos, com uma duração típica entre 30 e 40 segundos.(8)

A quimiossensibilidade aumentada e uma resposta ventilatória exagerada contribuem para a fisiopatologia desta condição. O sono dos doentes tende a ser fragmentado, o que agrava ainda mais a instabilidade respiratória.(8)

2.4 Fisiopatologia da Apneia central do sono

Os diferentes fenótipos da ACS podem ser divididos em duas categorias principais com base na fisiopatologia respiratória. Na ACS hipercápnica, ocorre uma redução do débito ventilatório e uma ventilação por minuto diminuída, o que resulta em hipercapnia. Por outro lado, na ACS não hipercápnica e não hipocápnica, a ventilação por minuto está aumentada devido a um aumento do *drive* ventilatório e instabilidade respiratória.(10)

Os subtipos de ACS são na maioria não hipercápnicos, como a ACS idiopática, a ACS associada a comorbidades (IC), a ACS emergente do tratamento e a ACS induzida por grandes altitudes. No caso de ACS induzida por medicamentos esta pode ou não estar associada a hipercapnia.(10)

A fisiopatologia da ACS engloba 3 componentes fundamentais: o *loop gain*, o limiar apneico e a reserva de CO₂.(10)

2.4.1 *Loop gain*

O *loop gain* representa a sensibilidade e a estabilidade (ou instabilidade) do sistema de controlo ventilatório, isto é, descreve a resposta do organismo a qualquer perturbação na respiração, como, por exemplo, um despertar. (8,10,39) O controlo ventilatório é um sistema de *feedback* negativo que mantém a homeostase dentro dos parâmetros de normalidade.(39) Esse *feedback* é realizado pelos quimiorreceptores periféricos e centrais.(8)

Os quimiorreceptores periféricos estão localizados nos corpos carotídeos, na bifurcação das artérias carótida interna e externa, e detetam mudanças nos níveis de PCO₂ e pressão parcial de oxigénio (PO₂). Já os quimiorreceptores centrais, localizados na medula e na ponte, detetam o aumento do PCO₂. Estes quimiorreceptores centrais são responsáveis por regular o esforço ventilatório e criam *feedback* para gerar força ao diafragma e aos músculos intercostais, funções que também são influenciadas pelos quimiorreceptores periféricos.(8)

Foram realizados estudos em canídeos que demonstraram que os corpos carotídeos são essenciais para a deteção do valor diminuído de PCO₂ e para a regulação da instabilidade ventilatória e apneias cíclicas. No entanto, investigações

adicionais demonstraram que a hipocapnia induzida isoladamente ao nível de quimiorreceptores periféricos ou centrais não é suficiente para provocar apneia. Quando induzida ao nível dos corpos carotídeos isolados, a hipocapnia apresentou um efeito inibitório sobre a sensibilidade central ao CO₂, sugerindo uma interdependência funcional entre quimiorreceptores centrais e periféricos como mediadores essenciais da apneia induzida por hipocapnia transitória.(11,39)

Em indivíduos saudáveis, pequenas variações são corrigidas pelos quimiorreceptores, prevenindo assim o desenvolvimento de apneias. No entanto, em pacientes com IC ou outras condições, o sistema torna-se hipersensível e pequenas alterações, provocam respostas ventilatórias exageradas, favorecendo a ocorrência de apneias centrais. (8,39)

Um *loop gain* elevado gera instabilidade ventilatória, com oscilações entre hiperventilação e apneia/hipopneia central. Este padrão, conhecido como *overshoot* (hiperventilação) e *undershoot* (hipoventilação), reflete uma resposta desproporcional aos estímulos respiratórios.(8,39)

Este conceito baseia-se na interação de três componentes(10):

- *Plant gain* – Refere-se à forma como os pulmões respondem a mudanças na ventilação. Ou seja, indica quanto varia a concentração de CO₂ no sangue em resposta a uma alteração na ventilação por minuto. Quanto maior esta variação, maior o *plant gain*.(10)
- *Feedback gain* – Representa a quimiossensibilidade, ou seja, a resposta ventilatória a alterações nos níveis de CO₂.(10)
- *Controller gain*- Representa a capacidade dos quimiorreceptores periféricos e quimiorreceptores centrais responderem a alterações do PCO₂ e PO₂. (10,37)

O *gain loop* também pode ser influenciado pelo atraso da circulação entre o *plant* e *feedback gain*.(10)

Há alguns autores que descrevem o *loop gain* de forma diferente, através do *plant gain*, *controller gain* e pelo *mixing gain* (circulação).(10)

2.4.2 Limiar apneico

O limiar apneico é um conceito fundamental para compreender o momento em que a respiração cessa durante o sono. Este parâmetro representa o valor mínimo de CO₂ no sangue necessário para manter o estímulo respiratório ativo. Enquanto a concentração de CO₂ se mantiver acima desse limiar, o centro respiratório continua a comandar a respiração. No entanto, se ocorrer uma hiperventilação, essa ventilação excessiva pode eliminar demasiado CO₂, fazendo com que o seu nível desça abaixo do limiar apneico. Quando isso acontece, o centro respiratório suspende temporariamente o impulso para respirar, originando uma apneia central.(10)

2.4.3 Reserva de dióxido de carbono

A reserva de CO₂ é definida como a diferença entre o nível real de CO₂ e o limiar apneico. Quando essa margem é muito reduzida, o sistema respiratório torna-se mais vulnerável e pequenos aumentos na ventilação por minuto podem ser suficientes para baixar a PCO₂ abaixo do limiar necessário para manter o impulso respiratório, resultando na ACS. Assim, uma reserva de CO₂ reduzida, aumenta significativamente a probabilidade de apneias centrais e contribui para a instabilidade do padrão respiratório.(10)

2.4.4 Classificação fisiopatológica da apneia central do sono

A ACS pode ser secundária à hipoventilação alveolar, e ocorre sobretudo em indivíduos com hipercapnia diurna ou com reserva respiratória comprometida, nos quais a eliminação do impulso respiratório ligado ao estado de vigília leva à diminuição da ventilação durante o sono.(13)

Esta condição está associada a várias patologias, como doenças neuromusculares (por exemplo, esclerose lateral amiotrófica), e anomalias graves da mecânica pulmonar, como a cifoescoliose.(13)

Nestes casos, a fisiologia respiratória torna-se extremamente instável: devido à hipercapnia pré-existente, mesmo pequenas alterações na ventilação alveolar podem provocar grandes oscilações nos níveis de PCO₂ (aumento do *plant gain*) Assim, um despertar transitório durante o sono pode provocar uma hiperventilação ligeira, suficiente para baixar a PCO₂ abaixo do limiar apneico e induzir um evento de apneia central.(13)

Contudo, a ACS também pode ser secundária à hiperventilação. Neste caso, é o mecanismo subjacente mais comum onde ocorre episódio de hipocapnia no pós-hiperventilação. Ocorre instabilidade transitória do controlo ventilatório e a ventilação alveolar pode se encontrar normal ou aumentada.(13)

Este mecanismo apresenta maior incidência em indivíduos com IC, pois estes podem apresentar hipocapnia durante a vigília, devido à patologia. Nestes casos, existiu um maior tempo de circulação de sistema *feedback* negativo para positivo provocando *overshoot* e *undershoot* da ventilação e hipo e hiperventilação persistente.(13)

2.5 Alterações no controlo ventilatório nas fases do sono

A estrutura do sono é composta por dois estágios, a fase do sono *REM* e a fase do sono *NREM*. A fase do sono *NREM* engloba 3 estágios do sono diferentes- fase N1, N2 e N3.(17,18)

A fase N1, representa a fase mais leve do sono onde ocorre a transição da vigília para o sono. É caracterizado por frequências mistas de baixas amplitudes (4 a 7Hz), por um período de pelo menos 50% da época e movimentos oculares lentos. É responsável por 5% a 10% do tempo total de sono em doentes adultos. (17,18)

A fase N2 representa a maior fase de sono, com 45% a 55% do tempo total de sono. Nesta fase aparecem os fusos do sono e complexos K. Os fusos do sono normalmente duram 0.5 segundos e apresentam frequências de 11 a 16 Hz, com maior prevalência nas derivações centrais. Já os complexos K são ondas com componentes negativas e agudas, seguidas por uma componente positiva, e com uma duração de pelo menos 5 segundos. Apresentam maior frequência nas derivações frontais.(17,18)

A fase N3 ou também denominada por “sono profundo”. É caracterizada por ondas Delta no traçado, de baixa duração com frequências compreendidas entre 0.5 e 2 Hz e com alta amplitude superior a 75 microvolts. Esta fase compreende 10 a 20% do tempo total de sono e tem maior incidência na primeira metade da noite, uma vez que, esta fase representa o impulso homeostático para dormir, que é máximo após a vigília.(17,18)

Já o sono *REM* é caracterizado por frequências mistas de baixas amplitudes, ondas de serra (entre 2 e 6 Hz), movimentos rápidos dos olhos (conjugados, irregulares, com pico acentuado e fase inicial inferior a 500 milissegundos). Nesta fase o mento (através do eletromiograma) apresenta atonia.(17)

Durante o sono *NREM*, observa-se uma redução dos mecanismos excitatórios centrais que, durante a vigília, atuam para preservar o *drive* ventilatório após estímulos quimiorreflexos. Esta atenuação torna o sistema de controlo respiratório mais vulnerável a perturbações, favorecendo a ocorrência de eventos respiratórios, como a apneia central. Além disso, a interrupção transitória da atividade dos neurónios do ritmo respiratório medular durante o sono *NREM* facilita a aproximação ao limiar apneico, que pode ser atingido após uma hiperventilação leve, resultando em hipocapnia e subsequente supressão do impulso respiratório.(11)

A perda de “vigilância” do sistema de controlo respiratório durante o sono *NREM* deve-se à ausência de resposta ventilatória imediata a cargas respiratórias, como o aumento da resistência das vias aéreas. Esta resposta está presente durante a vigília, mas ausente no sono *NREM*, reforçando a vulnerabilidade a eventos respiratórios durante esta fase.(11)

Outro fator relevante é que o *loop gain* tende a aumentar progressivamente ao longo da noite, especialmente durante o sono *NREM*. Este aumento do *loop gain* contribui para a maior frequência e duração dos episódios de apneia central observados.(39)

A ACS ocorre de forma mais rara durante o sono *REM*, pois, ao contrário do que acontece na fase do sono *NREM*, o limiar apneico não é ultrapassado tão facilmente, devido ao aumento do impulso neuronal inspiratório.(43)

Dois mecanismos contribuem para os *overshoots* ventilatórios pós-apneicos, sendo estes: a prolongação da apneia até que os níveis de PCO_2 ultrapassem os

valores basais normais e microdespertares no final das apneias que potenciam a resposta ventilatória aos estímulos quimiorreceptores.(11)

Foi realizado um estudo a 141 pacientes com SAOS (divididos em 3 grupos consoante a gravidade da SAOS), que procurou investigar a prevalência da ACS nas fases do sono *REM* e *NREM* em pacientes com SAOS.(44)

Este estudo revelou que, a maioria dos eventos apneicos centrais não ocorreram durante a fase do sono *REM*, em qualquer grupo de gravidade. Quando ajustada a fase do sono *REM* e *NREM* (tendo em conta que, passamos menos tempo em sono *REM* e a ACS é menos provável de surgir nesta fase) a frequência dos eventos apneicos centrais foi significativamente maior na fase do sono *NREM* do que na fase do sono *REM*. Esta observação apenas se verificou no grupo de SAOS grave.(44)

Segundo, os autores deste estudo, um estudo anterior revelou que o *loop gain* é menor na fase do sono *REM* do que na fase do sono *NREM*. A ACS está associada a um elevado *loop gain* o que é consistente com os resultados apresentados pelos autores. (44)

Outros estudos revelam que o *loop gain* não é excessivamente diminuído na fase do sono *REM*, pois está associado ao aumento do *plant gain*. (44)

Para além disso, a quimiossensibilidade dos quimiorreceptores periféricos e centrais são fundamentais para o controlo do *drive* ventilatório. Esta diminui da vigília para o sono *NREM* e é ainda mais baixa durante a fase do sono *REM*. Esta diminuição parece apresentar um possível papel “protetor” contra a ocorrência dos eventos apneicos centrais e pode favorecer a ocorrência de eventos apneicos obstrutivos.(44)

Embora a ACS seja menos comum durante o sono *REM*, existem casos em que ela se manifesta predominantemente nesta fase. (43)

Os centros respiratórios são compostos por três principais grupos de neurónios localizados no tronco encefálico: o grupo respiratório dorsal, o grupo respiratório ventral e o complexo parabraquial.(43)

O grupo respiratório dorsal está envolvido no controlo da respiração e na regulação de reflexos cardiovasculares. Já o grupo respiratório ventral inclui estruturas como o complexo de *Bötzinger*, o complexo pré-*Bötzinger*, a região rostral e outros núcleos mais caudais. Destaca-se o complexo pré-*Bötzinger*, por ser considerado a principal região responsável pela formação do ritmo respiratório na medula, juntamente com o núcleo retrotrapezoide, desempenham um papel fundamental no controlo ventilatório durante o sono.(43)

Durante o sono *NREM*, o núcleo retrotrapezoide controla a ventilação, e a sua inibição pode levar à diminuição da atividade motora respiratória. Estudos experimentais em modelos animais demonstraram que a destruição do complexo

pré-Bötzinger resulta numa redução do volume corrente e da frequência respiratória, especialmente durante a fase do sono *REM*.(43)

Um relato de caso, com história de enfarte medular, revelou ACS predominante na fase do sono *REM*. Acredita-se que a causa esteja relacionada a alterações estruturais ou funcionais nos núcleos respiratórios centrais predominantes no sono *REM*. Estas disfunções comprometem o controlo ventilatório e favorecem o surgimento de um limiar apneico durante o *REM*.(43)

Assim, oscilações ventilatórias que levam à redução da PCO_2 podem facilitar a queda abaixo do limiar apneico, desencadeando episódios de apneia central. Contudo, os mecanismos neuronais mais específicos ainda necessitam de estudos adicionais.(43)

Contributo da Investigação

3. Objetivos

Objetivo geral

Correlacionar a influência do sono *REM* e *NREM* na ACS.

Objetivos específicos

Comparar o número de eventos centrais no sono registados entre as fases *REM* e *NREM*.

4. Materiais e Métodos

Após obter o parecer positivo da comissão de ética da Unidade Local de Saúde Médio Tejo, E.P.E (ULS Médio Tejo), e após ter fornecido o acesso a este estudo à comissão de Ética do Instituto Politécnico de Castelo Branco (IPCB), a amostra foi recolhida através da base de dados referente aos anos de 2019 a 2023, do laboratório de sono do serviço de Pneumologia, da ULS Médio Tejo.

A recolha de dados foi realizada pela equipa de investigação, utilizando um computador e a base de dados.

As variáveis polissonográficas em estudo foram estadiadas segundo as normas da AASM, versão de 2023. Os polissonógrafos e *software* de análise utilizados foram *Embla N7000*, *EmblaMPR* e *Alice 6* para aquisição de sinal, e *Remlogic* e *Sleepware G3* para estadiamento manual segundo as normas da AASM. A aquisição de sinal foi constituída por 6 canais de eletroencefalograma (O1, O2, C3, C4, F3 e F4) usando como referência as mastóides esquerda e direita; 2 canais de eletroculograma (direito e esquerdo); 3 canais de eletromiograma mentoniano, tibial anterior direito e esquerdo; 1 canal de eletrocardiograma; 1 canal de posição corporal; registo de ronco por microfone; registo de esforço respiratório por banda torácica e abdominal; fluxo aéreo por cânula nasal e termístor naso-bucal; saturação de oxigénio (SpO₂) por oximetria de pulso.(30)

Para fins de investigação, os dados recolhidos foram organizados numa base de dados desenvolvida pela equipa de investigação no *Microsoft Excel*, contendo as variáveis selecionadas para a análise.

Os critérios de inclusão deste estudo incluíram o IAH ≥ 5 eventos hora e destes eventos, pelo menos 50% tinham de ser eventos centrais. Já os critérios de exclusão incluíram o IAH < 5 eventos por hora, a percentagem do tempo total de sono em *REM* $< 15\%$, doentes sob ventilação não invasiva e doentes com idades < 18 anos.

Este estudo é observacional, transversal e retrospectivo com abordagem quantitativa. A técnica de amostragem utilizada foi a não probabilística por conveniência.

Após a recolha de dados, foram avaliadas as variáveis com o intuito de testar as hipóteses previamente delineadas.

Para possibilitar a análise cruzada dos dados, as variáveis em estudo foram previamente categorizadas com base em critérios estabelecidos na literatura. A percentagem de sono *REM* foi classificada segundo os valores de normalidade da *AASM*, considerando valores normais entre 20% e 25% do tempo total de sono. A percentagem de sono *NREM* foi classificada como normal entre 75% e 80%, diminuída quando <75% e aumentada quando >80%.(30,45)

O IMC foi categorizado de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), expresso em quilogramas por metro quadrado (Kg/m^2): baixo peso (<18,5 kg/m^2), peso normal (18,5–24,9 kg/m^2), pré-obesidade (25,0–29,9 kg/m^2), obesidade grau I (30,0–34,9 kg/m^2), obesidade grau II (35,0–39,9 kg/m^2) e obesidade grau III ($\geq 40,0 \text{ kg}/\text{m}^2$). (46)

O IAH foi categorizado conforme as diretrizes da *AASM*: normal (IAH <5 eventos/hora), ligeiro (IAH ≥ 5 e <15 eventos/hora), moderado (IAH ≥ 15 e <30 eventos/hora) e grave (IAH ≥ 30 eventos/hora). (30,44)

Foi realizada uma análise descritiva simples da variável qualitativa e uma análise com cálculo da média, desvio padrão e percentagens para as variáveis quantitativas.

Para a estratégia de análise dos resultados foi usado o programa de análise e tratamento de dados estatísticos, *Statistical Product and Service Solutions (SPSS Statistics* ®) versão 27. A normalidade foi testada de acordo com o teste *Kolmogorov-Smirnov*. Foram utilizados testes paramétricos para uma distribuição normal da amostra e não paramétricos para uma distribuição anormal da amostra, para um intervalo de confiança de 95% e um $p \leq 0.05$.

Todos os dados recolhidos durante a realização do estudo foram anónimos e confidenciais, sendo a sua posterior análise através de códigos de números, de acordo com a Declaração de Helsínquia. Todas as informações recolhidas foram utilizadas unicamente com um propósito académico e científico, não estando direcionada para qualquer outro fim, como comercial ou lucrativo.

5. Resultados

5.1 Caracterização da Amostra

A amostra é constituída por 59 indivíduos, destes 38 (64.4%) são do sexo masculino e 21 (35.6%) do sexo feminino, como se pode observar pelo gráfico 1.

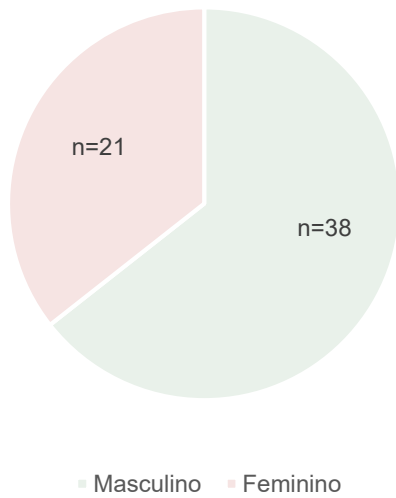


Gráfico 1- Distribuição dos indivíduos pelo sexo.
Legenda- -- Igual; n- Número de indivíduos.

A distribuição dos indivíduos pelas faixas etárias encontra-se representada no gráfico 2. A idade média é de $52,95 \pm 1.729$ anos. A faixa etária com maior prevalência é de 59 a 68 anos com 15 indivíduos (25,4%), seguido dos 39 aos 48 anos com 14 indivíduos (23,7%), 49 a 58 anos com 13 indivíduos (22%), ≥ 69 anos com 8 indivíduos (13,6%), 29 aos 38 anos com 7 indivíduos (11,9%) e 18 a 28 anos com 2 indivíduos (3,4%).

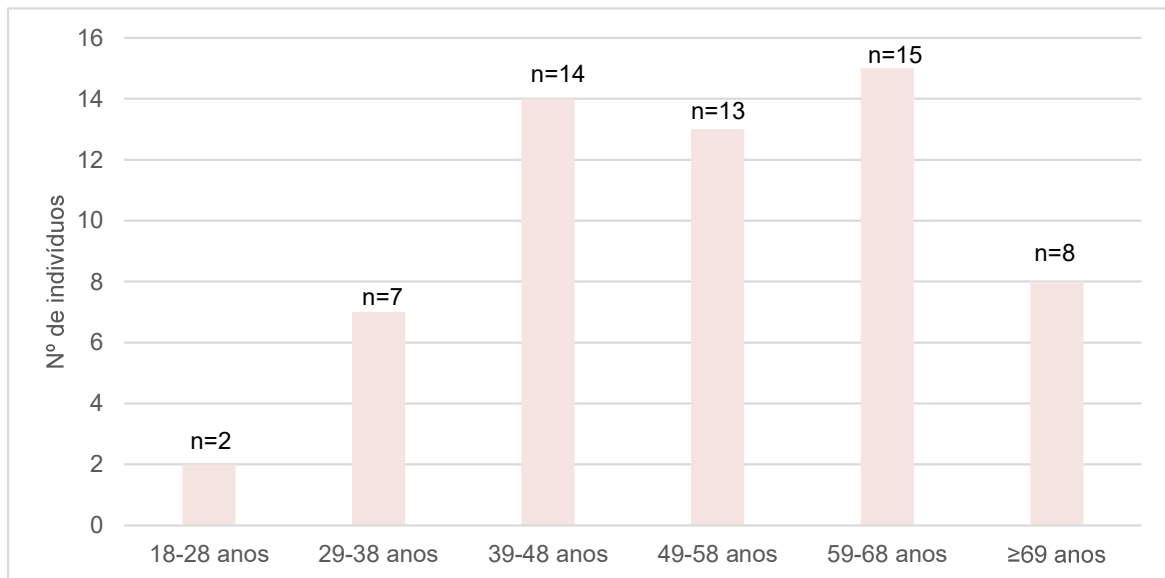


Gráfico 2- Distribuição dos indivíduos pelas faixas etárias.
Legenda- -- Igual; N^o- Número; n- Número de indivíduos; \geq Maior ou igual.

5.2 Caracterização Antropométrica

A distribuição dos indivíduos pelas diferentes classes de IMC, revelou maior prevalência dos 25.0-29.99 Kg/m² (pré-obesidade) com 26 indivíduos (44,1%), seguido dos 18.5-24.99 Kg/m² (peso normal) com 18 indivíduos (30,5%), seguido dos 30.0-34.99 Kg/m² (obesidade grau I) com 13 indivíduos (22%) e seguido dos 35.0-39.99 Kg/m² (obesidade grau II) e dos ≥40 Kg/m² (obesidade grau III) com 1 indivíduo em ambos (1,7%), como está representado no gráfico 3.

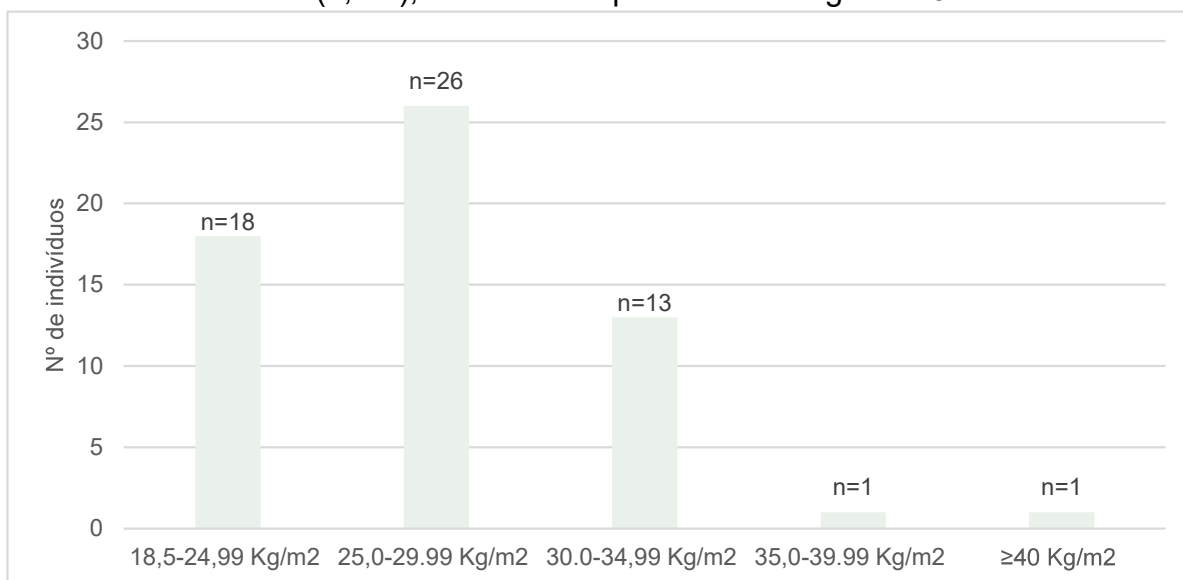


Gráfico 3- Distribuição dos indivíduos pelas classes do IMC.

Legenda- =-igual; n- Número de indivíduos; N°- Número; ≥ Maior ou igual; Kg/m²- quilograma por metro quadrado.

5.3 Relação do Índice de massa corporal com o sexo e faixas etárias

A tabela 1 representa o IMC em relação às faixas etárias e ao sexo. A categoria com maior incidência foi o IMC 25.0-29.99 Kg/m² (pré-obesidade), com 26 indivíduos (44,1%). Destes, 18 indivíduos (69,2%) do sexo masculino e 8 indivíduos (30,8%) do sexo feminino. A faixa etária mais prevalente foi dos 39-48 anos, com 10 indivíduos (38,5%). Dos 18 indivíduos (30,5%) com IMC de 18.5-24.99 Kg/m² (peso normal), 12 indivíduos (66,7%) eram do sexo masculino e 6 indivíduos (33,3%) do sexo feminino. A faixa etária com maior número de indivíduos foi dos 49-58 anos, com 5 indivíduos (27,8%). O IMC 30.0-34.99 Kg/m² (obesidade grau I) incidiu em 13 indivíduos (22%). Destes, 8 indivíduos (61,5%) do sexo masculino e 5 indivíduos (38,5%) do sexo feminino. As faixas etárias mais prevalentes foram dos 49-58 anos e 59-68 anos, ambas com 4 indivíduos (30,8%). Já nas categorias com IMC de 35.0-39.99 Kg/m² (obesidade grau II) e com IMC ≥ 40 Kg/m² (obesidade grau III) houve apenas 1 indivíduo em cada categoria (1,7%), do sexo feminino. Na obesidade grau II, a participante estava na faixa etária de 59-68 anos, enquanto na obesidade grau III, pertencia à faixa etária de 49-58 anos. Segundo o teste de *Kruskal-Wallis* não é estatisticamente significativo $p=0,388$

IMC	Sexo	Faixas etárias						p-value
		18-28 anos	29-38 anos	39-48 anos	49-58 anos	59-68 anos	≥69 anos	
18.5-24.99 Kg/m ²	Feminino	0	1	0	1	2	2	0,388
	Masculino	2	2	1	4	2	1	
25.0-29.99 Kg/m ²	Feminino	0	1	3	2	2	0	
	Masculino	0	3	7	1	4	3	
30.0-34.99 Kg/m ²	Feminino	0	0	1	1	2	1	
	Masculino	0	0	2	3	2	1	
35.0-39.99 Kg/m ²	Feminino	0	0	0	0	1	0	
	Masculino	0	0	0	0	0	0	
≥40 Kg/m ²	Feminino	0	0	0	1	0	0	
	Masculino	0	0	0	0	0	0	

Tabela 1- Relação do IMC com o sexo e as faixas etárias

Legenda: IMC – Índice de massa corporal; ≥ Maior ou igual; Kg/m²- quilograma por metro quadrado.

5.4 Relação do número de apneias centrais com a percentagem de tempo em sono *Rapid eye movement* e *Non-rapid eye movement*

Como se pode observar pela tabela 2 a maior prevalência de apneias centrais na fase do sono *REM* foi observada na categoria de <20 eventos, com 57 indivíduos (97%). Desses, 27 indivíduos (47,4%) apresentavam uma percentagem em tempo de sono *REM* entre 15,00 e 19,49% (diminuída), 22 indivíduos (38,6%) com percentagem entre 19,50 a 25,49% (normal), 7 indivíduos (12,3%) com percentagem de 25,50 a 30,49% (ligeiramente aumentada) e apenas 1 indivíduo (1,8%) com um valor ≥ 30,50% (aumentado). Os dois indivíduos (3,4%) que apresentaram entre 20 e 40 apneias centrais em *REM* estavam ambos com percentagem de sono *REM* entre 15,00 a 19,49% (diminuída). Quanto à distribuição das apneias centrais de *REM* pela percentagem de sono *NREM*, a maior prevalência incidiu na categoria de < 20 eventos de apneias centrais, que correspondeu a 57 indivíduos (96,6%), destes, 27 indivíduos (47,4%) apresentaram percentagem de sono *NREM* ≥80,50% (aumentada), 23 indivíduos (40,4%) entre 74,50 e 80,49% (normal), 6 indivíduos (10,5%) entre 69,50 e 74,49% (ligeiramente diminuída) e 1 indivíduo (1,8%) com valor ≤ 69,49% (diminuída). Os 2 indivíduos com 20 a 40 apneias centrais em *REM* apresentaram ambas percentagens de *NREM* ≥80,50% (aumentada). Segundo o teste de *Kruskal-Wallis* não é estatisticamente significativo $p=0,166$.

No que diz respeito às apneias centrais durante o sono *NREM*, a maior prevalência foi < 20 eventos, com 40 indivíduos (67,8%). Destes, 17 indivíduos (42,5%) tinham percentagens de sono *REM* entre 15,00 a 19,49% (diminuída) e 17 indivíduos (42,5%) com percentagem entre 19,50 a 25,49% (normal), seguido por

5 indivíduos (12,5%) que apresentaram percentagem de sono *REM* entre 25,50 a 30,49% (ligeiramente aumentada) e 1 indivíduo (2,5%) com percentagem $\geq 30,50\%$ (aumentado). 6 indivíduos (10,2%) apresentaram 20 a 40 apneias centrais em *NREM*, destes 3 indivíduos (50%) apresentaram percentagens de sono *REM* entre 19,50 e 25,49% (normal), 2 indivíduos (33,3%) entre 15,00 e 19,49% (diminuída) e 1 indivíduo (16,7%) com $\geq 30,50\%$ (aumentado). Entre os 4 indivíduos (6,8%) com 41 a 60 apneias centrais, 3 indivíduos (75%) apresentavam percentagens de sono *REM* entre 15,00 e 19,49% (diminuída) e 1 indivíduo (25%) entre 25,50 e 30,49% (ligeiramente aumentada). Dos 4 indivíduos (6,8%) que apresentaram 101 a 120 apneias centrais, 3 indivíduos (75%) apresentavam percentagem de *REM* entre 15,00 e 19,49% (diminuída) e 1 indivíduo (25%) entre 19,50 e 25,49% (normal). Dos 2 indivíduos (3,4%) com 61 a 80 apneias centrais, 1 apresentou percentagem de *REM* entre 15,00 e 19,49% (diminuída) e o outro entre 19,50 e 25,49% (normal). Os 2 indivíduos (3,4%) com 81 a 100 apneias centrais apresentaram ambos percentagem de sono *REM* entre 15,00 e 19,49% (diminuída). 1 indivíduo (1,7%) apresentou ≥ 121 apneias centrais na percentagem de *REM* entre 15,00 e 19,49% (diminuída). Em relação às apneias centrais em *NREM*, a maior prevalência foi <20 eventos, com 40 indivíduos (67,8%), dos quais 18 indivíduos (45%) apresentaram percentagens de *NREM* entre 74,50 e 80,49% (normal), 17 indivíduos (42,5%) $\geq 80,50\%$ (aumentada), 4 indivíduos (10%) entre 69,50 e 74,49% (ligeiramente diminuída) e 1 indivíduo (2,5%) com percentagem $\leq 69,49\%$ (diminuída). Dos 6 indivíduos (10,2%) com 20 a 40 apneias centrais em *NREM*, 3 indivíduos (50%) apresentaram percentagens de sono *NREM* entre 74,50 e 80,49% (normal), 2 indivíduos (33,3%) $\geq 80,50\%$ (aumentada) e 1 indivíduo (16,7%) entre 69,50 e 74,49% (ligeiramente diminuída). Entre os 4 indivíduos (6,8%) com 41 a 60 apneias centrais, 3 indivíduos (75%) apresentaram percentagem em *NREM* $\geq 80,50\%$ (aumentada) e 1 indivíduo (25%) entre 69,50 e 74,49% (ligeiramente diminuída). Dos 4 indivíduos (6,8%) com 101 a 120 apneias centrais, 3 indivíduos (75%) apresentavam percentagem de *NREM* $\geq 80,50\%$ (aumentada) e 1 indivíduo (25%) entre 74,50 e 80,49% (normal). Dos 2 indivíduos (3,4%) com 61 a 80 apneias centrais, 1 indivíduo (50%) apresentou percentagem de *NREM* entre 74,50 e 80,49% (normal) e 1 indivíduo (50%) $\geq 80,50\%$ (aumentada). Os 2 indivíduos (3,4%) com 81 a 100 apneias centrais e o único indivíduo (1,7%) com ≥ 121 apneias centrais apresentaram todos percentagens de sono *NREM* $\geq 80,50\%$ (aumentada). Segundo o teste de *Kruskal-Wallis* não é estatisticamente significativo $p=0,478$.

Fase de sono	Nº de ACS	% de tempo REM				% de tempo NREM				p-value
		15,00-19,49%	19,50-25,49%	25,50-30,49%	≥30,50%	≤69,49%	69,50-74,49%	74,50-80,49%	≥ 80,50%	
REM	<20	27	22	7	1	1	6	23	27	0,166
	20-40	2	0	0	0	0	0	0	2	
	41-60	0	0	0	0	0	0	0	0	
	61-80	0	0	0	0	0	0	0	0	
	81-100	0	0	0	0	0	0	0	0	
	101-120	0	0	0	0	0	0	0	0	
	≥121	0	0	0	0	0	0	0	0	
NREM	<20	17	17	5	1	1	4	18	17	0,478
	20-40	2	3	1	0	0	1	3	2	
	41-60	3	0	1	0	0	1	0	3	
	61-80	1	1	0	0	0	0	1	1	
	81-100	2	0	0	0	0	0	0	2	
	101-120	3	1	0	0	0	0	1	3	
	≥121	1	0	0	0	0	0	0	1	

Tabela 2- Relação do nº de apneias centrais com a percentagem de tempo em sono REM e NREM

Legenda: ACS- Apneia central do sono; ≥ Maior ou igual; < - Menor; ≤ Menor ou igual; NREM- Non- Rapid eye movement; Nº- Número; REM- Rapid eye movement; %- Percentagem.

5.5 Número de apneias centrais das fases do sono por faixas etárias

A tabela 3 descreve a incidência do nº de apneias centrais em REM e em NREM consoante a faixa etária. Na faixa dos 18-28 (n=2), 1 indivíduo apresentou <20 eventos na fase NREM e fase REM e 1 indivíduo com 20-40 eventos em NREM e <20 em REM. Na faixa dos 29-38 (n=7), todos os indivíduos apresentaram <20 eventos em NREM; 6 tiveram <20 eventos e 1 entre 20-40, em REM. Dos 39-48 anos (n=14), todos os indivíduos apresentaram menos <20 eventos em REM e 10 indivíduos apresentaram <20 eventos, três entre 20-40 e 1 entre 41-60 em NREM. Na faixa etária dos 49 aos 58 anos (n=13), todos os indivíduos apresentaram <20 eventos em REM. Destes, 7 tiveram <20 eventos, 1 entra 20 a 40 eventos, 1 entre 41 a 60, 1 entre 81 a 100 e 3 entre 101 a 120, na fase NREM. Na faixa dos 59-68 anos (n=15), 14 indivíduos apresentaram <20 eventos e 1 entre 20-40, na fase do sono REM. Destes, 11 apresentaram <20 eventos, 1 entre 20-40, 1 entre 61-80, 1 entre 81-100 e 1 com ≥ 121, na fase NREM. Na faixa dos ≥ 69 anos (n=8), todos os indivíduos apresentaram <20 eventos em REM. Destes 4 apresentaram <20 eventos, 2 entre 41-60, 1 entre 61-80 e 1 entre 101-120, na fase NREM. Segundo o teste *Kruskal-Wallis* não é estatisticamente significativo $p=0,513$.

Faixas etárias	Fase de sono	Nº de apneias centrais							p-value
		<20	20-40	41-60	61-80	81-100	101-120	≥121	
18-28	REM	2	0	0	0	0	0	0	0,513
	NREM	1	1	0	0	0	0	0	
29-38	REM	6	1	0	0	0	0	0	
	NREM	7	0	0	0	0	0	0	
39-48	REM	14	0	0	0	0	0	0	
	NREM	10	3	1	0	0	0	0	
49-58	REM	13	0	0	0	0	0	0	
	NREM	7	1	1	0	1	3	0	
59-68	REM	14	1	0	0	0	0	0	
	NREM	11	1	0	1	1	0	1	
≥69	REM	8	0	0	0	0	0	0	
	NREM	4	0	2	1	0	1	0	
Total	REM	57	2	0	0	0	0	0	
	NREM	40	6	4	2	2	4	1	

Tabela 3- Relação do nº de apneias centrais por fases do sono e faixas etárias.

Legenda- ≥ Maior ou igual; < - Menor; NREM- Non- Rapid eye movement; N°- Número; REM- Rapid eye movement.

5.6 Relação entre o número de apneias centrais com o índice de apneia-hipopneia na fase *Rapid Eye Movement*

O gráfico 4 representa a relação do número de apneias centrais em relação ao IAH em *REM*. Observa-se que a maior incidência do número de apneias centrais ocorreu quando o valor de IAH era de ≥5-<15/h (ligeiro), com 20 indivíduos (33,90%), sendo o maior número de apneias <5, com 18 indivíduos (90%). Seguido, pelo IAH de ≥15-<30/h (moderado), com 19 indivíduos (32,20%), sendo o maior número de apneias <5/h, com 16 indivíduos (84,21%). De seguida, o IAH em <5/h (normal) com 11 indivíduos (18,64%). Neste caso, todos os indivíduos (100%) apresentaram o número apneias centrais <5/h. Por último, o IAH ≥30/h (grave) apresentou 9 indivíduos (15,25%), com maior número de apneias centrais <5/h com 5 indivíduos (55,56%). Segundo o *Kruskal-Wallis* é estatisticamente significativo $p=0,030$.

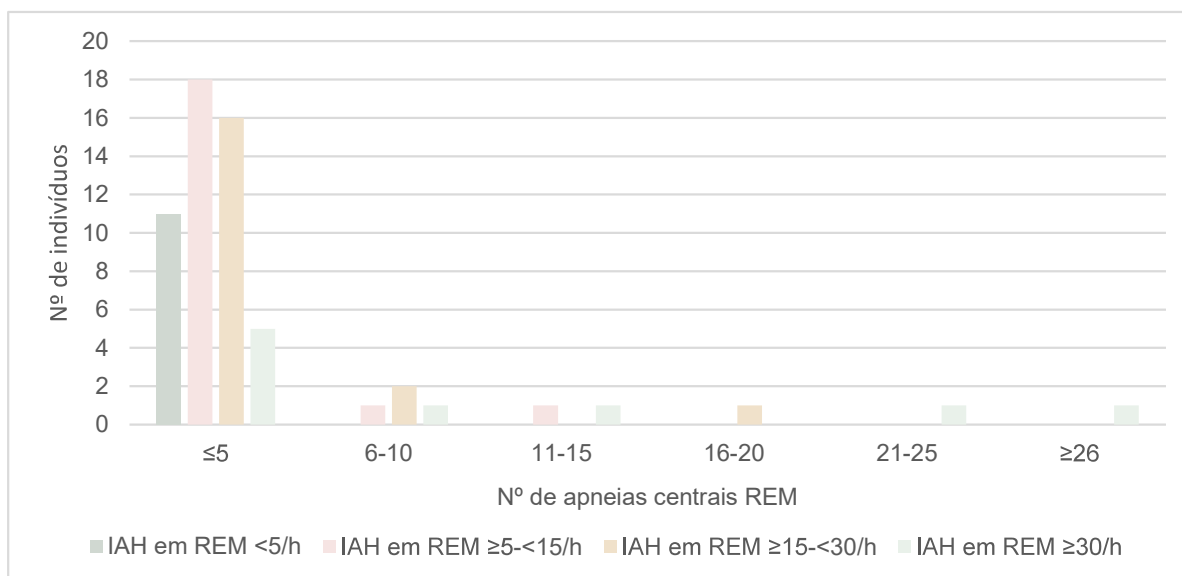


Gráfico 4- Relação do nº de apneias centrais com o IAH em REM.

Legenda- h-hora; IAH- Índice de apneia-hipopneia; ≥ -Maior ou igual; < -Menor; ≤- Menor ou igual; Nº- Número; REM- Rapid eye movement.

5.7 Relação entre o número de apneias centrais com o índice de apneia-hipopneia na fase *Non-Rapid Eye Movement*

O gráfico 5 representa a relação do número de apneias centrais em relação ao IAH em NREM. Observa-se que a maior incidência ocorreu quando o valor de IAH era de ≥5-<15/h (ligeiro), com 24 indivíduos (40,68%), sendo o maior número de apneias <20, com 22 indivíduos (91,67%). Seguido, pelo IAH de ≥15-<30/h (moderado), com 21 indivíduos (35,59%), sendo o maior número de apneias <5, com 12 indivíduos (57,14%). De seguida, o IAH ≥30/h (grave) apresentou 10 indivíduos (16,95%), com maior número de apneias centrais <5 com 3 indivíduos (30%). Por último, o IAH <5/h (normal) com 4 indivíduos (8,16%). Neste caso, todos os indivíduos (100%) apresentaram o número de apneias centrais <5/h. Segundo o teste *Kruskal-Wallis* é estatisticamente significativo $p < 0,001$.

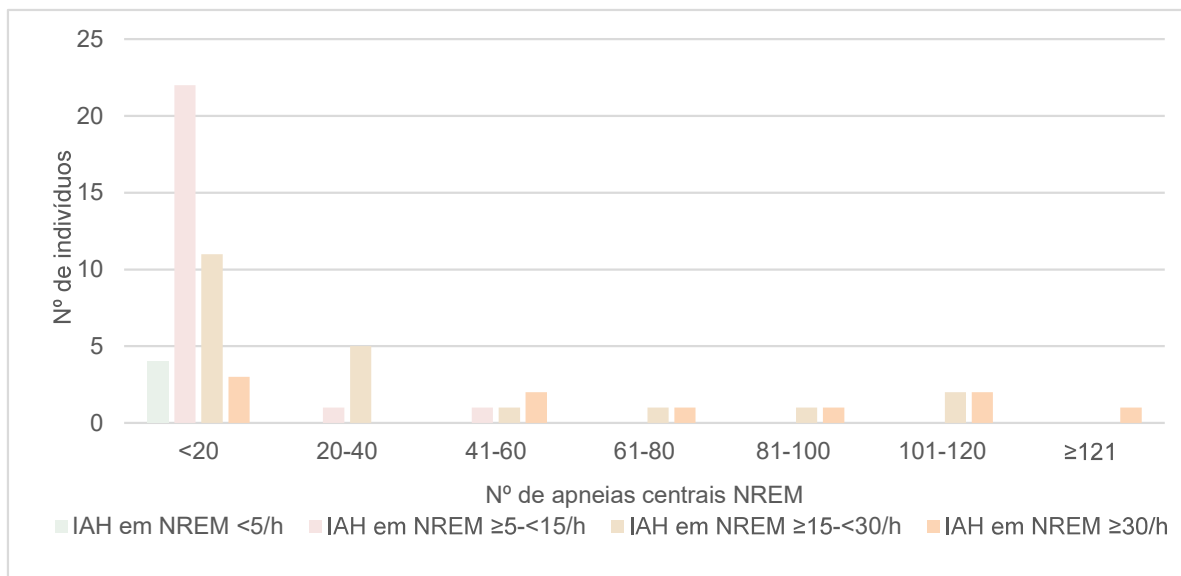


Gráfico 5- Relação do nº de apneias centrais com o IAH em *NREM*.

Legenda- h-hora; IAH-Índice de apneia-hipopneia; ≥ -Maior ou igual; < -Menor; *NREM*- *Non-Rapid eye movement*; Nº- Número.

5.8 Relação entre o índice de apneia-hipopneia na fase *Rapid Eye Movement* e *Non-Rapid Eye Movement*

O gráfico 6 representa a relação entre o IAH em *REM* e *NREM*. Observa-se que a maior incidência de IAH é ≥5-<15/h (ligeiro), quer em *REM* e *NREM*, com 24 indivíduos (40,7%) em *NREM* e 20 indivíduos (33,89%) em *REM*. A segunda maior incidência insere-se no IAH ≥15-<30/h (moderado) com 21 indivíduos (35,6%) em *NREM* e 19 (32,2%) em *REM*. Seguido pelo IAH ≥30/h (grave) em *NREM* com 10 indivíduos (16,9%) e 9 indivíduos em *REM* (15,3%). O IAH com menor incidência é <5/h (normal), em *NREM* é de 4 indivíduos (6,8%) e IAH em *REM* com 11 indivíduos (18,6%). Segundo o teste *Kruskal-Wallis* é estatisticamente significativo $p < 0,001$

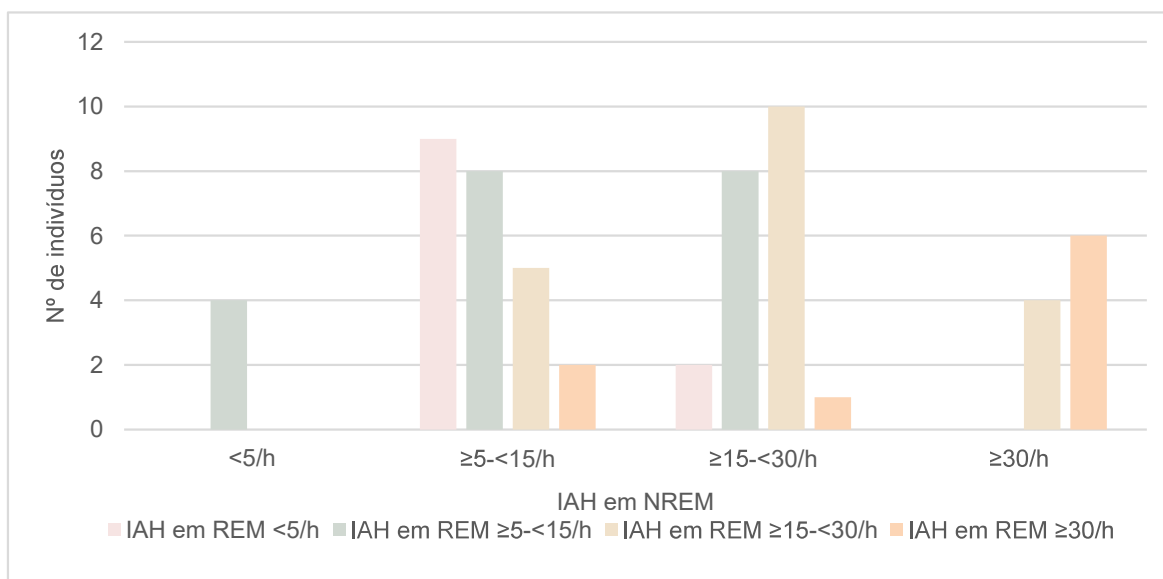


Gráfico 6- Relação entre o IAH e *REM* e *NREM*.

Legenda- h- hora; IAH-Índice de apneia-hipopneia; ≥ -Maior ou igual; < -Menor; *NREM*- *Non-Rapid eye movement*; Nº- Número; *REM*-*Rapid eye movement*.

5.9 Índice de apneia-hipopneia em *Rapid Eye Movement* e *Non-Rapid Eye Movement* por faixa etária

A tabela 4 descreve a incidência do IAH em *REM* e em *NREM* consoante a faixa etária. Na faixa dos 18-28 (n=2), 1 indivíduo apresentou IAH entre ≥ 5 -<15/h (ligeiro) e 1 com ≥ 15 -<30/h (moderado) na fase *REM* e na fase *NREM*. Na faixa dos 29-38 anos (n=7), 2 indivíduos apresentaram IAH <5/h (normal), 4 entre ≥ 5 -<15/h (ligeiro) e 1 indivíduo com IAH ≥ 30 /h (grave), na fase *REM*. Destes, 2 apresentaram IAH <5/h (normal), 4 entre ≥ 5 -<15/h (ligeiro) e 1 entre ≥ 15 -<30/h (moderado), na fase *NREM*. Na faixa etária de 39 a 48 anos (n=14), 3 com IAH <5/h (normal), 4 ≥ 5 -<15/h (ligeira), 6 entre ≥ 15 -<30/h (moderada) e 1 com IAH ≥ 30 /h (grave), na fase *REM*. Destes, 1 indivíduo com IAH <5/h (normal), 6 com IAH ≥ 5 -<15/h (ligeiro), 6 com IAH ≥ 15 -<30/h (moderado) e 1 indivíduo com IAH ≥ 30 /h (grave), na fase *NREM*. Na faixa etária de 49-58 anos (n=13), 3 indivíduos apresentaram IAH <5/h (normal), 3 entre ≥ 5 -<15/h (ligeiro), 6 com IAH ≥ 15 -<30/h (moderado) e 1 com IAH ≥ 30 /h (grave), na fase *REM*. Na fase *NREM*, 6 indivíduos apresentaram ≥ 5 -<15/h (ligeiro), 4 com IAH ≥ 15 -<30/h (moderado) e 3 com IAH ≥ 30 /h (grave). Na faixa etária 59-68 anos (n=15), apresentaram 2 indivíduos com IAH <5/h (normal), 7 com IAH ≥ 5 -<15/h (ligeiro), 3 com IAH ≥ 15 -<30/h (moderado) e 3 com IAH ≥ 30 /h (grave), na fase *REM*. Em *NREM*, 1 indivíduo com IAH <5/h (normal), 7 indivíduos com IAH ≥ 5 -<15/h (ligeiro), 4 com IAH entre ≥ 15 -<30/h (moderado) e 3 indivíduos com IAH ≥ 30 /h (grave). Na faixa etária ≥ 69 anos (n=8), na fase do sono *REM*, 1 indivíduo com IAH <5/h (normal), 1 indivíduo entre ≥ 5 -<15/h (ligeiro), 3 indivíduos ≥ 15 -<30/h (moderado) e 3 com IAH ≥ 30 /h (grave). Na fase *NREM*, 5 indivíduos ≥ 15 -<30/h (moderado) e 3 indivíduos com IAH ≥ 30 /h (grave). Segundo o T-Teste esta tabela não é estatisticamente significativa $p=0,538$.

Faixas etárias	Fases de sono	IAH				p-value
		<5/h	≥5-<15/h	≥15-<30/h	≥30/h	
18-28	REM	0	1	1	0	0,538
	NREM	0	1	1	0	
29-38	REM	2	4	0	1	
	NREM	2	4	1	0	
39-48	REM	3	4	6	1	
	NREM	1	6	6	1	
49-58	REM	3	3	6	1	
	NREM	0	6	4	3	
59-68	REM	2	7	3	3	
	NREM	1	7	4	3	
≥69	REM	1	1	3	3	
	NREM	0	0	5	3	
Total	REM	11	20	19	9	
	NREM	4	24	21	10	

Tabela 4- IAH em REM e NREM por faixa etária.

Legenda- h-hora; IAH-Índice de apneia-hipopneia; ≥ -Maior ou igual; < -Menor; NREM- Non-Rapid eye movement; REM- Rapid eye movement.

6.0 Relação entre o índice de apneia-hipopneia e o índice de dessaturação de oxigénio na fase *Rapid Eye Movement*

O gráfico 7, representa a relação do IAH com o Índice de dessaturação de oxigénio (IDO) em REM. 11 indivíduos (18,6%) com o IDO entre os 0 a 13 eventos/hora apresentavam também IAH normal (<5/h). 18 indivíduos (30,5%) com IDO entre os 0 a 13 eventos/horas apresentaram também IAH ligeiro (≥5-<15/h). 5 indivíduos (8,5%) também com o IDO entre 0 a 13 eventos/hora apresentaram IAH moderado (≥15-<30/h). Com o IDO nesta categoria nenhum apresentou também IAH grave (≥30/h). Na categoria de IDO 14 a 27 eventos/hora a maior incidência ocorreu quando o IAH era moderado (≥15-<30/h) com 13 indivíduos (22,0%). Para além disso, 4 indivíduos (6,8%), 2 cada, apresentaram também IAH ligeiro (≥5-<15/h) e IAH grave (≥30/h). O IDO entre 28 a 41 eventos/hora apresentou 5 indivíduos, tendo 1 (1,7%) IAH moderado (≥15-<30/h) e 4 (6,8%) com IAH grave (≥30/h). O IDO de 56 a 69 eventos/hora apresenta 2 indivíduos (2,4%) com IAH grave (≥30/h). E 1 indivíduo (1,7%) IDO com menor incidência de 42 a 55 eventos/hora apresentou IAH grave (≥30/h). Segundo o teste *Kruskal-Wallis* é estatisticamente significativo $p < 0,001$.

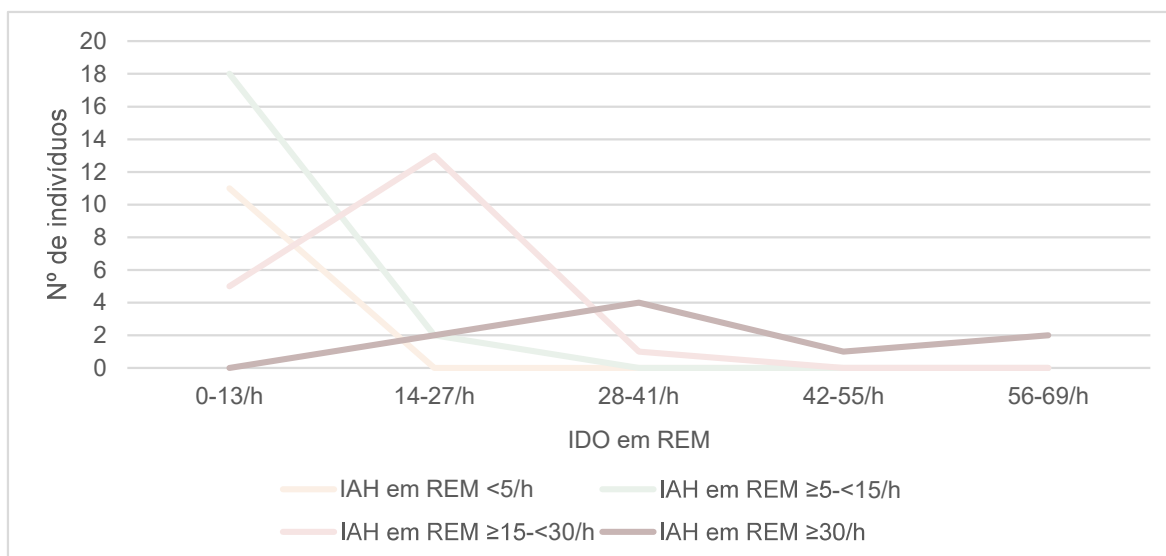


Gráfico 7- Relação entre IAH e IDO em REM

Legenda- h-hora; IAH-Índice de apneia-hipopneia; IDO- Índice de dessaturação do oxigênio; ≥ -Maior ou igual; < -Menor; N°- Número; REM-Rapid eye movement.

6.1 Relação entre o índice de apneia-hipopneia e o índice de dessaturação de oxigênio na fase *Non-Rapid Eye Movement*

O gráfico 8, representa a relação do IAH com o IDO em *NREM*. 4 indivíduos (6,8%) com o IDO entre os 0 a 13 eventos/hora apresentavam também IAH normal (<5/h). 23 indivíduos (39%) com IDO entre os 0 a 13 eventos/horas apresentaram também IAH ligeiro (≥5-<15/h). 11 indivíduos (18,6%) também com o IDO entre 0 a 13 eventos/hora apresentaram IAH moderado (≥15-<30/h). 1 indivíduo (1,7%) com IDO nesta categoria apresentou também IAH grave (≥30/h). Na categoria de IDO 14 a 27 eventos/hora a maior incidência ocorreu quando o IAH era moderado (≥15-<30/h) com 10 indivíduos (16,9%). Para além disso, 1 indivíduo (1,7%), apresentou também IAH ligeiro (≥5-<15/h) e 1 indivíduo (1,7%) IAH grave (≥30/h). O IDO entre 28 a 41 eventos/hora apresentou 3 indivíduos (5,1%) com o IAH grave (≥30/h). O IDO de 56 a 69 eventos/hora apresentou 3 indivíduos (5,1%) com IAH grave (≥30/h). E 2 indivíduos (3,4%) IDO com menor incidência de 42 a 55 eventos/hora apresentou IAH grave (≥30/h). Segundo o teste *Kruskal-Wallis* é estatisticamente significativo $p < 0,001$.

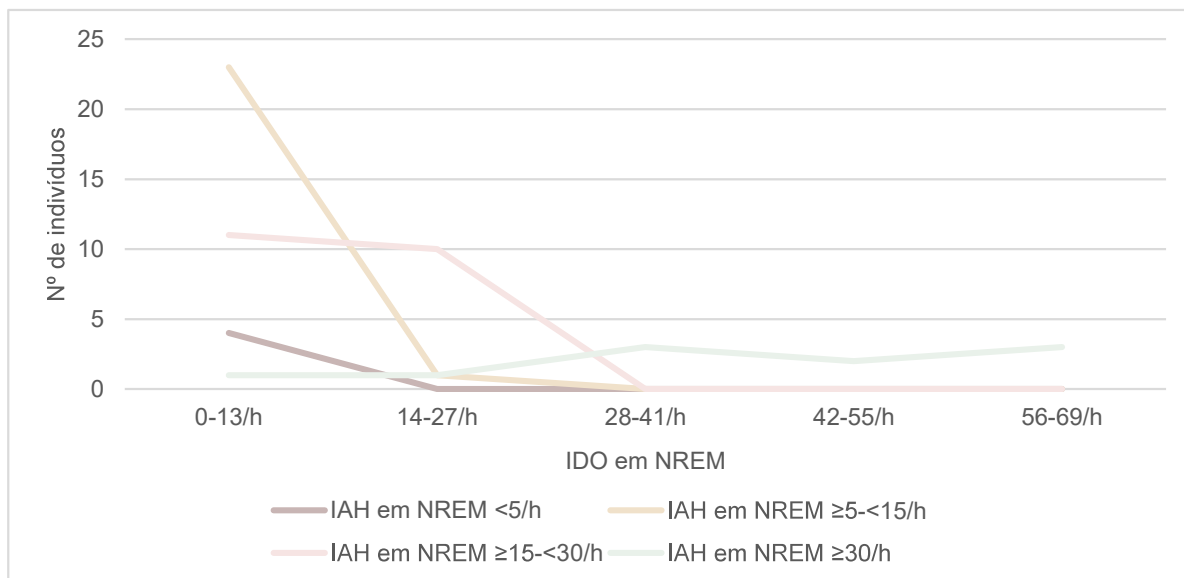


Gráfico 8- Relação entre IAH e IDO em NREM

Legenda- h-hora; IAH-Índice de apneia-hipopneia; IDO- Índice de dessaturação de oxigênio; ≥ -Maior ou igual; < -Menor; NREM- Non-Rapid eye movement; Nº- Número.

6.2 Relação entre a percentagem de dessaturação e o índice de Apneia-Hipopneia na fase *Rapid Eye Movement*

O gráfico 9, representa a relação do IAH com a percentagem de dessaturação em REM. Quando a dessaturação se encontra entre os 0 a 5%, o IAH que tem maior prevalência é o ligeiro (≥ 5 -<15/h), com 15 indivíduos (25,4%). Seguido pelo IAH normal (<5/h) com 9 indivíduos (15,3%), depois o IAH moderado (≥ 15 -<30/h) com 5 indivíduos (8,5%). Quando a percentagem de dessaturação está entre os 6 a 11%, o IAH com maior prevalência é o IAH moderado (≥ 15 -<30/h), com 11 indivíduos (18,6%). Seguido do IAH ligeiro (≥ 5 -<15/h), com 5 indivíduos (8,5%); IAH grave (≥ 30 /h), com 3 indivíduos (5,1%) e IAH normal (<5/h), com 1 indivíduo (1,7%). A percentagem de dessaturação entre os 12 a 17% o IAH com maior prevalência é o grave (≥ 30 /h), com 4 indivíduos (6,8%); seguido pelo IAH moderado (≥ 15 -<30/h), com 3 indivíduos (5,1%) e 1 indivíduo (1,7%), com o IAH normal (<5/h). A percentagem de dessaturação de 18 a 23 % e 24 a 29% ambos apresentaram 1 indivíduo cada (1,7%), no IAH grave (≥ 30 /h). Segundo o *T-Test* não é estatisticamente significativo $p=0,909$.

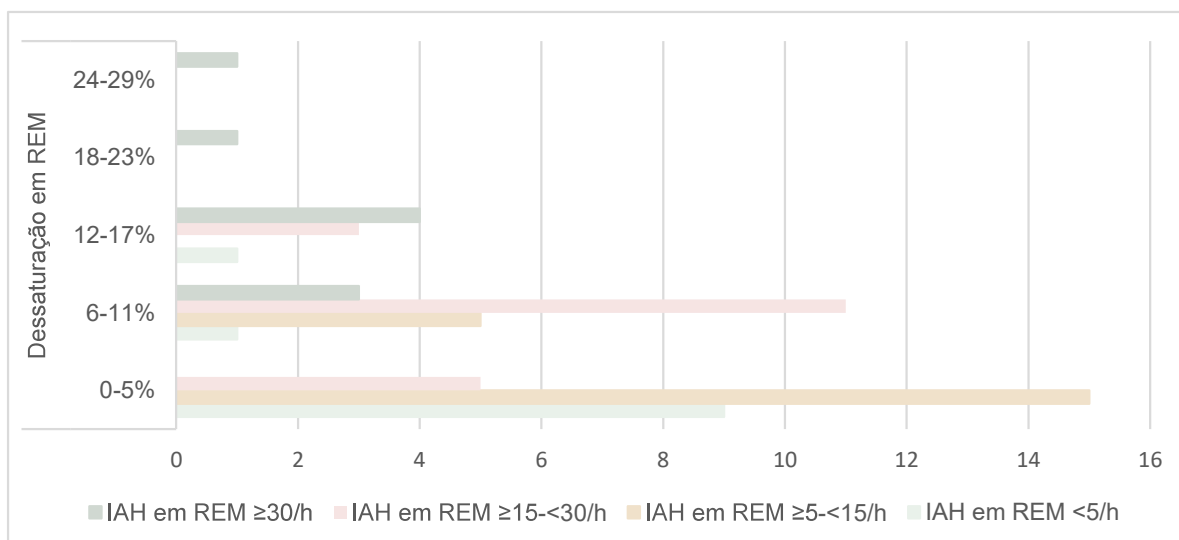


Gráfico 9- Relação entre o IAH e a dessaturação em REM

Legenda- h-hora; IAH-Índice de apneia-hipopneia; \geq -Maior ou igual; $<$ -Menor; %-Porcentagem; REM- Rapid eye movement

6.3 Relação entre a percentagem de dessaturação e o índice de apneia-hipopneia na fase *Non-Rapid Eye Movement*

O gráfico 10, representa a relação do IAH com a percentagem de dessaturação em NREM. Quando a dessaturação se encontra entre os 0 a 4%, o IAH que tem maior prevalência é o ligeiro ($\geq 5-<15/h$) com 7 indivíduos (11,9%). Seguido pelo IAH moderado ($\geq 15-<30/h$), com 1 indivíduo (1,7%). Quando a percentagem de dessaturação está entre os 5 a 9%, o IAH com maior prevalência é o IAH moderado ($\geq 15-<30/h$), com 14 indivíduos (23,7%). Seguido do IAH ligeiro ($\geq 5-<15/h$), com 13 indivíduos (22,0%), IAH normal ($< 5/h$) com 4 indivíduos (6,8%) e IAH grave ($\geq 30/h$) com 2 indivíduos (3,4%). A percentagem de dessaturação entre os 10 a 14% o IAH com maior prevalência é o IAH moderado ($\geq 15-<30/h$) com 6 indivíduos (10,2 %), seguido pelo IAH ligeiro ($\geq 5-<15/h$) com 3 indivíduos (5,1%) e pelo IAH grave ($\geq 30/h$) com 2 indivíduos (3,4%). Quando a percentagem de dessaturação está entre os 15 a 19% o IAH mais prevalente é o IAH grave ($\geq 30/h$) com 5 indivíduos (8,5%) e 1 indivíduo (1,7%) com o IAH ligeiro ($\geq 5-<15/h$). A percentagem de dessaturação entre 20 a 24% apresentou 1 indivíduo (1,7%) com o IAH grave ($\geq 30/h$). Segundo o *Kruskal-Wallis* é estatisticamente significativo $p < 0,001$.

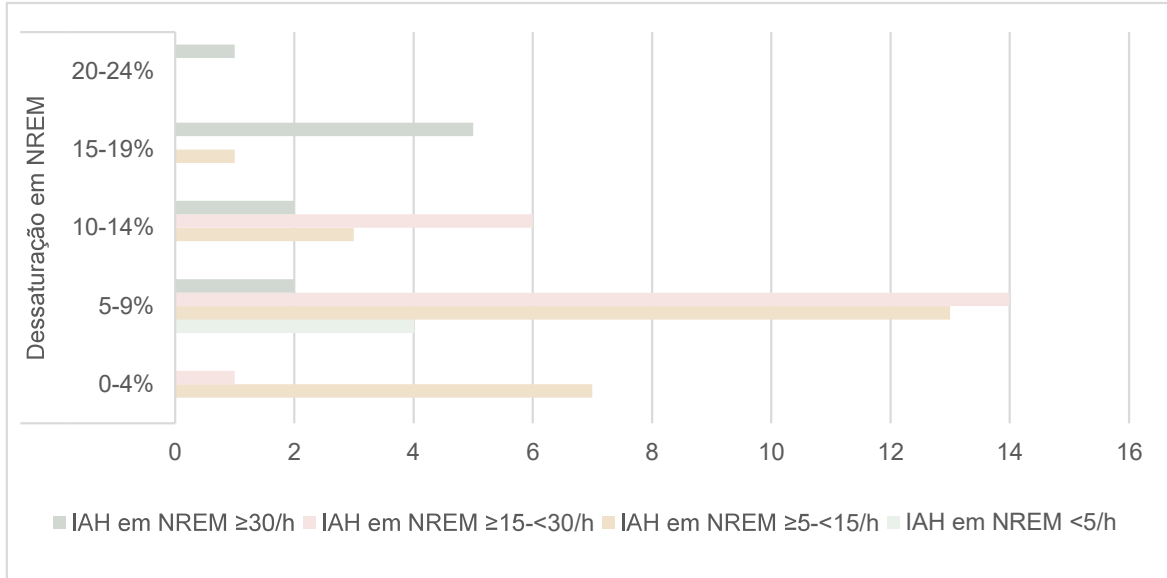


Gráfico 10- Relação entre o IAH e a dessaturação em *NREM*

Legenda- h-hora; IAH-Índice de apneia-hipopneia; \geq -Maior ou igual; $<$ -Menor; *NREM*- *Non-Rapid eye movement*; %-Porcentagem.

Discussão

O objetivo desta investigação foi analisar a influência das fases do sono *NREM* e *REM* na ACS.

Nesta amostra, observou-se uma maior prevalência do sexo masculino, com 38 indivíduos (64.4%), enquanto o sexo feminino apresentou uma incidência de 21 indivíduos (35.6%). Estes dados estão em consonância com estudos previamente realizados.

Bixler et al. demonstraram que, embora a prevalência da SAOS nas mulheres aumente após a menopausa, no caso da ACS, o ciclo menstrual não influencia significativamente a sua propensão e o sexo masculino continua a apresentar maior incidência geral. Nesse estudo, os investigadores compararam 1000 mulheres e 741 homens e os resultados revelaram prevalência da ACS nas mulheres de 0% e 0,4% nos homens. Além disso, a ACS foi detetada em 7,8% dos homens e 0,3% das mulheres. Estes achados reforçam a predominância do sexo masculino, representando um fator de risco para o aparecimento da ACS. Estudos sugerem que a testosterona está relacionada com um aumento do limiar apneico, o que contribui para maior suscetibilidade à ACS no sexo masculino. (13,15)

Em relação à idade, observou-se maior prevalência nas faixas etárias dos 59 aos 68 anos, com 15 indivíduos (25,4%), e dos 39 aos 48 anos, com 14 indivíduos (23,7%). Já as faixas etárias mais jovens, dos 29 aos 38 anos e dos 18 aos 28 anos, apresentaram prevalências menores, com 7 indivíduos (11,9 %) e 2 indivíduos (3,4%), respetivamente. Estes resultados são também corroborados com dados previamente demonstrados por *Bixler et al.*, que evidenciaram uma prevalência maior nos grupos de indivíduos mais velhos do que o grupo de indivíduos mais jovens, com 12,1% a 1,8%, respetivamente.(3) Contudo, grandes estudos que incluíram ambos os sexos não demonstraram essa mesma tendência, sugerindo que a maior prevalência da ACS nas faixas etárias mais velhas não se deva exclusivamente ao envelhecimento em si, mas sim ao facto de, com o aumento da idade, se verificar também um acréscimo significativo na presença de comorbidades frequentemente associadas a esta condição.(15)

No entanto, esta análise apresenta uma limitação pois há uma distribuição desigual dos indivíduos entre as faixas etárias que pode ter influenciado os resultados.

Em relação ao IMC, a maior prevalência incidiu nos indivíduos que apresentavam 25.0-29.9 (pré-obesidade), correspondendo a 26 indivíduos (44,1%). Por outro lado, as categorias de obesidade de grau II e grau III tiveram menor prevalência, com apenas 1 indivíduo (1,7%).

Estudo *Sleep Heart Health Study (SHHS)* revelou que os participantes com ACS apresentavam IMC mais baixo do que aqueles com SAOS. Isto corrobora com os dados obtidos desta investigação onde se verifica maior incidência na pré-obesidade.(2)

Adicionalmente, verificou-se que a pré-obesidade foi mais prevalente no sexo masculino, com 18 indivíduos (69,2%), e com maior prevalência na faixa etária dos 39 aos 48 anos, com 10 indivíduos (38,5%). No estudo referido anteriormente, observou-se também maior incidência da ACS nos indivíduos com IMC mais baixo, do sexo masculino e com idade mais avançada, quando comparados com os indivíduos com SAOS. Dados que corroboram com os achados desta investigação. No entanto não são estatisticamente significativos segundo o teste de *Kruskal-Wallis* $p=0,388$.(2)

O número de apneias centrais durante a fase *NREM* foi significativamente superior ao verificado na fase *REM*. Enquanto na fase do sono *REM*, 57 indivíduos (96,6%) apresentaram <20 apneias, apenas 2 indivíduos (3,4%) apresentaram 20 a 40 apneias. Em contraste, durante a fase do sono *NREM*, observou-se uma maior dispersão e severidade na distribuição dos eventos e embora 40 indivíduos (67,8%) tenham apresentado <20 apneias, os restantes indivíduos apresentaram valores substancialmente mais elevados de eventos. 6 indivíduos (10,2%) apresentaram 20-40 eventos, 4 indivíduos (6,8%) 41-60 eventos, 2 indivíduos (3,4%) 61-80 eventos, 2 indivíduos (3,4%) 81-100 eventos, 4 indivíduos (6,8%) 101-120 e 1 (1,7%) ≥ 121 . Apesar dos números de indivíduos nestas categorias ser reduzido, a quantidade absoluta de ACS observada revela um padrão de gravidade superior ao observado em *REM*.

Adicionalmente, ao analisar a distribuição das apneias centrais em função das percentagens de tempo nas fases *NREM* e *REM*, observa-se um padrão consistente com os mecanismos fisiopatológicos descritos na literatura. O maior número de ACS na fase *REM* ocorreu em indivíduos com percentagens de tempo na fase *REM* entre 15,00-19,49% (diminuído) e com percentagens de tempo *NREM* $\geq 80,50\%$ (aumentada). De forma semelhante, observa-se que os indivíduos com maior nº de ACS em *NREM* apresentaram percentagem em *REM* 15,00-19,49%(diminuído) e em *NREM* $\geq 80,50\%$ (aumentada). Este padrão sugere que, à medida que a severidade dos eventos centrais aumenta, a percentagem passada em tempo *NREM* aumenta e em *REM* tende a diminuir. Refletindo assim uma maior prevalência das apneias centrais na fase *NREM* do que na fase *REM*. Contudo, estes dados não são estatisticamente significativos segundo o teste *Kruskal-Wallis* $p=0,166$ (em *REM*) e $p=0,478$ (em *NREM*).

Ludwig et al. realizaram um estudo com o objetivo de investigar a incidência das fases do sono *NREM* e *REM* na ACS em pacientes com SAOS. Os autores ajustaram o número de eventos em relação à duração da fase *REM*, reconhecendo que nesta fase é tendencialmente mais curta do que na fase *NREM* e que as apneias, já raras nesta fase, poderiam ser subestimadas. Deste modo, a ausência de normalização da duração da fase *REM* no presente estudo poderá ser uma limitação do estudo, pois pode ter subestimado a frequência relativa dos eventos nesta fase.(44)

Ainda assim, é relevante referir que, tal como os autores revelaram, a maioria dos indivíduos apresentou poucos ou nenhuns eventos em *REM* quando comparado com *NREM*, reforçando o possível papel protetor desta fase. O aumento da severidade dos eventos em *NREM* pode refletir o *loop gain* aumentado nesta fase do sono, como descrito pelos autores.(44)

O estudo realizado por *Schwartz et al* observaram que, durante a fase *REM*, 70% dos participantes apresentaram índice de apneia central superior a 0/h e 46% $\geq 5/h$. Em contraste, durante a fase *NREM*, a frequência de eventos foi significativamente superior, com uma diferença média de 18 eventos por hora entre as fases do sono. Estes dados reforçam a maior prevalência e severidade de apneias centrais durante o sono *NREM*, o que é consistente com os resultados do presente estudo.(47)

Foi analisado o número de apneias no mesmo indivíduo pelas fases do sono e pelas faixas etárias e observou-se que a distribuição das apneias centrais, como observado anteriormente, apresenta maior frequência e severidade durante o sono *NREM*, em praticamente qualquer faixa etária. Contudo, estatisticamente não é significativo segundo o teste de *Kruskal-Wallis* $p=0,513$.

A análise do número de apneias centrais em função do IAH durante as diferentes fases do sono revela uma tendência de quanto maior o número de eventos centrais, mais elevado tende a ser o valor do IAH. Verificou-se que o IAH com maior prevalência em ambas as fases é o moderado (IAH ≥ 15 – <30), seguido do IAH ligeiro (≥ 5 – <15). De modo geral, os valores de IAH foram mais elevados na fase *NREM* do que na fase *REM*, reforçando a influência da fase *NREM* na ACS. Estes dados são estatisticamente significativos, segundo o teste *Kruskal-Wallis*, com $p<0,001$ para a relação entre ambas as fases e o IAH em *NREM* e o IAH em *REM* com $p=0,030$.

A análise da distribuição do IAH pelas faixas etárias foi diferente entre as fases *REM* e *NREM*. Observou-se uma tendência para valores mais elevados na fase *NREM*, especialmente a partir dos 49 anos. Nas faixas etárias superiores (≥ 49 anos), houve uma maior concentração de indivíduos com IAH ≥ 15 – <30 (moderado) e ≥ 30 (grave) na fase *NREM*, enquanto nas faixas mais jovens (18–38 anos), o IAH manteve-se predominantemente nos níveis normais ou ligeiros. A distribuição do IAH em *REM* apresentou maior incidência no IAH ligeiro ≥ 5 – <15 IAH, seguido pelo ≥ 15 – <30 (moderado), com maior prevalência nas faixas etárias mais velhas. Contudo, segundo o T-Teste estes dados não são estatisticamente significativos $p=0,538$.

Uma limitação relevante do estudo incidiu sobre o facto do IAH, tanto na fase *REM* como na fase *NREM*, incluir todos os tipos de eventos respiratórios (apneias centrais, apneias obstrutivas e hipopneias). Esta abordagem integrada, poderá ter atenuado diferenças específicas relativas à prevalência e gravidade das apneias centrais nas diferentes fases do sono. Assim, é possível que a análise do IAH por fase do sono não reflita com precisão a carga isolada de eventos centrais. Além

disso, outra limitação relevante foi o facto de não ter sido realizada uma análise específica das hipopneias por fase do sono. Considerando que as hipopneias representam significativamente a maioria dos eventos respiratórios em muitos indivíduos, esta análise poderia ter contribuído para uma compreensão mais aprofundada da fisiopatologia, por isso sugere-se para próximos estudos a análise das hipopneias pelas fases do sono.

A análise da ocorrência do IDO durante a fase do sono *REM* em indivíduos com ACS revelou que o IDO foi mais prevalente entre os indivíduos que apresentaram valores de dessaturação mais baixos, de 0 a 13 eventos/hora, com 34 indivíduos. Essa maior prevalência foi observada sobretudo naqueles com IAH classificado como ligeiro (≥ 5 a < 15). Estes dados são estatisticamente significativos, segundo o teste *Kruskal-Wallis*, com o valor do $p < 0,001$.

Na fase *NREM* a análise da relação entre o IDO e os diferentes níveis de IAH revelou que maior concentração de indivíduos com IDO mais baixo (0–13 eventos/hora), especialmente entre aqueles com IAH classificado como ligeiro (≥ 5 – < 15), com 23 indivíduos. À medida que o IDO aumenta, observa-se uma diminuição acentuada no número de indivíduos com IAH moderado, mas um aumento do IAH grave (≥ 30) para maior número de IDO sugerindo que uma maior carga de dessaturações pode estar associada à gravidade do IAH durante o *NREM*. A associação entre IDO e IAH em *NREM* foi estatisticamente significativa de acordo com o teste de *Kruskal-Wallis* $p < 0,001$, reforçando a existência de uma correlação entre a carga de dessaturações e a gravidade dos eventos respiratórios nesta fase do sono.

Para além disso, verificou-se que a maior prevalência de percentagem da dessaturação em *REM* foi de 0 a 5% e incidiu em 29 indivíduos. Neste caso ocorreu com maior prevalência no IAH ligeiro. Estes dados não são estatisticamente significativos $p = 0,909$, segundo o T-Test. Contudo, na fase *NREM* a percentagem de dessaturação com maior prevalência foi de 5-9% com 33 indivíduos, tendo maior incidência no IAH moderado (≥ 15 – < 30) e ligeiro (≥ 5 – < 15). Dados estatisticamente significativos segundo o teste *Kruskal-Wallis* $p < 0,001$.

Este padrão sugere que, mesmo com uma frequência mais baixa de eventos respiratórios, pode haver carga hipoxia significativa durante a fase do sono *REM*, que é reconhecida por instabilidade ventilatória e que a fase *NREM* apresenta percentagens maiores de dessaturação pela duração dos eventos.(44)

Estudos anteriores reforçam esta perspetiva. Foram realizados estudos a pacientes com IC e ACS e esses estudos revelaram que o percentual de tempo com dessaturações $\geq 4\%$ e o T90% apresentaram maior valor prognóstico para a mortalidade do que o IAH. Embora esta investigação não tenha como objetivo avaliar os impactos clínicos da ACS, os resultados obtidos nos estudos prévios, revelaram que a carga hipoxia noturna pode representar um impacto clínico importante.(48)

Sugere-se, para investigações futuras, a utilização de amostras mais amplas e diversificadas, de modo a permitir uma análise estatisticamente mais robusta e representativa das variáveis com potencial influência na ocorrência de ACS. Importa ainda salientar que o presente estudo, de natureza exploratória e realizado num único centro, apresenta limitações quanto à generalização dos resultados, reforçando a necessidade de estudos prospetivos e que envolvam vários centros de estudos.

Este trabalho reforça a prevalência mais acentuada de eventos centrais durante o sono *NREM*, em comparação com o sono *REM*. Esta característica pode ter implicações importantes na avaliação e abordagem terapêutica dos distúrbios respiratórios mistos do sono, especialmente nos casos em que coexistem eventos obstrutivos e centrais.

Nos distúrbios respiratórios mistos, a escolha do modo ventilatório ideal representa frequentemente um desafio clínico, dado que a resposta à terapêutica pode variar substancialmente conforme a predominância e a distribuição dos diferentes tipos de eventos ao longo das fases do sono. Assim, a observação de um número considerável de eventos centrais predominantes no sono *NREM* pode ser uma pista clínica valiosa para caracterizar o fenótipo respiratório dominante e auxiliar na escolha de uma abordagem ventilatória mais eficaz.

Deste modo, a análise pormenorizada da distribuição dos eventos centrais entre as diferentes fases do sono, particularmente a sua predominância no *NREM*, pode fornecer dados relevantes não só para o diagnóstico diferencial entre ACS pura e formas mistas, como também para a personalização da terapêutica ventilatória, nomeadamente na decisão entre modos de ventilação adaptativa versus pressão positiva contínua.

Conclusão

A presente investigação demonstrou que ACS apresenta maior prevalência no sexo masculino e em indivíduos com idade mais avançada, o que está em consonância com a literatura já existente. A influência das fases do sono na ocorrência de ACS revelou-se evidente, com maior prevalência de eventos centrais durante a fase *NREM* em comparação com a fase *REM*, com maior gravidade nesta fase. Estes resultados parecerem corroborar com os mecanismos fisiopatológicos descritos na literatura, com aumento da instabilidade ventilatória e aumento do *loop gain*.

A evidência de que a ACS ocorre com maior frequência durante o sono *NREM* pode ser uma ferramenta complementar na avaliação dos distúrbios respiratórios mistos. A identificação de uma distribuição desproporcional de eventos centrais no sono *NREM*, em comparação com o *REM*, pode oferecer um critério adicional na diferenciação fenotípica destes distúrbios e na escolha do modo ventilatório terapêutico mais adequado. Esta abordagem centrada na análise da arquitetura do sono e na tipologia dos eventos respiratórios representa um passo importante na personalização da terapêutica e na melhoria dos resultados clínicos dos doentes com distúrbios respiratórios complexos do sono.

Referências Bibliográficas

1. Ghatak R, Saini V. SARS-CoV-2 Causing Transient Central Sleep Apnea in Patients Treated for Obstructive Sleep Apnea with Continuous Positive Airway Pressure. *American Journal of Case Reports*. 2022 Sep 29;23. doi: 10.12659/AJCR.937427
2. Donovan LM, Kapur VK. Prevalence and characteristics of central compared to obstructive sleep Apnea: Analyses from the sleep heart health study cohort. *Sleep*. 2016 Jul 1;39(7):1353–9. doi: 10.5665/sleep.5962
3. Rana AM, Sankari A. Central sleep apnea [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [updated 2023 Jun 11; cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578199/>
4. Oktay Arslan B, Ucar Hosgor ZZ, Ekinçi S, Cetinkol I. Evaluation of the Impact of Body Position on Primary Central Sleep Apnea Syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jun;57(6):393–8. doi: 10.1016/j.arbr.2020.03.030
5. Zhang G, Yang L, Zhao F, Zhao X. Clinical and PSG Characteristics Comparison of Central Sleep Apnea in the Elderly and Non-Elderly Patients. *Nat Sci Sleep*. 2024;16:1749–56. doi: 10.2147/NSS.S489668
6. Trocster MM, Quan SF, Berry RB, et al; for the American Academy of Slep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 3. Darien, IL: American Academy of Sicep Medicine; 2023.
7. Khokhrina A, Andreeva E, Degryse JM. A systematic review on the association of sleep-disordered breathing with cardiovascular pathology in adults. Vol. 32, npj Primary Care Respiratory Medicine. *Nature Research*; 2022. doi: 10.1038/s41533-022-00307-6
8. Roberts EG, Raphelson JR, Orr JE, LaBuzetta JN, Malhotra A. The Pathogenesis of Central and Complex Sleep Apnea. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022 Jul 1;22(7):405–12. doi: 10.1007/s11910-022-01199-2
9. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
10. Randerath W, Baillieul S, Tamisier R. Central sleep apnoea: not just one phenotype. *European Respiratory Review*. 2024 Jan 1;33(171). doi: 10.1183/16000617.0141-2023
11. Dempsey JA. Central sleep apnea: Misunderstood and mistreated! Vol. 8, F1000Research. F1000 Research Ltd; 2019. doi: 10.12688/f1000research.18358.1
12. Javaheri S, McKane SW, Cameron N, Germany RE, Malhotra A. In patients with heart failure the burden of central sleep apnea increases in the late sleep hours. *Sleep*. 2019 Jan 1;42(1). doi: 10.1093/sleep/zsy195
13. Badr MS, Javaheri S. Central Sleep Apnea: a Brief Review. *Curr Pulmonol Rep*. 2019 Mar;8(1):14–21. doi: 10.1007/s13665-019-0221-z
14. Zhang G, Zhao X, Zhao F, Tan J, Zhang Q. Contribution of central sleep apnea to severe sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep and Breathing*. 2023 Oct 1;27(5):1839–45. doi: 10.1007/s11325-023-02776-6
15. Ishikawa O, Oks M. Central Sleep Apnea. Vol. 37, Clinics in Geriatric Medicine. W.B. Saunders; 2021. p. 469–81. doi: 10.1016/j.cger.2021.04.009

16. Frija-Masson J, Wanono R, Robinot A, d'Ortho MP. Syndrome d'apnées centrales du sommeil. Vol. 46, Presse Medicale. Elsevier Masson SAS; 2017. p. 413–22. doi: 10.1016/j.lpm.2016.11.003
17. Gilad, R. and Shapiro, C. (2020) Sleep and Development. *Health*, 12, 653-670. doi: 10.4236/health.2020.126049
18. Patel AK, Reddy V, Shumway KR, et al. Physiology, Sleep Stages. [Updated 2024 Jan 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>.
19. Mohammadih AM, Chan ASL, Cistulli PA. Sleep-disordered breathing – clinical spectrum. *Australian Dental Journal*. John Wiley and Sons Inc; 2024. doi: 10.1111/adj.13043.
20. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov 1;146(5):1387–94. doi: 10.1378/chest.14-0970
21. Maggard MD, Sankari A, Cascella M. Upper airway resistance syndrome [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [updated 2023 Jun 11; cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564402/>
22. Massie F, Vits S, Khachatryan A, Van Pee B, Verbraecken J, Bergmann J. Central Sleep Apnea Detection by Means of Finger Photoplethysmography. *IEEE J Transl Eng Health Med*. 2023;11:126–36. doi: 10.1109/JTEHM.2023.3236393
23. Cumpston E, Chen P. Sleep apnea syndrome [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [updated 2023 Sep 4; cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK564431/>
24. Javaheri S, Rapoport DM, Schwartz AR. Distinguishing central from obstructive hypopneas on a clinical polysomnogram. Vol. 19, *Journal of Clinical Sleep Medicine*. American Academy of Sleep Medicine; 2023. p. 823–34. doi: 10.5664/jcsm.10420
25. Platon AL, Stelea CG, Boișteanu O, Patrascanu E, Zetu IN, Roșu SN, et al. An Update on Obstructive Sleep Apnea Syndrome—A Literature Review. Vol. 59, *Medicina (Lithuania)*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi: 10.3390/medicina59081459
26. Schütz SG, Lisabeth LD, Hsu CW, Kim S, Chervin RD, Brown DL. Central sleep apnea is uncommon after stroke. *Sleep Med*. 2021 Jan 1;77:304–6. doi: 10.1016/j.sleep.2020.08.025
27. da Silva AS, Rabelo FAW, Thuler E, Kayamori F, Bianchini EMG. Obstructive Sleep Apnea: characterization of the obstructive site and type of collapse. *Codas*. 2022;34(5). doi: 10.1590/2317-1782/20212021208
28. Pennings N, Golden L, Yashi K, Tondt J, Bays HE. Sleep-disordered breathing, sleep apnea, and other obesity-related sleep disorders: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obesity Pillars*. 2022 Dec 1;4. doi: 10.1016/j.obpill.2022.100043
29. Csipor Fodor A, Huțanu D, Budin CE, Ianoși MB, Rachiș DL, Sárközi HK, et al. Central Sleep Apnea in Adults: An Interdisciplinary Approach to Diagnosis and Management—A Narrative Review. Vol. 14, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025. doi: 10.3390/jcm14072369
30. Berry RB, Quan SP, Abreu AR, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2020.
31. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American academy of

- sleep medicine clinical practice guideline. Vol. 13, *Journal of Clinical Sleep Medicine*. American Academy of Sleep Medicine; 2017. p. 479–504. doi: 10.5664/jcsm.6506
32. Mease J, Augostini R, Khan M. Transvenous phrenic nerve stimulation: setting up a clinical program. *Sleep and Breathing*. 2024 May 1;28(2):715–23. doi: 10.1007/s11325-023-02941-x
33. Rudrappa M, Modi P, Bollu PC. Cheyne Stokes respirations [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [updated 2023 Jul 31; cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448165/>
34. Somers VK, Karim S. Upright Cheyne-Stokes Respiration in Heart Failure: Look But Don't Touch. Vol. 75, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2020. p. 2947–9. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.055
35. Burgess KR, Ainslie PN. Central sleep apnea at high altitude. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2016. p. 275–83. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9_19
36. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Text revision. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2023 Jun.
37. Bird JD, Sands SA, Alex RM, Shing CLH, Shafer BM, Jendzjowsky NG, et al. Sex-related Differences in Loop Gain during High-Altitude Sleep-disordered Breathing. *Ann Am Thorac Soc*. 2023 Aug 1;20(8):1192–200. doi: 10.1513/AnnalsATS.202211-918OC
38. Javaheri S, Randerath WJ, Badr MS, Javaheri S. Medication-induced central sleep apnea: a unifying concept. Vol. 47, *Sleep*. Oxford University Press; 2024. doi: 10.1093/sleep/zsae038
39. Javaheri S, Badr MS. Central sleep apnea: pathophysiologic classification. Vol. 46, *Sleep*. Oxford University Press; 2023. doi: 10.1093/sleep/zsac113
40. Zhang J, Wang L, Guo HJ, Wang Y, Cao J, Chen BY, et al. Treatment-emergent central sleep apnea: a unique sleep-disordered breathing. Vol. 133, *Chinese Medical Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 2721–30. doi: 10.1097/CM9.0000000000001125
41. Zeineddine S, Badr MS. Treatment-Emergent Central Apnea: Physiologic Mechanisms Informing Clinical Practice. Vol. 159, *Chest*. Elsevier Inc.; 2021. p. 2449–57. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.036
42. Javaheri S, McKane S. Transvenous phrenic nerve stimulation to treat idiopathic central sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020 Dec 15;16(12):2099–107. doi: 10.5664/jcsm.8802
43. Qu XR, Han T, Li YM, Zhang XL. A 38-Year-Old Woman With REM Predominant Central Sleep Apnea After Bulbar Infarction. *Chest*. 2024 Apr 1;165(4):e101–6. doi: 10.1016/j.chest.2023.12.007
44. Ludwig K, Malatantis-Ewert S, Huppertz T, Bahr-Hamm K, Seifen C, Pordzik J, et al. Central Apneic Event Prevalence in REM and NREM Sleep in OSA Patients: A Retrospective, Exploratory Study. *Biology (Basel)*. 2023 Feb 1;12(2). doi: 10.3390/biology12020298
45. Brinkman JE, Reddy V, Sharma S. Physiology of sleep [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [updated 2023 Apr 3; cited 2025 Jun 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482512/>.
46. Zierle-Ghosh A, Jan A. Physiology, body mass index [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [updated 2023 Nov 5; cited 2025 Jun 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535456/>.

47. Schwartz A, Germany R, Meyer T, McKane S. 0708 Stage-dependent Differences in Central Sleep Apnea (CSA) Predominate in remedē System Pivotal Trial Participants. SLEEP [Internet]. 2022 May 25 ;45(Supplement_1):A311–1. doi:10.1093/sleep/zsac079.704
48. Watanabe E, Kiyono K, Matsui S, Somers VK, Sano K, Hayano J, Ichikawa T, Kawai M, Harada M, Ozaki Y. Prognostic importance of novel oxygen desaturation metrics in patients with heart failure and central sleep apnea. J Card Fail. 2017 Feb;23(2):131-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.09.004.

Apêndices

Apêndice A – Caderno de recolha de dados

Código de identificação	Investigador principal	Realizador do exame	Data do exame	Sexo	Idade (anos)	IMC (Kg/m ²)	TTS (minutos)	REM em TTS (%)	NREM em TTS (%)	IAH/h (≥5/h)	Observações

Anexos

Anexo A- Parecer da comissão de ética



INFORMAÇÃO PARA DESPACHO

De: Presidente do Conselho de Administração N.º: 119/CA/PCA Data: 02-07-2024 Pág.: 1
Para: Conselho de Administração
C.c.: _____

Assunto: Estudo 12/2024 – Influência das fases do sono NREM e REM na apneia do sono central

<p>PARECER</p> <p><i>Carilco</i> <i>de CA</i> <i>3.7.24</i></p> <p>Presidente do Conselho de Administração Casimiro Ramos</p> <p>Diretor Clínico CSP Flávio Ribeiro</p> <p>Vogal Executivo Carlos Gil <i>03/07/2024</i></p>	<p>DESPACHO</p> <p>UNIDADE LOCAL DE SAÚDE DO MÉDIO TEJO, E.P.E. <i>117/24</i></p> <p>Em reunião do Conselho de Administração deliberou-se, por unanimidade, <i>autorizar o estudo</i></p> <p>Presidente do Conselho de Administração Casimiro Ramos</p> <p>Diretor Clínico Carlos Luís Lousada</p> <p>Diretor Clínico CSP Flávio Ribeiro</p> <p>Vogal Executivo Carlos Gil <i>08/07/2024</i></p>
--	---

Com base na nota interna da Coordenadora Executiva do CIIC e no parecer da Encarregada de Proteção de Dados, em anexo, coloco à consideração do Conselho de Administração a aprovação do estudo "Influência das fases do sono NREM e REM na apneia do sono central", tendo como Investigadora Bruna Alves.

O Presidente do Conselho de Administração

Casimiro Francisco Ramos