

Atualização em Neurologia

Distúrbios do Sono e Acidente Vascular Cerebral: Causa ou Efeito?



Luciana Barberino¹, Jamary Oliveira-Filho¹,
Pedro Antônio Pereira de Jesus¹

RESUMO

A importância de um sono de duração e qualidade adequadas já está bem fundamentada. Os distúrbios respiratórios do sono (DRS) têm sido apontados como fator de risco para as doenças cardiovasculares, especialmente acidente vascular cerebral (AVC) e ataque isquêmico transitório (AIT). A alta prevalência dos distúrbios do sono (DS) e do ciclo sono-vigília (DSV) em pacientes vítimas de AVC afeta sua recuperação e aumenta a sua recorrência. Algumas regiões cerebrais lesionadas durante o AVC podem desencadear DS. Até o momento, não há evidências suficientes de que a triagem e o tratamento dos DS em pacientes vítimas de AVC sejam eficazes.

PALAVRAS-CHAVE: acidente vascular cerebral, sono, apneia do sono.

INTRODUÇÃO

AVC é a segunda maior causa de morte no Brasil e a principal causa de incapacidade no mundo¹. O reconhecimento de fatores de risco para AVC é importante na definição de medidas de prevenção primária e secundária.

Distúrbios respiratórios do sono (DRS) e distúrbios do ciclo sono-vigília (insônia, sonolência excessiva diurna, síndrome de pernas inquietas e movimentos periódicos dos membros, transtorno comportamental do sono REM) são prevalentes em pacientes com AVC e interferem na sua recuperação, prognóstico e recorrência².

Os DS têm sido apontados como fator de risco para os subtipos de acidente vascular cerebral (AVC) - hemorrágico (AVCH) e isquêmico (AVCI) - e ataque isquêmico transitório (AIT)³.

Estudos apontam o AVC como causa e efeito de desordens do sono (DS)^{2,3}. A seguir, discutiremos as evidências dessa relação entre cada DS e AVC.

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO E AVC

DRS incluem apneia obstrutiva, central e mista e respiração de Cheyne-Stokes, sendo a apneia obstrutiva o DSR mais comum^{2,4}. A AOS é um DRS tratável, caracterizado por episódios recorrentes de obstrução da via aérea superior (VAS) durante o sono, geralmente relacionada a sintomas de sonolência excessiva diurna, sono não reparador ou fadiga⁴. É identificada através da polissonografia, evidenciando redução ou ausência de fluxo aéreo, apesar da manutenção dos esforços respiratórios, geralmente resultando em dessaturação da oxiemoglobina e despertares frequentes⁴. Os episódios são quantificados através do índice de apneia e hipopneia (IAH) por hora, considerando-se índice 5-15/h AOS leve; 16-30/h moderado e > 30/h grave⁴.

A hipoxemia recorrente na apneia obstrutiva do sono (AOS) promove mudanças na pressão intratorácica^{2,5,6}, ativação do sistema nervoso simpático^{2,6,7}, alterações hemodinâmicas^{2,6}, diminuição da perfusão cerebral, estresse oxidativo, disfunção endotelial e inflamação^{2,6,8,9}. Dessa forma, a AOS predispõe a hipertensão arterial refratária, aterosclerose, arritmia cardíaca, hipercoagulabilidade, insuficiência cardíaca, embolia paradoxal e AVC⁶.

Uma meta-análise de estudos prospectivos clínicos e populacionais concluiu que DRS é um preditor independente para AVC (OR 2.24; IC 1.57– 3.19) e o risco aumenta proporcionalmente ao IAH¹⁰.

Distúrbios respiratórios do sono são comuns e mais graves após um AVC agudo. A prevalência de AOS entre os pacientes com doenças cardiovasculares é de 40-60%⁶, atingindo mais de 60% em pacientes com AVC10 e em torno de 30% na população adulta⁴. Aqueles com DRS são, pelo menos, duas vezes mais propensos a ter um AVC; quanto maior o IAH, maior o risco de morte por AVC ou recorrência¹¹. Uma meta-análise de 29 estudos com 2.343 pacientes com AVC e AIT revelou que o DRS foi mais severo na fase agu-

da do AVC, melhorando durante a evolução, com 53% dos pacientes ainda apresentando IAH > 10/h após 4 semanas¹².

Estudos prospectivos recentes^{13,14} encontraram uma associação entre DRS e AVC de tronco encefálico, sugerindo que disfunção de nervos cranianos poderiam agravar a AOS e um estudo de corte transversal mostrou que infartos nessa topografia estão associados a DRS com maior frequência (OR 3.76; IC 95%:1.44-9.81) e gravidade de quando comparados a infartos em outras áreas cerebrais¹⁵.

Pacientes com AVC podem apresentar combinações de AOS, apneia central (ACS) e respiração de Cheyne-Stokes (RCS)^{16,17}. A ACS e a RCS são mais frequentes em AVCs bilaterais associados a comprometimento da consciência e insuficiência cardíaca (IC). No entanto, foi encontrado recentemente RCS durante o sono em AVC unilateral sem comprometimento da consciência e na ausência de insuficiência cardíaca^{16,17}. A ACS e a RCS durante o sono podem estar relacionadas à IC oculta¹⁸ e disfunção autonômica central¹⁶, e costumam melhorar na fase subaguda, quando persistem na fase crônica, geralmente estão relacionados à IC¹⁸.

Em um corte observacional de 1.022 pacientes, dos quais 68% tinham AOS, foi encontrada associação entre AOS e AVC ou morte por qualquer causa, tanto na análise não ajustada (hazard ratio 2,24; IC 95% 1,3-3,86; p 0,004) quanto após ajuste para idade, sexo, raça, índice de massa corpórea, presença ou não de tabagismo, consumo de álcool, diabetes melitus, dislipidemia, fibrilação atrial e hipertensão (hazard ratio 1,97; IC 95% 1,12-3,48; p 0,01). Foi observada uma tendência de desfecho mais frequente entre os pacientes com AOS mais grave (p 0,005)¹¹.

Diversos estudos têm avaliado se o tratamento desses distúrbios, com o uso do CPAP, pode melhorar a recuperação do paciente e/ou ajudar a prevenir novos eventos^{5,6,8,12,14,19-31}.

Ensaio clínico randomizados mostram que o tratamento com CPAP (pressão positiva contínua) reduz a pressão arterial em indivíduos normotensos e hipertensos com AOS^{30,32}, melhoram a função endotelial e aumentam a sensibilidade à insulina¹⁹. Pacientes com AOS que aderem ao tratamento têm menores taxas de complicações e morte por causas cardiovasculares^{3,22}.

O estudo SAVE⁶, publicado recentemente, randomizou 2.717 adultos de 45-75 anos de idade com AOS moderada a grave, associada à doença cardiovascular ou cerebrovascular para receber tratamento usual ou tratamento usual mais CPAP. O desfecho primário foi

morte por causas cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio, AVC ou hospitalização por angina instável, IC ou AIT. Desfechos secundários incluíam outros desfechos cardiovasculares, qualidade de vida relacionada à saúde, ronco, sonolência diurna e humor. A média de uso do CPAP foi de 3,3 horas por noite. Após um seguimento de 3,7 anos, não houve efeito significativo no desfecho primário. O CPAP reduziu significativamente o ronco e a sonolência diurna e melhorou a qualidade de vida e o humor dos pacientes. Numa análise não ajustada, pacientes que aderiram ao CPAP tiveram menor risco de apresentar AVC (hazard ratio 0,56; IC 95% 0,32 a 1,0; p 0,05) e doenças cerebrovasculares (hazard ratio 0,52; IC 95% 0,30 a 0,9; p 0,02)⁶.

Outros ensaios clínicos randomizados investigaram o efeito do uso do CPAP sobre desfechos cardiovasculares em pacientes com AOS^{21,30,31}. Um estudo multicêntrico, conduzido na Espanha, que comparou CPAP ao tratamento convencional em 725 pacientes com AOS, sem história prévia de doença cardiovascular³⁰, e um estudo realizado em um único centro, com 224 pacientes portadores de AOS e doença arterial coronariana, que tinham sido submetidos à revascularização³¹, não mostraram diferença no desfecho cardiovascular após vários anos de seguimento, embora, na análise ajustada, ambos os estudos apontaram melhores desfechos entre os pacientes que aderiram ao CPAP (>4h/noite), quando comparados aos que usaram menos o CPAP (<4h/noite) e ao grupo-controle. Um terceiro estudo envolvendo 140 pacientes com AVC subagudo não mostrou redução de eventos em 2 anos²¹.

Em publicação recente, Hermann e Basseti reuniram oito ensaios clínicos randomizados, que investigaram o uso do CPAP após o AVC²²⁻²⁹, dos quais 522^{25,27-29}, foram iniciados na fase aguda do AVC. A maioria dos estudos encontrou adesão aceitável do uso do CPAP (4h/noite) em mais da metade dos pacientes^{22,23,25-28}. Dois estudos tiveram uma adesão muito baixa (0,6-1,4h/noite)^{24,29}. 7 estudos utilizaram como controle o grupo que não usou CPAP, apenas 1 usou sham CPAP (CPAP com pressões subterapêuticas) no grupo-controle, único considerado duplo-cego²⁹. Apesar da pequena amostra, total de 484 pacientes, 4 dos 8 estudos apresentaram um efeito favorável, estatisticamente significante, ao uso do CPAP: melhora significativa na recuperação neurológica^{26,27}, sonolência²⁶, depressão^{23,26} e sobrevivência com doenças cardiovasculares (100% versus 89,9%; p 0,02)²². Em um estudo²² houve uma tendência sem significância estatística na redução de recorrência de eventos cardiovasculares (89,5% versus 75,4%; p 0,06).

A partir da análise desses estudos, podemos concluir que, até o momento, o uso do CPAP em pacientes portadores de AOS moderada a grave não reduz a recorrência de eventos cerebrovasculares e cardiovasculares, apesar de reduzir a sonolência diurna, os episódios de ronco, melhorar a qualidade de vida em relação à saúde e o humor dos pacientes. Na grande maioria dos estudos, a adesão ao uso do CPAP foi menor que 4h/noite, talvez seja necessário aumentar a duração de uso do dispositivo em cada noite de sono para se flagrar benefícios a longo prazo, bem como titular a pressão a ser empregada pelo CPAP, a fim de melhorar a eficácia e a adesão.

HIPERSONIA, SONOLÊNCIA EXCESSIVA DIURNA E AVC

Dormir ≥ 8 a 9 horas por dia pode levar a um risco 45% maior para AVC².

Hipersonia ou sonolência excessiva diurna podem ocorrer após AVC subcortical, principalmente em região paramediana de tálamo e pontomesencefálico. Em 285 pacientes avaliados, entre 21 ± 18 meses pós-incidente, 27% apresentaram hipersonia (necessidade de sono diária >10 h), 28% obtiveram pontuação ≥ 10 na escala de sonolência de Epworth (ESE) e fadiga foi frequente (46%)^{2,16}. A hipersonia inicialmente pode ser severa (>20 h/dia) e estar associada a déficit de atenção, memória e cognição^{33,34}. A hipersonia costuma melhorar após meses, no entanto, pode persistir a fadiga e o comprometimento cognitivo (principalmente em infartos à esquerda ou bilaterais)^{2,34}.

Hipersonia e sonolência excessiva diurna prejudicam a recuperação após o AVC, com maior chance de incapacidade e necessidade de cuidados de enfermagem na alta hospitalar^{2,35}. A permanência da fadiga após 2 anos esteve associada com a necessidade dos cuidados de enfermagem em domicílio e foi um preditor de mortalidade em uma análise ajustada para idade, sexo, tipo de AVC e atividades de vida diária numa série de 8.194 pacientes vítimas de AVC.

As escalas de Epworth e de gravidade de fadiga podem subestimar DSV em pacientes com AVC devido a distúrbio de sensopercepção e dificuldades na comunicação. O uso da polissonografia, teste de múltiplas latências do sono e testes de manutenção da vigília devem ser reservados para alguns pacientes². A polissonografia pode mostrar redução e menos frequentemente aumento do sono REM e sono não REM².

O tratamento da hipersonia e sonolência excessiva diurna pós-AVC requer maiores evidências. O uso de Bromocriptina 20-40mg, Modafenila 200mg ou Metil-

fenidato 20-50mg em AVC talâmico paramediano tem nível de evidência IV (American Academy of Neurology)^{2,33}. Efeito favorável na recuperação motora precoce foi observado com Levodopa 100mg/dia ou Metilfenidato 5-30mg/dia^{2,16}. Podem ser tentados antidepressivos sem efeitos sedativos. O impacto do tratamento desses DSV na recorrência e prognóstico de AVC ainda é incerto².

INSÔNIA E AVC

Insônia consiste na dificuldade para iniciar ou manter o sono e pode estar presente em 50% após um AVC². Um terço desses pacientes não tinha insônia antes do AVC. Na fase aguda, a insônia pode ser decorrente de fatores ambientais (barulho e claridade na unidade de internação) ou de comorbidades como DRS, depressão e dor. Infartos ponto-mesencefálico, talâmico paramediano e córtex pré-frontal dorsolateral podem levar à insônia^{2,34}. Na fase aguda do AVC, a perda e/ou privação de sono podem interferir na neuroplasticidade cerebral e, portanto, na recuperação neurológica².

Dormir pouco (≤ 6 horas/noite) tem sido associado a um risco 15% maior para AVC. Tratamentos medicamentosos apresentaram resultados mistos.

O tratamento da insônia envolve medidas de higiene do sono, suspensão de substâncias estimulantes (ex.: cafeína) e eventualmente pode-se prescrever hipnóticos (ex.: Zolpidem, Zolpiclona) por tempo limitado. Benzodiazepínicos podem piorar os DRS, a cognição e a recuperação motora pós-AVC^{2,16}. Tanto o uso de hipnóticos como o Zolpidem quanto de benzodiazepínicos aumentam a chance de AVC, com caráter dose-dependente^{37,38}.

SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS / MOVIMENTOS PERIÓDICOS DOS MEMBROS

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é um impulso de mover as pernas, que piora com o repouso e melhora com o movimento. Movimentos periódicos dos membros são movimentos involuntários que ocorrem durante o sono não REM, frequentemente acompanham a SPI, no entanto, são mais prevalentes que a SPI em pacientes com AVC. Cerca de 13% dos pacientes na fase subaguda do AVC apresentam SPI. Desses dois terços têm sintomas bilaterais e um terço sintoma contralateral à lesão isquêmica. Agonistas dopaminérgicos ou gabapentina podem melhorar os sintomas^{2,39,40}, enquanto antidepressivos, neurolépticos, metoclopramida e lítio podem piorar os sintomas, devendo ser evitados².

DISTÚRBO COMPORTAMENTAL DO SONO REM

O distúrbio comportamental do sono REM consiste na perda de atonia durante o sono REM e comportamento motor do sonho. O distúrbio é, provavelmente, associado a infartos do tronco cerebral e sua prevalência foi de 11% numa série com 119 pacientes vítimas de AVC^{2,41}. O uso do Clonazepam (0,5-2mg ao deitar) melhora os sintomas e pode ser utilizado com cautela em pacientes com AVC. Álcool, inibidores da receptação da serotonina, estimulantes e selegilina pioram os sintomas e devem ser evitados².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora não haja evidências suficientes para triagem dos distúrbios do sono de maneira rotineira na fase aguda e crônica do AVC, o reconhecimento dos sintomas pode direcionar a testes diagnósticos (ex.: aplicação de escalas, polissonografia) e tratamentos específicos, podendo contribuir para uma melhor recuperação e qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Lotufo PA. Stroke in Brazil: a neglected disease. São Paulo Med J. 2005;123(1):3-4.
2. Hermann DM, Bassetti CL at al. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. Neurology 2016;87;1407-1416.
3. Parra O, Arboix A. Stroke and sleep-disordered breathing: A relationship under construction. World J Clin Cases 2016; 4(2): 33-37.
4. Haddad, Fernanda, Bittencourt, Lia. Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono. São Paulo: Estação Brasil, 2013.
5. Phillips CL, McEwen BJ, Morel-Kopp MC, et al. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. Thorax 2012;67:639-44.
6. McEvoy RD, Antic NA. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med 2016; 375:919-931.
7. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest 1995;96:1897-904.
8. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005;365: 1046-53.
9. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep ap-

nea and intermittent hypoxia — revisited — the bad ugly and good: implications to the heart and brain. Sleep Med Rev 2015;20:27-45.

10. Yaggi HK, Concato J at al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. N Engl J Med 2005;353:2034-41.

11. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc 2012;5:720-8.

12. Schwarz EI, Puhan MA, Schlatzer C, Stradling JR, Kohler M. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. Respirology 2015;20:889-95.

13. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:269-77.

14. Lamberts M, Nielsen OW, Lip GY, et al. Cardiovascular risk in patients with sleep apnoea with or without continuous positive airway pressure therapy: follow-up of 4.5 million Danish adults. J Intern Med 2014;276:659-666.

15. Brown DL, McDermott M, Mowla A, et al. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC sleep apnea study. Sleep Med 2014;15:887-891.

16. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. Neurology 2009;73:1313-1322.

17. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and longterm clinical outcome. Stroke 2006;37:967-972.

18. Nopmaneejumrulers C, Kaneko Y, Hajek V, et al. Cheyne-Stokes respiration in stroke: relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1048-1052.

19. Kaneko Y, Floras JS at al. Cardiovascular Effects of Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea. Kaneko Y, Floras JS at al. N Engl J Med 2003;348:1233-41.

20. Heeley E, Billot L, Anderson CS, Antic NA, Neal B, McEvoy RD. Statistical analysis plan for the Sleep Apnea cardiovascular Endpoints study: an international randomised controlled trial to determine whether continuous positive airways pressure treatment for obstructive sleep apnea in patients with CV disease prevents secondary cardiovascular events. Int J Stroke 2016; 11:148-50.

21. Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke

outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2011;37:1128-36.

22. Parra O, Sánchez-Armengol A, Capote F, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Sleep Res* 2015;24:47-53.

23. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, et al. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001; 18:630-634.

24. Hsu CY, Vennelle M, Li HY, et al. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1143-1149.

25. Bravata DM, Concato J, Fried T, et al. Auto-titrating continuous positive airway pressure for patients with acute transient ischemic attack: a randomized feasibility trial. *Stroke* 2010;41:1464-1470.

26. Ryan CM, Bayley M, Green R, Murray BJ, Bradley TD. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. *Stroke* 2011;42:1062-1067.

27. Bravata DM, Concato J, Fried T, et al. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke. *Sleep* 2011;34:1271-1277.

28. Minnerup J, Ritter MA, Wersching H, et al. Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke: a randomized feasibility study. *Stroke* 2012;43:1137-1139.

29. Brown DL, Chervin RD, Kalbfleisch JD, et al. Sleep apnea treatment after stroke (SATS) trial: is it feasible? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:1216-1224.

30. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2161-8.

31. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with non-sleepy obstructive sleep apnea: the RICCADSA randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016 February 25 (Epub ahead of print).

32. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin*

Sleep Med 2012;8:587-96.

33. Bassetti C, Mathis J, Gugger M, et al. Hypersomnia following thalamic stroke: a report of 12 patients. *Ann Neurol* 1996;39:471-480.

34. Hermann DM, Siccoli MM, Brugger P, et al. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances in paramedian thalamic stroke. *Stroke* 2008;39:62-68.

35. Harris AL, Elder J, Schiff ND, Victor JD, Goldfine AM. Post-stroke apathy and hypersomnia lead to worse outcomes from acute rehabilitation. *Transl Stroke Res* 2014;5:292-300.

36. Glader EL, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke* 2002;33:1327-1333.

37. Huang WS, Tsai CH, Lin CC, et al. Relationship between zolpidem use and stroke risk: a Taiwanese population-based case-control study. *J Clin Psychiatry* 2013;74: e433-e438.

38. Huang WS, Muo CH, Chang SN, et al. Benzodiazepine use and risk of stroke: a retrospective population-based cohort study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;68:255-262.

39. Lee SJ, Kim JS, Song IU, et al. Poststroke restless legs syndrome and lesion location: anatomical considerations. *Mov Disord* 2009;24:77-84.

40. Medeiros CA, de Bruin PF, Paiva TR, et al. Clinical outcomes after acute ischaemic stroke: the influence of restless legs syndrome. *Eur J Neurol* 2011;18:144-149.

41. Tang WK, Hermann DM, Chen YK, et al. Brainstem infarcts predict REM sleep behavior disorder in acute ischemic stroke. *BMC Neurol* 2014;14:88.

1- Serviço de Neurologia do HSI

Endereço para correspondência:
lubarberino@gmail.com