



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Jefferson Luis de Barros

**Avaliação dos marcadores ecocardiográficos de pacientes com
doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome da apneia
obstrutiva do sono (*overlap syndrome*)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título
de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof. Dra. Suzana Erico Tanni
Coorientadora: Prof. Dra. Silke Anna Theresa Weber
Coorientador: Prof. Dr. Robson Aparecido Prudente

Botucatu
2023

Jefferson Luis de Barros

Avaliação dos marcadores ecocardiográficos de pacientes
com doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome da
apneia obstrutiva do sono (overlap syndrome)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof. Dra. *Suzana Erica Tanni*

Coorientadora: Prof. Dra. *Silke Anna Theresa Weber*

Coorientador: Prof. Dr. *Robson Aparecido Prudente*

Botucatu

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Barros, Jefferson Luis de.

Avaliação dos marcadores ecocardiográficos de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome da apneia obstrutiva do sono (overlap syndrome) / Jefferson Luis de Barros. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Suzana Érico Tanni

Coorientador: Silke Anna Theresa Weber

Coorientador: Robson Aparecido Prudente

Capes: 40800008

1. Sistema cardiovascular - Doenças. 2. Pneumopatias obstrutivas. 3. Ecocardiografia. 4. Síndromes da apneia do sono.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Doença síndrome de apneia do sono; Doenças cardiovasculares.

Jefferson Luis de Barros

Avaliação dos marcadores ecocardiográficos de pacientes
com doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome da
apneia obstrutiva do sono (*overlap syndrome*)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Doutor em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof. Dra. Suzana Erico Tanni Minamoto
Coorientadora: Prof. Dra. Silke Anna Theresa Weber
Coorientador: Prof. Dr. Robson Aparecido Prudente

Comissão examinadora

Prof. Dra. Camila Bonfanti Baima
Universidade Nove de Julho

Prof. Dr. Gabriel Negretti Guirado
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Prof. Dra. Renata Ferrari Castan
Universidade Nove de Julho

Prof. Dr. Sérgio Henrique Kiemli Trindade
Universidade de São Paulo

Botucatu, 28 de fevereiro de 2023.

*Eu não oro porque sou capaz, mas porque quero ser capacitado. Não oro
porque sou forte, mas porque reconheço as minhas fraquezas.*

Drummond Lacerda

Dedicatória

Em especial a Deus, por iluminar minha vida e derramar suas bênçãos sobre mim.

Ao meu Avô Cecílio Francisco de Barros, (in memoriam), obrigado por me ensinar as coisas da vida, mesmo sem nunca ter frequentado uma escola, me ensinou muito mais que qualquer outra pessoa.

À minha esposa, Livia Coelho de Barros, obrigado pelo carinho, companheirismo e compreensão incondicional. Sou grato a Deus por ter a oportunidade de compartilhar a vida e as conquistas ao seu lado é maravilhoso. Te amo princesa.

Aos meus Filhos, Isabella e João Lucas, vocês são meu maior incentivo. Amo muito vocês.

Aos meus amados pais, Maria Helena e João de Barros, que são a razão do meu viver, meu alicerce. Obrigado por sempre impulsionarem os meus sonhos. Minha vida.

À minha irmã Fabiana pelos ensinamentos que ficarão em minha mente. Meu amor por você é infinito.

Agradecimentos

Primeiramente a Deus, pelo dom da vida.

À Profa. Dra. Suzana Tanni, pela dedicação na orientação deste trabalho e em todo processo do estudo. Os ensinamentos, a parceria, as discussões científicas e as experiências acadêmicas compartilhadas, que certamente foram fundamentais para minha formação como Fisioterapeuta, Professor e Pesquisador. Agradeço pela oportunidade e pela confiança.

Aos Professores Dra. Silke Weber e Dr. Robson Prudente, pela coorientação deste trabalho e contribuição à minha formação, sou grato por todo apoio e pelas valiosas considerações. Agradeço ainda por toda a atenção, gentileza, paciência e incentivo. Muito obrigado pela dedicação de vocês e paciência comigo.

A toda equipe dos Laboratórios de “Diagnóstico e Tratamento dos Distúrbios Respiratórios do Sono” e “Função Pulmonar” do HCFMB/UNESP, com a qual tive a oportunidade de exercer um trabalho colaborativo e de aprendizagem. A oportunidade de estar em dois laboratórios científicos de tão alto nível e sofisticação de materiais e equipamentos, com uma equipe de profissionais com profundo conhecimento e ao mesmo tempo, com a generosidade e nobreza de compartilhá-los.

Agradeço a banca examinadora pela disponibilidade, parceria e por aceitar o convite para compor e acrescentar ainda mais nessa tese de doutorado.

Sumário

RESUMO	11
ABSTRACT.....	13
INTRODUÇÃO.....	15
1.1. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA	16
1.2. SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	18
1.3. SÍNDROME DE SOBREPOSIÇÃO OU <i>OVERLAP SYNDROME</i>	19
OBJETIVOS	21
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	22
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	22
PACIENTES E MÉTODOS.....	23
3.1 PACIENTES	24
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	24
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	24
3.4 DELINEAMENTO.....	24
3.5 MÉTODOS.....	25
3.5.1 <i>Prova de Função Pulmonar ou espirometria</i>	25
3.5.2 <i>Ecocardiograma transtorácico</i>	26
3.5.3 <i>Polissonografia</i>	27
3.5.4 <i>Avaliação laboratorial</i>	28
3.5.5 <i>Índice de Charlson</i>	28
3.5.6 <i>Análise estatística</i>	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSSÃO	36
CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS	44

Resumo

BARROS, J. L. **Avaliação dos marcadores ecocardiográficos de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome da apneia obstrutiva do sono (*overlap syndrome*)**. 2022. 43f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2022.

Introdução: Pacientes com sobreposição da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) (*overlap syndrome* – OVS) podem estar mais propensos a desenvolver doenças cardiovasculares, portanto, a avaliação ecocardiográfica desses indivíduos é de grande relevância para propostas terapêuticas e de intervenção mais direcionadas.

Objetivo: Avaliar os marcadores ecocardiográficos de pacientes com sobreposição de DPOC e SAOS. **Métodos:** Trata-se de estudo observacional retrospectivo, realizado por meio de análise de prontuários de todos os pacientes no período de dois anos com diagnóstico de DPOC com/sem SAOS. Foram avaliadas a função pulmonar, comorbidades, exames laboratoriais, polissonografia e ecocardiograma transtorácico. **Resultados:** Foram incluídos 74 pacientes na análise final e, destes 44 com OVS e 30 com diagnóstico apenas de DPOC. Dentre os pacientes avaliados, 54% eram do sexo masculino, com idade de $68,8 \pm 10$ anos e VEF_1 de 41(32-55)%. Os pacientes com DPOC sem SAOS apresentaram maior obstrução das vias aéreas pelo VEF_1 em litros [0,9 (0,7-1,3) *vs* 1,1 (0,9-1,5); $p=0,047$], maior porcentagem na oximetria de pulso [93 (89,5-95) *vs* 90 (86,2-92,7); $p=0,016$] e maior necessidade de oxigenoterapia domiciliar ($p=0,001$). Em relação aos exames laboratoriais, viu-se apenas que o T4 livre foi maior no grupo com OVS ($1,04 \pm 0,18$ *vs* $1,18 \pm 0,25$; $p=0,038$). Em relação à polissonografia, foi encontrada melhor porcentagem da saturação mínima [84 (75,2-88) *vs* 76,5(69,2-83); $p=0,02$] e menor índice de dessaturação [1,9(0-4,8) *vs* 11,1(7,4-31,3); $p<0,001$]. Quanto às variáveis ecocardiográficas, viu-se que as variáveis diastólicas estavam alteradas tanto nos pacientes com DPOC quanto naqueles com OVS e, além disso, os pacientes com OVS apresentaram maior diâmetro do átrio esquerdo ($37 \pm 7,9$ *vs* $41,5 \pm 6,4$; $p=0,02$) e maior espessura da parede posterior do VE na diástole [9(8-10)mm *vs* 10 (9-12); $p=0,03$]. As demais mensurações não apresentaram diferenças significativas. **Conclusão:** Pacientes com OVS, mesmo apresentando menor obstrução das vias aéreas, eram aqueles com mais dessaturação e, sobre as variáveis ecocardiográficas, embora observadas nos dois grupos, aqueles com OVS apresentaram variações mais sugestivas de disfunção diastólica, em especial pelo aumento do diâmetro do átrio esquerdo e da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica. Síndrome de apneia do sono. Doenças cardiovasculares.

Abstract

BARROS, J. L. **Echocardiographic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome (overlap syndrome).** 2022. 43f. Thesis (PhD) – São Paulo State University (Unesp), Medical School, Botucatu, 2023.

Introduction: Patients with overlapping of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) (overlap syndrome - OVS) may be more likely to develop cardiovascular diseases, therefore, the echocardiographic evaluation of these individuals is of great relevance for therapeutic proposals and more targeted interventions. **Objective:** Evaluate the echocardiographic markers of patients with overlapping of COPD and OSA. **Methods:** This is a retrospective observational study, carried out by analyzing the medical records of patients diagnosed with COPD with/without OSA over two-years. Pulmonary function, comorbidities, laboratory tests, polysomnography and transthoracic echocardiography were evaluated. **Results:** A total of 74 patients were included in the final analysis, of which 44 had OVS and 30 were diagnosed only with COPD. Among the evaluated patients, 54% were male, aged between 68.8 ± 10 years and FEV₁ of 41(32-55)%. Patients with COPD without OSA had greater airway obstruction by FEV₁ in liters [0.9 (0.7-1.3) *vs* 1.1 (0.9-1.5); $p=0.047$], higher percentage in pulse oximetry [93 (89.5-95) *vs* 90 (86.2-92.7); $p=0.016$] and greater need for long-term home oxygen therapy ($p=0.001$). Regarding laboratory tests, it was only seen that free T4 was higher in the group with OVS (1.04 ± 0.18 *vs* 1.18 ± 0.25 ; $p=0.038$). On polysomnography, a better percentage of minimum saturation was found [84 (75.2-88) *vs* 76.5(69.2-83); $p=0.02$] and lower desaturation index [$1.9(0-4.8)$ *vs* $11.1(7.4-31.3)$; $p<0.001$]. As for the echocardiographic variables, it was seen that the diastolic variables were altered both in patients with COPD and in those with OVS and, in addition, patients with OVS had a larger left atrial diameter (37 ± 7.9 *vs* 41.5 ± 6.4 ; $p=0.2$) and greater LV posterior wall thickness in diastole [$9(8-10)$ mm *vs* $10(9-12)$; $p=0.03$]. The other measurements did not show significant differences. **Conclusion:** Patients with OVS, even with less airway obstruction, were those with more desaturation and, regarding the echocardiographic variables, although observed in both groups, those with OVS showed variations more suggestive of diastolic dysfunction, especially due to the increase in left atrial diameter and left ventricular posterior wall thickness in diastole.

Palavras-chave: Chronic obstructive pulmonary disease. Sleep apnea syndrome. Cardiovascular diseases.

Introdução

1.1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença comum, evitável e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido a anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares, geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos. Os sintomas mais comuns incluem dispneia, tosse e/ou aumento do escarro e, em relação aos fatores de risco, destaca-se o tabagismo, exposição ambiental (biomassa e poluição ambiental), predisposição genética, desenvolvimento anormal dos pulmões e envelhecimento acelerado¹

A DPOC é considerada epidemia mundial, com incidência aumentada a partir dos 40 anos de idade. No ano de 2019, mais de 212 milhões de casos foram reportados no mundo, sendo cerca de 4,8 milhões de casos na Europa Central, 22 milhões na América do Norte e 10,7 milhões no Norte da África e Oriente Médio². No Brasil, estudo PLATINO realizado na região metropolitana de São Paulo mostrou prevalência de 15,8%; destes, 10,1% apresentavam a doença em estágio leve, 4,6% em estágio moderado, 0,9% no estágio grave e 0,2% no estágio muito grave³.

Em relação a sua mortalidade, embora existam discussões sobre o subdiagnóstico da doença, com consequente impacto nos dados de mortalidade, está claro que a DPOC é uma das principais causas de morte em diversos países. Apenas no ano de 2011 foi a terceira principal causa de morte nos Estados Unidos e o aumento da mortalidade relacionada à DPOC pode sofrer influência de acordo com outros aspectos como aumento do tabagismo, redução da mortalidade por outras causas, aumento da expectativa de vida e escassez de terapia modificadora da doença¹.

Além da DPOC acometer o sistema respiratório, também é considerada uma doença sistêmica por apresentar repercussão em órgãos e tecidos distantes, como disfunção musculoesquelética e alterações de composição de corpo, que estão associadas ao comprometimento na qualidade de vida, nos sintomas respiratórios e nos desfechos da doença^{1,4}.

Por apresentar característica inflamatória sistêmica, a DPOC se correlaciona com outras comorbidades que apresentam mecanismos fisiopatológicos comuns no seu desenvolvimento. De fato, as doenças cardiovasculares apresentam grande prevalência nos pacientes com DPOC com impacto importante na mortalidade, podendo apresentar, inclusive, correlação entre a obstrução de via aérea, a inflamação sistêmica e o aumento de doenças cardíacas^{4,5}.

Uma possível explicação para a associação da DPOC e doença cardiovascular é o tabagismo, fator de risco para ambos; porém, como mencionado anteriormente, é sabido que a redução do VEF₁ é um fator de risco para a doença cardíaca isquêmica independente do hábito de fumar. Nesse sentido, estudo evidenciou aumento da prevalência, em portadores de DPOC, dos

fatores clássicos de risco cardiovascular como hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia, que estão relacionados diretamente ao aumento do risco de isquemia coronariana. Além disso, o estresse oxidativo, o aumento da ativação plaquetária e o processo inflamatório sistêmico, incluindo o aumento circulatório de citocinas [fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)-6, PCR e fibrinogênio], ocorrem em pacientes com DPOC, particularmente no período de exacerbação. Essas citocinas também são comuns em várias outras condições inflamatórias, tais como a aterosclerose⁶.

A fumaça do cigarro consumido apresenta muitos radicais livres inalado a cada tragada, o qual leva ao desbalanço entre os produtos oxidantes/antioxidantes. Simultaneamente, ocorre ativação de outras vias de sinalização que acentuam vias de proliferação, diferenciação, migração, senescência e apoptose celular. Assim, atividades cíclicas que culminam com autofagia, ativação de liberação de citocinas e migração de células inflamatórias estão aumentadas pelo efeito do tabaco. Entre estas vias, uma via importante é a ativação do sistema *Mitogen Activated Protein Kinases* (MAPK) através das espécies de oxigênio reativo (ROS) nas células, o que atua na apoptose celular e ativação de receptores *Toll like*, os quais estão presentes na membrana de macrófagos alveolares e que liberarão citocinas inflamatórias capazes de destruir tecido, como as metaloproteinases. Além disso, ocorrerá a atração da migração de neutrófilos para o tecido, característico ao processo inflamatório da DPOC. Neste processo cíclico crônico, ocorre desbalanço entre proteínas/proteases, que levam ao desenvolvimento da doença. Neste contexto, as vias de ativação de aterosclerose para as doenças cardiovasculares e para a DPOC apresentam muita semelhança entre si, ou seja, as vias de sinalização que são ativadas, as citocinas inflamatórias e as células inflamatórias envolvidas, são similares⁷.

Além da característica inflamatória e fisiopatológica na DPOC, ocorre modificação no controle da respiração durante o sono nestes pacientes⁸. Uma complicação comum nos pacientes com DPOC é a presença de hipoxemia, ao qual é relacionada com pior prognóstico e alta mortalidade¹. A alteração da troca gasosa pode ocorrer de forma variada e apresenta indicação de tratamento específico com suplementação de oxigênio nas condições de hipoxemia grave. É importante salientar o efeito que a hipóxia noturna está relacionada, uma vez que durante a ocorrência de hipoxemia no sono, a vasculatura responde com vasoconstrição, o que contribui com o desequilíbrio entre vasodilatadores e vasoconstritores, com aumento da endotelina 1 (um potente vasoconstritor) e redução do óxido nítrico (NO) (vasodilatador). Além disso, sabe-se que a vasoconstrição arterial pulmonar e hipertensão pulmonar de forma crônica estão associadas com o aumento da morbidade e mortalidade^{9,10}.

1.2. Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) tem sido descrita como comorbidade com frequência elevada em pacientes com doenças cardiovasculares⁸. Pacientes com hipertensão arterial apresentam grande prevalência da SAOS (30 – 83%)^{11,12}, insuficiência cardíaca congestiva e SAOS de (12 a 53%)^{13,14}, doença arterial coronariana e SAOS entre (30 e 58%)¹⁵ e acidente vascular cerebral e SAOS de (43 a 91%)^{16,17}.

Segundo Drager et al.¹⁸ e Martins et al.¹⁹, a SAOS se caracteriza pelo colapso parcial ou completo da faringe, o que causa consequente hipóxia intermitente e hipercapnia durante o sono. Segundo a organização mundial de saúde, aproximadamente 40% da população mundial apresenta algum tipo de distúrbio e não consegue dormir de maneira adequada. Entre os principais distúrbios destaca-se a SAOS, encontrada em cerca de 30% da população adulta, como observado em um estudo envolvendo 1.042 indivíduos entre 20 e 80 anos na cidade de São Paulo²⁰.

A SAOS também apresenta processo inflamatório sistêmico, caracterizado pela elevação de marcadores como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e leptina^{21,22}. Além disso, estudo de Dempsey et al.²³, apontam o possível envolvimento de fatores como a ativação neuro-humoral, as alterações do quimiorreflexo, diminuição da sensibilidade dos barorreceptores, disfunção endotelial e alteração no metabolismo do sal e água.

A ativação neuro-humoral na SAOS compreende o aumento da atividade simpática durante o sono e na vigília, bem como aumento nos níveis de angiotensina II e aldosterona²⁴. Os mecanismos envolvidos no aumento do tônus simpático estão aparentemente ligados ao quimiorreflexo, que é dominante na regulação da resposta ventilatória e circulatória às mudanças do conteúdo arterial de oxigênio (O₂) e gás carbônico (CO₂). A ativação quimiorreflexa leva ao aumento da atividade simpática, frequência cardíaca, pressão arterial e volume minuto. O corpo carotídeo é o primeiro quimiorreceptor a detectar a pressão arterial de O₂, reflexo da atividade simpática e da pressão arterial durante a hipóxia crônica intermitente. Há evidências que demonstram que a hipóxia crônica intermitente exerce dois efeitos no corpo carotídeo: 1) sensibilização da resposta à hipóxia (pela geração de espécies reativas de oxigênio) e 2) indução da chamada facilitação a longo prazo, que é o mecanismo de manutenção da hiperativação simpática após longos períodos que sucedem o fim da hipóxia, podendo contribuir para explicar a elevação da pressão arterial durante o dia²⁵.

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona por vias independentes da produção de renina é encontrada na SAOS, demonstrada pelos níveis aumentados de angiotensina II e aldosterona. Esses pacientes podem apresentar baixa atividade plasmática de renina e relação

aldosterona/renina elevada. A elevação da aldosterona tem importância terapêutica, pois sugere um efeito aditivo dos inibidores da aldosterona. Por outro lado, indivíduos com SAOS com níveis aumentados de aldosterona podem apresentar maior retenção de líquido, o que pode contribuir para maior edema de tecidos das vias aéreas e aumentar o volume do retorno venoso, e a criação de um ciclo perpetuador da hipertensão arterial⁹.

No entanto, a presença de SAOS e hipertensão arterial no mesmo indivíduo parece ter efeito aditivo na ocorrência de lesão vascular e remodelamento cardíaco, quando comparado de forma individual. Embora não estejam claros os mecanismos de remodelamento cardíaco na SAOS, acredita-se que o aumento da rigidez arterial de grandes artérias contribua para aumentar a pós-carga do ventrículo esquerdo causando a remodelação cardíaca pelo aumento do volume ventricular durante a diástole e que dizem respeito ao aumento atrial esquerdo e da aorta ascendente. Esses dados sugerem que a SAOS pode piorar a evolução do paciente e predispor a ocorrência de complicações cardiovasculares¹⁸.

1.3. Síndrome de Sobreposição ou *Overlap Syndrome*

A síndrome de sobreposição, do termo em inglês *Overlap Syndrome* (OVS), foi introduzido para descrever a associação entre SAOS e DPOC em um mesmo indivíduo²⁶. Apresenta uma prevalência de cerca de 14% entre pacientes com DPOC leve e 11% entre pacientes com SAOS^{10,27}. Indivíduos que sobrepõem essas duas patologias apresentam distúrbios respiratórios do sono associados à obstrução das vias aéreas superiores e inferiores, além de uma redução no drive respiratório. Em consequência, desenvolvem dessaturação noturna de oxigênio mais intensa¹⁰. Estes sujeitos estão mais propensos a desenvolver doenças cardiovasculares do que os pacientes com qualquer uma das patologias de forma isolada⁸.

Destaca-se também que o aumento da pressão arterial pulmonar – considerada quando a pressão de artéria pulmonar (PAP) média está acima de 20mmHg, medida por cateterismo cardíaco direito – é uma complicação já citada anteriormente. Sua prevalência apresenta grande variação, dependendo da população de estudo, podendo variar entre 36 e 80% na presença de OVS^{28,29}. Em um grupo de pacientes com OVS, foi demonstrado que os principais determinantes da presença de hipertensão pulmonar eram alterações diurnas nos gases do sangue arterial e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁)¹⁰.

A investigação da coexistência de OVS é importante, sobretudo, devido à interação entre os fatores e sua implicação direta na gênese, no entanto estudos recentes questionam o efeito da OVS³⁰. Todavia, informações de desfechos negativos em pacientes com DPOC e a SAOS são

ainda reduzidos na literatura e, dessa forma, dados de acompanhamentos de pacientes com OVS nos marcadores prognósticos cardiovasculares pode auxiliar na definição de tratamentos mais adequados. Assim, a hipótese do presente estudo é a de que os pacientes com OVS apresentariam maiores desfechos cardiovasculares quando comparados a pacientes com DPOC sem SAOS.

Objetivos

2.1 Objetivo principal

- Avaliar os marcadores ecocardiográficos (morfologia e função cardíaca) de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome da apneia obstrutiva do sono (*overlap syndrome*)

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar e comparar os marcadores de função pulmonar, polissonografia, índice de comorbidades e exames laboratoriais nos pacientes com OVS e pacientes com DPOC.

Pacientes e Métodos

3.1 Pacientes

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, realizado por meio de análise de prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de DPOC com e sem SAOS que foram acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB/UNESP) entre os anos de 2018 e 2021.

3.2 Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico de DPOC – realizado por meio da história clínica mais confirmação pelo exame de espirometria;
- Pacientes com diagnóstico de SAOS – realizado por meio da história clínica mais confirmação pelo exame de polissonografia;
- Documentação e disponibilização em prontuário dos exames complementares incluídos no protocolo do estudo.

3.3 Critérios de exclusão

- Pacientes com asma – definida como o aumento maior que 12% ou 200ml no VEF₁ após administração de broncodilatador ou tabagista e tuberculose ativa.

3.4 Delineamento

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (Parecer número: 3.740.876) foi realizado levantamento dos pacientes acompanhados nos ambulatórios das disciplinas de Pneumologia e Otorrinolaringologia para identificação do público-alvo, isto é, com diagnóstico de DPOC e SAOS. Após, foram analisados os seguintes dados nos prontuários: identificação, idade, sexo, composição de corpo, histórico de tabagismo, classificação da DPOC, classificação da SAOS, sintomas respiratórios, espirometria, ecocardiograma transtorácico, polissonografia e exames laboratoriais como glicose, PCR, hemograma completo, colesterol total, colesterol HDL (*high-density lipoprotein*), creatinina, triglicerídeos, T4 livre, hormônio estimulador da tireoide (*Thyroid Stimulating Hormone* – TSH) e eletrólitos sódio e potássio.

Com as informações coletadas em prontuário foi aplicado o índice de *Charlson*, para o risco de mortalidade e, contabilizada a frequência de exacerbações da DPOC, considerando os seguintes critérios: presença de dispneia, aumento do volume e purulência do escarro, aumento da tosse e respiração superficial/rápida, aumento da temperatura corporal, aumento do pulso/frequência cardíaca e estado mental prejudicado. Foram anotadas as informações de hospitalizações que ocorreram durante o período de dois anos e relacionadas à doença respiratória ou por outra causa para posterior classificação das exacerbações, conforme proposto por Rodrigues-Roisin³¹ (Quadro 1):

Quadro 1: Classificação da gravidade de exacerbações da DPOC

Gravidade	Nível de utilização dos cuidados de saúde
Leve	O paciente tem uma necessidade aumentada de medicação, que ele pode gerenciar em seu próprio ambiente normal
Moderado	O paciente tem uma necessidade aumentada de medicação e sente a necessidade de procurar assistência médica adicional
Grave	Paciente/cuidador reconhece deterioração óbvia e/ou rápida da condição, exigindo hospitalização

3.5 Métodos

Os exames complementares utilizados no presente estudo foram analisados conforme a seguinte execução:

3.5.1 Prova de Função Pulmonar ou espirometria

Foi realizado o teste espirométrico em sistema computadorizado da função pulmonar (*Ferraris KOKO Louisville, CO 80027, USA*) conforme critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society* (ATS/ERS) (2005). Determinou-se o VEF₁ e a CVF em litros (L) e calculada a relação VEF₁/CVF antes e após a administração de 400mcg de Salbutamol por via inalatória. Os valores de VEF₁ e CVF foram expressos também em porcentagem dos valores de referência³².

Foi considerada a seguinte classificação da gravidade da DPOC: 2004, isto é, $VEF_1/CVF < 0,70$ – $VEF_1 \geq 80\%$ do previsto: leve; $50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto: moderada; $30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto: grave; $VEF_1 < 30\%$ do previsto: muito grave³³.

3.5.2 Ecocardiograma transtorácico

Os valores do ecocardiograma transtorácico foram capturados quando no documento fonte não tiveram diferença de mais de três meses em relação à execução dos exames de espirometria e polissonografia. Este procedimento é realizado em modo M, bidimensional e Doppler. O módulo M, utilizando feixe estreito derivado de um único cristal ultrassônico, analisa seções específicas do coração. O sistema Doppler permite avaliação temporal do fluxo sanguíneo intracavitário e nos vasos. Os exames são realizados por meio do equipamento HP Sonos 2000, dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial de 3,0 e 2,7MHz e sistema de registro de imagens em *video printer*. Durante o exame, o paciente permanece em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. As imagens são obtidas seguindo-se as recomendações da *Canadian Society of Echocardiography*³⁴.

As variáveis morfométricas e funcionais foram anotadas conforme a seguinte descrição e valores de referência (Quadro 2)^{35,36}:

Variáveis de função sistólica:

- a. Fração de ejeção do VE (FE), obtida por meio do ecocardiograma modo M, aplicando-se a fórmula: $(VED3 - VES3) / VED3 \times 100$ e por meio do método de Simpson biplano (FESp), com valor de referência de $62 \pm 5\%$ para homens e $64 \pm 5\%$ para mulheres³⁵.

Variáveis de função diastólica:

- a. Velocidade máxima do fluxo diastólico transvalvar mitral durante a fase de enchimento ventricular rápido (pico da onda E mitral – Vmax E, cm/s) (normal: 70 – 100cm/s);
- b. Velocidade máxima do fluxo diastólico transvalvar mitral durante a fase de contração atrial (pico da onda A mitral – Vmax A, cm/s) (normal: 45-70cm/s);
- c. Relação dos picos de velocidades das ondas E mitral e A mitral (razão E/A);
- d. Tempo de desaceleração da onda E (TDE, ms), correspondente ao intervalo de tempo entre o pico da onda E e a sua extrapolação para a linha de base;
- e. Tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV, ms), correspondente ao período entre o final da ejeção ventricular e o início do fluxo diastólico transvalvar mitral.

A partir da análise das variáveis Doppler-ecocardiográficas, os achados podem ser divididos em (1) sem disfunção diastólica ou (2) com disfunção diastólica, considerando o seguinte: razão E/A (valor normal entre 0,8 – 2,0), TRIV (valor normal até 100ms) e TDE (valor normal entre 150ms e 220ms)³⁶.

Quadro 2. Padrão de normalidade das variáveis morfométricas

Variável morfométrica	Sigla (unidade de medida)	Referência	
		Homem	Mulher
Diâmetro do átrio esquerdo	AE (mm)	30-40	27-38
Volume do átrio esquerdo indexado	Vol AEi (ml/m ²)	34	
Aorta (seios de valsalva)	Ao (mm)	34±3	30±3
Aorta ascendente	Ao asc (mm)	30±4	27±4
Relação entre os diâmetros do átrio esquerdo e da raiz da aorta	AE/Ao	1±0,5	
Diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole	VED (mm)	50,2±4,1	45±3,6
Diâmetro do ventrículo esquerdo na sístole	VES (mm)	32,4±3,7	28,2±3,3
Espessura do septo interventricular na diástole	SIVd (mm)	6-11	
Diâmetro do ventrículo direito (basal)	VD (basal) (mm)	33±4	
Espessura da parede posterior do VE na diástole	PPd (mm)	6-10	6-9
Massa do VE*	MVE (g)	88-224	67-162

*Massa do VE (MVE), pela equação: $MVE (g) = 0,8 \times \{1,04[(VED + SIVd + PPd)3 - VED^3]\} + 0,6$ ³⁶

O diagnóstico de hipertrofia miocárdica foi efetuado utilizando-se como ponto de corte o valor de MVE >162g em mulheres e MVE >224g em homens. Foram considerados como limites superiores de normalidade para o diâmetro das câmaras cardíacas o seguinte: AE = 40mm e VE = 59mm em homens ou AE = 38 mm e VE = 53 mm, em mulheres³⁶.

3.5.3 Polissonografia

O diagnóstico da SAOS foi considerado quando houve na polissonografia uma queda de 30 a 89% do fluxo de ar, associado à redução de aproximadamente 3% da saturação de oxigênio, por um tempo igual ou superior a 10 segundos, que é considerado como um evento de

hipopneia. Quando apresentou queda de mais de 90% do fluxo de ar pelo mesmo período foi considerado um evento de apneia.

Desta forma, por meio das análises do fluxo aéreo é possível classificar o grau do distúrbio do paciente, por meio do Índice de Apneia e Hipopneia (IAH). O IAH por hora de sono é utilizado para classificar a severidade da apneia. Esse índice é considerado como normal para um indivíduo saudável quando é identificado em torno de cinco eventos de apneia ou hipopneia por hora; entre 5,1 e 14,9 eventos/h é considerado um distúrbio leve; 15,1 a 29,9 eventos/h, um distúrbio moderado e grave quando acima de 30 eventos/h³⁷.

Esse exame é executado com duração baseada em uma noite completa de sono no laboratório para diagnóstico de distúrbios respiratórios do sono, o qual é aplicado por técnicos treinados, utilizando o equipamento da marca Philips-Respironics®, modelo Alice 5 (polissonografia padrão ouro) O exame completo registra os seguintes sinais fisiológicos: eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma do queixo, fluxo aéreo, esforço respiratório, saturação da oxiemoglobina e eletrocardiograma³⁸.

3.5.4 Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais foram coletados no documento fonte e analisados os que não variaram mais que três meses entre a realização dos exames de imagem. As coletas e processamentos das amostras foram realizadas conforme os critérios empregados na realização dos exames de rotina da Seção Técnica de Laboratório e Análises Clínicas do HC/UNESP/Botucatu.

3.5.5 Índice de Charlson

Este índice foi desenvolvido para calcular o risco de morte dos pacientes com doença crônica, combinando a idade com as doenças associadas. Cada doença tem uma pontuação específica, proporcional à gravidade. Pontuação um é atribuída a infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, demência, doença pulmonar crônica, doença do tecido conjuntivo, doença ulcerosa gástrica, hepatopatia leve e diabetes. Pontuação dois é atribuída à diabetes com lesão de órgão alvo, hemiplegia, doença renal e doenças malignas, incluindo leucemia e linfoma. Pontuação três é atribuída para hepatopatia moderada a grave, enquanto AIDS e tumor sólido metastático recebem pontuação seis. Para cada década de vida acima dos 40 anos, adiciona-se um ponto ao risco. Quanto maior pontuação maior grau de comorbidades³⁹.

3.5.6 *Análise estatística*

Estatística descritiva foi utilizada para descrever as características de todos os participantes. Os dados estudados foram apresentados em gráficos, figuras e tabelas, sendo as variáveis contínuas com distribuição normal expressas em valores médios e desvio padrão e as variáveis com distribuição não-normal em mediana e interquartil (25-75%). Para a comparação de dois grupos foi utilizado o Teste t de Student para variáveis com distribuição normal e Teste de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não normal. O Teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher foram utilizados para avaliação de duas variáveis qualitativas nominais.

O nível de significância utilizado é de 5% para todos os testes e foram utilizados os seguintes pacotes estatísticos: SigmaStat, versão 3.5 (Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA) e STATA 13.0 (STATA corp., Tx, USA).

Resultados

Conforme metodologia proposta, foram analisados 107 prontuários e, destes, foram incluídos 74 pacientes na análise final (Figura 1).

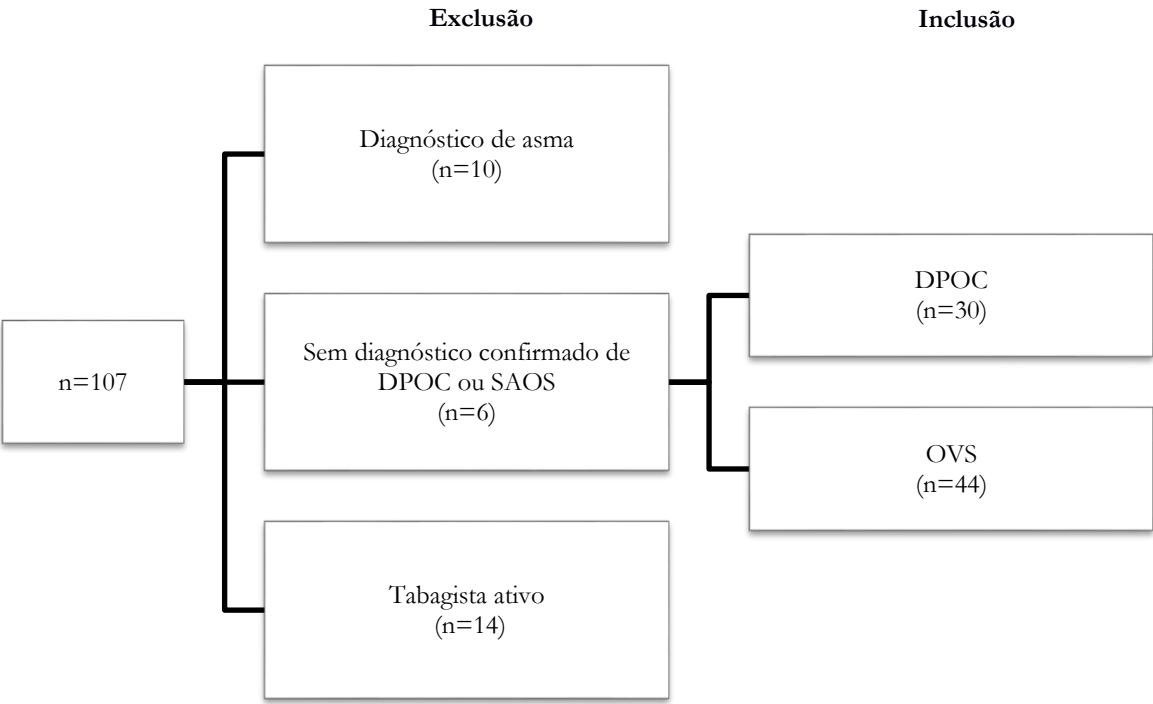


Figura 1. Pacientes excluídos e incluídos no estudo

Dentre os pacientes avaliados, 54% eram do sexo masculino, com idade de 68,8±10 anos e VEF₁ de 41(32-55)% (Tabela 1).

Tabela 1: Caracterização geral dos pacientes incluídos no estudo

Variáveis	Valores
Histórico de tabagismo (%)	80
Carga tabágica (anos-maço)	50(38,5-73)
IMC (kg/m ²)	25,5(21,7-29,2)
VEF ₁ (L)	1,15(0,83-1,47)
CVF (%)	64(54-80)
CVF (L)	2,17(1,80-2,56)
VEF ₁ /CVF (L)	0,53(0,43-0,60)
SPO2 média (%)	91(88-93)
IAH/ hora (n)	6,8(2,5-15,3)
Índice Charlson (pontos)	4(3-5,5)

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75%). IMC: índice de massa do corpo; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; SPO2: oximetria de pulso; IAH: Índice de Apnéia e Hipopnéia.

Na Tabela 2, observa-se a comparação entre os grupos de DPOC e OVS. Vê-se que os pacientes com DPOC sem SAOS apresentavam maior obstrução das vias aéreas pelo VEF₁, com melhor saturação periférica e maior necessidade de oxigenoterapia domiciliar.

Tabela 2: Comparação entre os grupos com DPOC e OVS

Variáveis	DPOC (n=30)	OVS (n=44)	p
Idade (anos)	66,8±10,3	70±9,7	0,175 ^a
IMC (kg/m ²)	25,3(22-0,3)	25,5(21,4-28,6)	0,652 ^b
Gênero F/M (n)	18/12	18/26	0,169 ^c
Histórico de tabagismo S/N (n)	24/6	35/9	0,962 ^c
Tabagismo ativo S/N (n)	7/17	13/22	0,525 ^c
Carga tabágica (anos-maço)	45(36-58)	54(40-76)	0,112 ^b
VEF ₁ (%)	38,5(28,2-48)	44(34,2-65)	0,079 ^b
VEF ₁ (L)	0,9(0,7-1,3)	1,1(0,9-1,5)	0,047 ^b
CVF (%)	61,5(47-75,7)	65,5(56,2-80,7)	0,154 ^b
CVF (L)	2,0(1,6-2,4)	2,2(1,8-2,6)	0,122 ^b
VEF ₁ /CVF (L)	0,50±0,08	0,54±0,10	0,090 ^a
SpO ₂ média (%)	93(89,5-95)	90(86,2-92,7)	0,016 ^b
IAH/ hora (n)	1,7(0,5-3,1)	13,2(8,8-22,8)	<0,001 ^b
Uso de O ₂ (s/n)	17/13	8/36	0,001 ^c
Índice Charlson (pontos)	3(2-4)	3,5(2-6)	0,394 ^b
Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75%). Gênero F/M (Feminino/Masculino; IMC: índice de massa do corpo; kg/m ² : quilogramas por metro quadrado; VEF ₁ : volume expiratório forçado no primeiro segundo; L: litros; CVF: capacidade vital forçada; SpO ₂ : oximetria de pulso; IAH: Índice de Apneia e Hipopneia; Uso de O ₂ (s/n): oxigênio (sim/não). Teste T ^a , Mann-Whitney ^b ou χ^2 ^c ; p<0,05.			

Sobre os exames laboratoriais, observa-se diferença estatística apenas no T4 livre, que foi maior no grupo com OVS (Tabela 3).

Em relação à polissonografia, como esperado, observamos menos eventos de apneia obstrutiva e melhor saturação no grupo com DPOC, ao passo que os eventos de apneia obstrutiva e dessaturação foram mais expressivos no grupo com OVS (Tabela 4).

Quanto às variáveis morfométricas, viu-se que os pacientes com OVS apresentaram maior diâmetro do átrio esquerdo. As demais mensurações não apresentaram diferenças significativas (Tabela 5). Em relação à prevalência de alterações ecocardiográficas entre os dois grupos, igualmente não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

Em relação à função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo não houve diferença significativa entre os grupos, entretanto, as variáveis diastólicas se apresentaram fora dos valores de referência tanto nos pacientes com DPOC quanto naqueles com OVS (Tabelas 6 e 7).

Tabela 3: Comparação entre os grupos em relação aos exames laboratoriais

Variáveis	DPOC (n=30)	OVS (n=44)	p
Hemoglobina (g/dl)	13,2±1,9	13,9±1,5	0,140 ^a
Hematócrito (%)	40,4±6	42±5	0,212 ^a
Leucócitos (mm ³)	8,2(5,6-9,9)	6,9(5,5-7,8)	0,055 ^b
Neutrófilos (%)	67,7±13,1	62,3±12,2	0,085 ^a
Eosinófilos (%)	2,6(1,5-4,3)	2,6(1,9-4,9)	0,531 ^b
Glicose (mg/dl)	90,5(85,7-102,5)	96(84-113)	0,723 ^b
HDL (mg/dl)	48(41-60,7)	51(44,5-59)	0,550 ^b
Triglicérides (mg/dl)	106(73,5-171)	101(70-136)	0,633 ^b
Colesterol total (mg/dl)	187,6±54,2	175,6±38,9	0,311 ^a
PCR (mg/dl)	0,5(0,5-1,8)	0,6(0,5-1,6)	0,957 ^b
Creatinina (mg/dl)	0,8(0,7-1,0)	0,8(0,7-1,1)	0,355 ^b
TSH (UI/mL)	1,96(1,27-4,13)	1,79(1,11-2,98)	0,382 ^b
T4 livre (ng/dl)	1,04±0,18	1,18±0,25	0,038 ^a
Sódio (mM)	140(137,2-142,7)	139(138-140)	0,261 ^b
Potássio (mM)	4,4±0,4	4,53±0,4	0,422 ^a

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75%). g/dL: gramas por decilitro; mm³: milímetros cúbicos; HDL: *high-density lipoprotein* (colesterol de alta densidade); PCR: proteína C-reativa; TSH: *thyroid stimulating hormone* (hormônio tireoestimulante); UI: unidades internacionais; ng/dl: nanogramas por decilitros; Teste T^a ou Mann-Whitney^b; p<0,05.

Tabela 4: Comparação entre os grupos em relação à polissonografia

Variáveis	DPOC (n=30)	OVS (n=44)	p
Apneia Obstrutiva	0,4(0-1,3)	3,2(1,7-7,2)	<0,001
Apneia Central	0(0-0,3)	0,1(0-0,4)	0,05
Apneia Mista	0(0-0)	0(0-0)	0,02
Hipopneias	0,5(0-1,8)	7,7(5-15,7)	<0,001
SpO ₂ Mínima (%)	84(75,2-88)	76,5(69,2-83)	0,02
Índice de dessaturação	1,9(0-4,8)	11,1(7,4-31,3)	<0,001

Valores apresentados como mediana (quartis 25-75%). SpO₂: oximetria de pulso. Teste de Mann-Whitney; p<0,05.

Tabela 5: Comparação entre os grupos em relação à função atrial e variáveis morfométricas

Variáveis	DPOC (n=30)	OVS (n=44)	p
Ao (mm)	33(30,2-35)	33(30,7-37)	0,60 ^b
AE (mm)	37±7,9	41,5±6,4	0,02 ^a
AE/Ao (mm)	1,18±0,17	1,22±0,26	0,54 ^a
Vol AEi (ml/m ²)	50,5(38,3-62,7)	49,3(45-78,1)	0,40 ^b
VD (basal) (mm)	33(28-35)	34(32-39)	0,29 ^b
Ao asc (mm)	31,8±3,8	33,4±4,7	0,48 ^a
VED (mm)	46,2±5,2	48±4,5	0,17 ^a
VES (mm)	28(25-32)	29(27-35)	0,14 ^b
SIVd (mm)	10(9-11)	10,5(9-12)	0,13 ^b
PPd (VE) (mm)	9(8-10)	10(9-12)	0,03 ^b
Massa do VE(g)	152,8(117,9-206,1)	190,5(146,4-248,9)	0,07 ^b

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75%). Ao: Diâmetro da raiz da aorta; mm: milímetros; AE: Átrio Esquerdo; Vol AEi: Volume do átrio esquerdo indexado; ml/m²: mililitros por metro quadrado; VD (basal): Ventriculo direito; AOasc: Aorta ascendente; VED: Diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole; VES: Diâmetro do ventrículo esquerdo na sístole. SIVd: Espessura do septo interventricular na diástole; PPd: espessura da parede posterior na diástole; VE: ventrículo esquerdo; g: gramas. Teste T^a ou Mann-Whitney^b; p<0,05.

Tabela 6: Função sistólica do ventrículo esquerdo entre pacientes com DPOC e OVS

Variáveis	DPOC (n=30)	OVS (n=44)	p
FE (teichholz)	71(66-73)	69,5(61,7-72,2)	0,19
FE (Simpson)	66(18,2-68,8)	63,5(45,5-69)	0,85

Valores apresentados como mediana (quartis 25-75%). FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Teste de Mann-Whitney; p<0,05.

Tabela 7: Função diastólica do ventrículo esquerdo entre pacientes com DPOC e OVS

Variáveis	DPOC (n=30)	OVS (n=44)	p
Vmax E (cm/s)	63(52-85,5)	63(52-98)	0,846 ^b
Vmax A (cm/s)	90(70-101)	87(70,2-98)	0,824 ^b
E/A	0,7(0,6-0,8)	0,7(0,6-0,9)	0,45 ^b
TDE (ms)	253,1±52,3	266,6±69	0,543 ^a
TRIV (ms)	126 (113-129,5)	121 (94-130)	0,779 ^b

Valores apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (quartis 25-75%). Vmax E: Velocidade máxima do fluxo diastólico transvalvar mitral durante a fase de enchimento ventricular rápido (pico da onda E mitral); cm/s: centímetros por segundo; Vmax A Velocidade máxima do fluxo diastólico transvalvar mitral durante a fase de contração atrial (pico da onda A mitral; E/A: relação amplitude onda E do fluxo mitral/ amplitude da onda A do doppler tecidual no anel mitral; TDE: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; ms: milissegundos. Teste T^a ou Mann-Whitney^b; p<0,05.

Quanto ao número de exacerbações, observamos maior ocorrência nos pacientes com OVS, haja vista que 50% apresentaram ao menos um episódio em dois anos, em comparação a 23% dos pacientes com DPOC ($p=0,01$) (Tabela 8). Já em relação à necessidade de hospitalização, não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,642$). Quando separados os indivíduos pela gravidade da DPOC, não foram encontradas diferenças estatísticas em relação ao número de exacerbações ($p=0,052$) e hospitalizações ($p=0,432$).

Tabela 8: Número de exacerbações em dois anos entre os pacientes com DPOC e OVS

Grupo	Exacerbação		Total
	Sim	Não	
DPOC	23	7	30
OVS	22	22	44
Total	45	29	74

Valores apresentados em números absolutos. Teste de Qui-quadrado ($p=0,01$).

Discussão

Dentre os pacientes avaliados, viu-se que a maioria era idosa, do sexo masculino e obesos; 80% tinha histórico de tabagismo, dos quais 34% eram tabagistas ativos no momento da coleta dos dados, sem diferenças significativas entre os grupos com DPOC e OVS em relação ao tabagismo. Essa constatação condiz com o exposto pela literatura relacionada à temática, haja vista que uma série de revisões sistemáticas e metanálises sustentam que a DPOC é mais prevalente naqueles indivíduos com mais de 40 anos, acentuando-se ainda mais quando ultrapassam a faixa dos 60. Além disso, acomete mais homens, tabagistas e ex-tabagistas^{1,40-42}. Além disso, viu-se também que a média de indivíduos apresentava DPOC grave, sugerindo um maior comprometimento do grupo como um todo, uma vez que esses pacientes tendem a apresentar uma elevação persistente de mediadores inflamatórios, hipoxemia crônica, prejuízo da função respiratória e caquexia progressiva^{43,44}.

Ainda em relação à função pulmonar, vimos que os pacientes com DPOC sem SAOS apresentavam maior obstrução das vias aéreas pelos valores do VEF₁ em litros. Estudo anterior em nosso serviço já evidenciou esse achado com amostra de 112 indivíduos, em que os pacientes exclusivamente com DPOC apresentavam piores valores de VEF₁ em comparação àqueles com OVS, contudo, sem diferença estatisticamente significativa⁴⁵. Achado semelhante foi apresentado por Zhang et al.⁴⁶, nesse caso com diferença estatística entre os pacientes com DPOC (n=648) e OVS (n=194).

A menor obstrução das vias aéreas nos pacientes sem OVS pode estar relacionada ao risco aumentado de pacientes com DPOC leve ou moderada terem SAOS, isso porque a hiperinsuflação da primeira doença teria um potencial efeito protetor contra a segunda. Dessa forma, quanto maior a gravidade, maior a obstrução e menor o risco de eventos de apnéia e hipopnéia, sendo que a principal hipótese para esse efeito seria a de que a hiperinsuflação pulmonar aumentaria o alongamento caudal da traqueia a ponto de reduzir a pressão crítica de fechamento da via aérea superior durante o sono⁴⁶⁻⁴⁹.

Vimos também que os pacientes apenas com DPOC apresentaram maior oximetria de pulso tanto na vigília quanto no sono e, igualmente, foi o maior grupo em uso de ODP. Sabe-se que a anormalidade do sono mais significativa associada à DPOC é a dessaturação noturna de oxigênio e, tal qual nossos achados, estudos prévios já demonstraram que pacientes com OVS apresentam ainda mais dessaturação noturna em comparação aos pacientes com DPOC ou SAOS isoladamente. Contudo, diferente dos pacientes com DPOC apenas, a suplementação de oxigênio na OVS não é indicada, uma vez que embora possa reduzir os episódios de dessaturação a noite, não melhora a qualidade do sono e despertares noturnos, isso porque além de aumentar a frequência de eventos obstrutivos, associa-se com hipercapnia e redução do pH⁵⁰⁻⁵⁵.

Todavia, embora tenhamos observado menor SpO₂ naqueles com OVS, o percentual mediano durante a vigília foi em torno de 90%, valor aceitável para esses pacientes, sem necessidade de suplementação de O₂. Já é comprovado que a terapia com pressão positiva nas vias aéreas aumenta a saturação diurna de oxigênio e pode evitar a suplementação de O₂ naqueles com hipoxemia limítrofe (SpO₂ entre 88-90%), assim, além do aspecto fisiopatológico que favorece maior hipoxemia na OVS, não podemos descartar a hipótese de que a SpO₂ mais baixa nesses pacientes poderia também ser em decorrência da menor utilização de ODP^{56,57}.

Sobre os exames laboratoriais, embora dentro da normalidade nos dois grupos, observamos que os valores de T4 livre foram maiores naqueles com OVS. Estudos prévios já mostraram que a disfunção tireoidiana pode ser uma manifestação extrapulmonar comum em pacientes com DPOC, entretanto, embora alguns sintomas da SAOS e do hipotireoidismo possam ser semelhantes (sonolência diurna, apatia e letargia), mais estudos são necessários para investigar possíveis relações entre as duas doenças⁵⁸⁻⁶⁰.

Em relação aos demais exames laboratoriais, vimos que a média dos neutrófilos foi ligeiramente acima da normalidade nos pacientes com DPOC apenas. Sabemos que a inflamação neutrofílica é um achado comum nas doenças pulmonares caracterizadas por inflamação crônica, especialmente durante exacerbações e, na DPOC, os neutrófilos e seus produtos são considerados os principais mediadores das alterações inflamatórias nas vias aéreas, causando características comuns da doença como enfisema e hipersecreção de muco, já na apneia do sono, algumas análises demonstraram associação independente entre SAOS e contagem de neutrófilos⁶¹⁻⁶⁴.

Especificamente em relação à OVS, os estudos avaliando a inflamação nesses indivíduos ainda são escassos, contudo, diferente de nossos achados, Macrea et al.⁶⁵, em uma amostra com 38 indivíduos, verificaram que o percentual de neutrófilos periféricos foi significativamente maior nos pacientes com OVS em comparação àqueles com DPOC apenas e, ao extrapolarmos a comparação para outros marcadores inflamatórios, Nural et al.⁶⁶ observaram que a PCR, igualmente, estava aumentada nos pacientes com OVS. Assim, em especial por conta da relação entre neutrófilos e doenças cardiovasculares, sugere-se mais estudos relacionados à temática.

Quanto às variáveis ecocardiográficas, a comparação entre os grupos mostrou maior aumento do diâmetro do AE nos pacientes com OVS. Os valores de referência são específicos conforme o sexo, entretanto, em nossa amostra não foram realizadas comparações quanto ao gênero, contudo, considerando os valores médios, o grupo com DPOC estaria dentro da normalidade e aqueles com OVS com valores elevados independentemente de serem homem ou mulher. Outro parâmetro significativamente aumentado nos pacientes com OVS foi a espessura da parede posterior do VE na diástole (PPd), contudo, diferente do diâmetro do AE, nesse caso

ambos os grupos apresentaram valores dentro da normalidade. Além disso, embora sem diferença entre os grupos, o volume do átrio esquerdo indexado se mostrou aumentado tanto nos pacientes com DPOC quanto naqueles com OVS³⁵.

Fatores de risco tanto para o aumento do AE (com consequente aumento de seu volume) quanto da PPd do VE se relacionam com hipertensão arterial ou alguma condição que dificulte o relaxamento do VE e, tais condições, podem alterar as características eletrofisiológicas do VE, aumentar a atividade atrial ectópica e até mesmo culminar com ataques de fibrilação atrial paroxística⁶⁷. Há algum tempo, estudos já sugerem a relação entre SAOS e hipertensão arterial sistêmica (HAS)⁶⁸⁻⁷¹, existindo a hipótese de que as consequências agudas da apneia como hipoxemia, hipercapnia, despertares noturnos e aumento da negatividade da pressão intratorácica afetaria a regulação da pressão arterial por meio de mecanismos neurais e humorais^{71,72}.

Principalmente em relação aos episódios noturnos, alguns estudos tentam explicar a elevação da pressão arterial em decorrência do aumento da atividade simpática, redução da sensibilidade dos barorreceptores, hiperresponsividade vascular e alterações no metabolismo do sal e água observados nos pacientes com SAOS, além da vasoconstrição e aumento da resistência vascular periférica decorrentes do estímulo de quimiorreceptores por conta da hipoxemia e acidose durante os períodos de apneia^{71,73-77}. Sobre a permanência da hipertensão ao longo do dia, uma possibilidade seria a continuidade das alterações noturnas durante a vigília, além da hipótese de que a adaptação à hipoxemia alteraria os quimiorreceptores carotídeos, a sensibilidade central à hipóxia e aumentaria a quimiossensibilidade periférica, culminando com manutenção da hipertensão^{71,78,79}.

Além do exposto, salienta-se que a hipertensão arterial é a comorbidade que ocorre com mais frequência na DPOC, podendo impactar significativamente no prognóstico da doença. Os mecanismos exatos pelos quais os indivíduos com DPOC têm maior risco de desenvolver hipertensão arterial ainda não são claros, entretanto, os baixos níveis de oxigênio parecem ser o principal fator, uma vez que a hipoxemia crônica favoreceria a redução do lúmen das artérias, aumentando a pressão nas artérias pulmonares, levando à sobrecarga cardíaca e aumento pressórico sistêmico^{1,80}.

Especificamente em relação ao aumento do Vol AEi, observado em ambos os grupos, conforme as últimas recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, volumes acima de 48mL/m² são tidos como aumentados de maneira importante³⁵. Alguns autores sugerem que aumento do Vol AEi pode ser marcador tanto para gravidade e duração de disfunções diastólicas (DD) quanto para eventos cardíacos como fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral tromboembólico⁸¹⁻⁸³.

Não encontramos estudos prévios relacionados ao Vol AEi em pacientes com OVS, entretanto, naqueles com SAOS, diversas correlações podem ser observadas entre a doença

e o Vol AEi. Estudo mostrou que a SAOS, por si só, foi capaz de aumentar o Vol AEi independentemente da função diastólica do VE e, além disso, o Vol AEi pode ser um preditor independente de eventos cardiovasculares futuros e estar, inclusive, relacionado à gravidade da SAOS⁸⁴. Dessa forma, viu-se que o tratamento da SAOS pode se associar com a melhora desses achados ecocardiográficos, inclusive prevenindo a remodelação atrial esquerda adversa⁸⁵.

Aspecto semelhante é observado nos pacientes com DPOC, haja vista que o Vol AEi, impactando a pré-carga ventricular esquerda, se correlaciona com a gravidade do enfisema pulmonar⁸⁶. Embora nesses pacientes seja mais comum encontrar alterações cardíacas associadas a disfunções do VD por conta da hipertensão pulmonar subjacente, Heubel et al., ao avaliarem 37 pacientes com DPOC estável, verificaram que aqueles com hipertrofia concêntrica do VE tiveram associação com o aumento do Vol AEi, representando um aumento da pressão do enchimento do VE como consequência da disfunção diastólica^{87,88}.

Nesse sentido, em relação à função diastólica do VE, não foram encontradas diferenças entre os grupos, contudo, ao serem analisados os valores apresentados, observamos variações da normalidade em todas as variáveis analisadas tanto no grupo com OVS quanto naqueles com apenas DPOC, a saber: a velocidade máxima do fluxo diastólico transvalvar mitral durante a fase de enchimento ventricular rápido ($V_{max} E$) estava reduzida, a velocidade máxima do fluxo diastólico transvalvar mitral durante a fase de contração atrial ($V_{max} A$) aumentada, com consequente redução da relação dos picos de velocidades das ondas E mitral e A mitral (razão E/A). Além disso, o tempo de desaceleração da onda E mais o tempo de relaxamento isovolumétrico do VE se apresentaram igualmente elevados³⁵.

Sobre a função sistólica do VE, embora a SAOS seja associada com a redução da fração de ejeção e a DPOC compartilhe alguns fatores de risco em comum com a insuficiência cardíaca, em nossa amostra não foram encontradas alterações tanto em relação aos valores de referência quanto na comparação entre os grupos^{89,90}.

Em conjunto, os achados ecocardiográficos apontam para uma possível disfunção diastólica em ambos os grupos, mas especialmente nos pacientes com OVS, haja vista que tanto o diâmetro do AE, quanto a espessura da parede posterior do VE na diástole se mostraram significativamente maiores nesses indivíduos. Tais achados podem estar relacionados à diversos fatores, em especial à idade dos indivíduos, entretanto, maiores análises seriam necessárias para confirmar possíveis associações^{91,92}.

As relações entre a SAOS e a DPOC com doenças cardiovasculares, dentre as quais a disfunção diastólica, mesmo que com algumas controvérsias, são bem descritas, sugerindo-se uma investigação rotineira nesses pacientes⁹³⁻⁹⁶. Contudo, embora as duas doenças estejam associadas independentemente a outras coexistentes, faltam dados sobre o número e/ou o tipo de

comorbidades naqueles com OVS⁹⁷. Papachatzakis et al.⁹⁷, ao avaliarem 38 pacientes com OVS concluíram que as comorbidades, especialmente cardiovasculares, em pacientes com OVS são, pelo menos, tão prevalentes quanto em pacientes apenas com SAOS, podendo contribuir para a gravidade geral e prognóstico da doença. Além disso, metanálise recente incluindo mais de 4.600 pacientes com OVS, mostrou que esses indivíduos tiveram um risco aumentado tanto de insuficiência cardíaca quanto de doenças cardíacas isquêmicas⁹⁸.

Nosso estudo apresenta limitações que precisam ser esclarecidas. Por se tratar de estudo prospectivo, com análise de prontuário, algumas informações ficaram incompletas como, por exemplo, a carga tabágica de todos os indivíduos, o que pode ter influenciado em nossos resultados; além disso, as análises ecocardiográficas não foram separadas por sexo, fato que, talvez, pudesse ter apresentados outros achados.

Por fim, salientamos que o presente estudo não objetiva identificar causa e efeito e, dessa forma, podemos apenas afirmar possíveis associações entre marcadores cardiovasculares em pacientes com DPOC e OVS.

Conclusão

Ao avaliar os marcadores de função pulmonar, polissonografia, índice de comorbidades, variáveis ecocardiográficas e exames laboratoriais de pacientes com DPOC e OVS, viu-se que a maioria dos indivíduos apresentava histórico de tabagismo, era idosa, do sexo masculino e sobrepesos. Além disso, foi observado que os pacientes com OVS, mesmo apresentando menor obstrução das vias aéreas, eram aqueles com mais dessaturação. Sobre as variáveis ecocardiográficas, embora observadas nos dois grupos, aqueles com OVS apresentaram variações mais sugestivas de disfunção diastólica, em especial pelo aumento mais significativo do diâmetro do átrio esquerdo e da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole.

Referências

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report)*. (2023).
2. Safiri, S. *et al.* Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ* e069679 (2022) doi:10.1136/bmj-2021-069679.
3. Menezes, A. M. B. *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cadernos de saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública* **21**, (2005).
4. Dourado, V. Z. *et al.* Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* vol. 32 Preprint at <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000200012> (2006).
5. Sin, D. D. & Paul Man, S. F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* **107**, (2003).
6. Schettino, C., de Deus, F., Gonçalves, A. & Wallace, E. Relationship between COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmão RJ* **22**, 19–23 (2013).
7. Hansson, G. K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* **352**, (2005).
8. Marin, J. M., Soriano, J. B., Carrizo, S. J., Boldova, A. & Celli, B. R. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: The overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **182**, (2010).
9. Gualandro, S. F. M., Fonseca, G. H. H. & Gualandro, D. M. Complicações cardiopulmonares das doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter* **29**, (2007).
10. Chaouat, A. *et al.* Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **151**, (1995).
11. Peppard, P. E., Young, T., Palta, M. & Skatrud, J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *New England Journal of Medicine* **342**, (2000).
12. Ruttanaumpawan, P. *et al.* Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* **27**, (2009).
13. Ferrier, K. *et al.* Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest* **128**, (2005).
14. Stanchina, M. L. *et al.* The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: A pilot study. *Chest* **132**, (2007).
15. Moore, T., Franklin, K. A., Holmström, K., Rabben, T. & Wiklund, U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: Long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* **164**, (2001).
16. Bassetti, C. & Aldrich, M. S. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: Final report on 128 patients. *Sleep* **22**, (1999).
17. Minoguchi, K. *et al.* Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **175**, (2007).
18. Drager, L. F. *et al.* Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest* **131**, (2007).

19. Martins, A. B., Tufik, S. & Moura, S. M. G. P. T. Síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. Fisiopatologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* **33**, (2007).
20. Tufik, S., Santos-Silva, R., Taddei, J. A. & Bittencourt, L. R. A. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* **11**, (2010).
21. Goldbart, A. D., Krishna, J., Li, R. C., Serpero, L. D. & Gozal, D. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* **130**, (2006).
22. Öztürk, L., Ünal, M., Tamer, L. & Çelikoğlu, F. The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* **129**, (2003).
23. Dempsey, J. A., Veasey, S. C., Morgan, B. J. & O'Donnell, C. P. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiological Reviews* vol. 90 Preprint at <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2008> (2010).
24. Somers, V. K., Dyken, M. E., Clary, M. P. & Abboud, F. M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Investigation* **96**, (1995).
25. Pedrosa, R. P., Krieger, E. M., Lorenzi-Filho, G. & Drager, L. F. Avanços recentes do impacto da apnéia obstrutiva do sono na hipertensão arterial sistêmica. *Arq Bras Cardiol* **97**, (2011).
26. Flenley, D. C. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* **6**, (1985).
27. Sanders, M. H. *et al.* Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* **167**, (2003).
28. Ashutosh, K., Mead, G. & Dunskey, M. Early effects of oxygen administration and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *American Review of Respiratory Disease* **127**, (1983).
29. Hawrylkiewicz, I., Śliwiński, P., Górecka, D., Plywaczewski, R. & Zieliński, J. Pulmonary haemodynamics in patients with OSAS or an overlap syndrome. *Monaldi Archives for Chest Disease - Pulmonary Series* **61**, (2004).
30. Pereira, J. C., Barreto, S. M. & Passos, V. M. de A. Perfil de risco cardiovascular e autoavaliação da saúde no Brasil: estudo de base populacional. *Revista Panamericana de Salud Pública* **25**, (2009).
31. Rodriguez-Roisin, R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* **117**, (2000).
32. Knudson, R. J., Lebowitz, M. D., Holberg, C. J. & Burrows, B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *American Review of Respiratory Disease* **127**, (1983).
33. GOLD committee. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020 Report-GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD)*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2020).
34. Rakowski, H. *et al.* Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. in *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* vol. 9 (1996).
35. Lang, R. M. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **16**, (2015).
36. Lang, R. M. *et al.* Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber

Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography* **18**, (2005).

37. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest* **146**, (2014).
38. Kushida, C. A. *et al.* Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: An update for 2005. *Sleep* **29**, (2006).
39. Charlson, M., Szatrowski, T. P., Peterson, J. & Gold, J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* **47**, (1994).
40. Varmaghani, M. *et al.* Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Eastern Mediterranean Health Journal* **25**, (2019).
41. Ntritsos, G. *et al.* Gender-specific estimates of COPD prevalence: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of COPD* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.2147/COPD.S146390> (2018).
42. Adeloje, D. *et al.* Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* **5**, (2015).
43. Baarends, E. M., Schols, A. M. W. J., Pannemans, D. L. E., Westerterp, K. R. & Wouters, E. F. M. Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **155**, (1997).
44. Mineo, T. C. *et al.* Bone mineral density improvement after lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Chest* **127**, (2005).
45. Pissulin, F. D. M. *et al.* The triad of obstructive sleep apnea syndrome, COPD, and obesity: Sensitivity of sleep scales and respiratory questionnaires. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* **44**, (2018).
46. Zhang, P. *et al.* Predictors and outcomes of obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease in China. *BMC Pulm Med* **22**, (2022).
47. Krachman, S. L. *et al.* Effect of emphysema severity on the apnea-hypopnea index in smokers with obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc* **13**, (2016).
48. McNicholas, W. T. Comorbid obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular disease. *Journal of Thoracic Disease* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.21037/JTD.2018.10.117> (2018).
49. He, B. T. *et al.* Coexistence of OSA may compensate for sleep related reduction in neural respiratory drive in patients with COPD. *Thorax* **72**, (2017).
50. Singh, S., Kaur, H., Singh, S. & Khawaja, I. The Overlap Syndrome. *Cureus* (2018) doi:10.7759/cureus.3453.
51. Alford, N. J., Fletcher, E. C. & Nickeson, D. Acute oxygen in patients with sleep apnea and COPD. *Chest* **89**, (1986).
52. Lored, J. S., Ancoli-Israel, S., Lim, E. J., Lim, W. J. & Dimsdale, J. E. Effect of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on sleep quality in obstructive sleep apnea: A placebo-CPAP - Controlled study. *Sleep* **29**, (2006).
53. Owens, R. L. & Malhotra, A. Sleep-disordered breathing and COPD: The overlap syndrome. *Respir Care* **55**, (2010).
54. Pierce, A. K., Jarrett, C. E., Werkle, G. & Miller, W. F. Respiratory function during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *J Clin Invest* **45**, (1966).

55. Trask, C. H. & Cree, E. M. Oximeter Studies on Patients with Chronic Obstructive Emphysema, Awake and during Sleep. *New England Journal of Medicine* **266**, (1962).
56. Suri, T. M. & Suri, J. C. A review of therapies for the overlap syndrome of obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB BioAdvances* vol. 3 Preprint at <https://doi.org/10.1096/fba.2021-00024> (2021).
57. Group, L.-T. O. T. T. R. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *New England Journal of Medicine* **375**, (2016).
58. Abo El-Yazed, H. A., El-Bassiony, M. R. A., Eldaboosy, S. A. M., el Gendi, A. E. A. A. & Hashim, M. Assessment of thyroid functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* **62**, (2013).
59. Chaudhary, S. *et al.* Prevalence of thyroid dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease patients in a tertiary care center in North India. *J Family Med Prim Care* **7**, (2018).
60. Kapur, V. K. *et al.* Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **158**, (1998).
61. Jasper, A. E., McIver, W. J., Sapey, E. & Walton, G. M. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease. *F1000Research* vol. 8 Preprint at <https://doi.org/10.12688/f1000research.18411.1> (2019).
62. Geovanini, G. R. *et al.* Elevations in neutrophils with obstructive sleep apnea: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Int J Cardiol* **257**, (2018).
63. Queiroz, C. F. *et al.* Inflammatory and immunological profiles in patients with COPD: Relationship with FEV1 reversibility. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* **42**, (2016).
64. Prudente, R. *et al.* Peripheral blood eosinophils and nine years mortality in copd patients. *International Journal of COPD* **16**, (2021).
65. Macrea, M., Campbell, S., Martin, T. & Oursler, K. A. The peripheral neutrophils in subjects with COPD-OSA overlap syndrome and severe comorbidities: A feasible inflammatory biomarker? *Advances in Clinical and Experimental Medicine* **27**, (2018).
66. Nural, S., Günay, E., Halici, B., Celik, S. & Ünlü, M. Inflammatory processes and effects of continuous positive airway pressure (CPAP) in overlap syndrome. *Inflammation* **36**, (2013).
67. Tenekecioglu, E. *et al.* Função atrial esquerda prejudicada associada com a fibrilação atrial paroxística na hipertensão. *Arq Bras Cardiol* **102**, (2014).
68. Pankow, W. *et al.* Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* **112**, (1997).
69. Portaluppi, F. *et al.* Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* **15**, (1997).
70. Silverberg, D. S., Oksenberg, A. & Iaina, A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens* **10**, (1997).
71. Drager, L. F., Ladeira, R. T., Brandão-Neto, R. A., Lorenzi-Filho, G. & Benseñor, I. M. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica. Evidências atuais. *Arq Bras Cardiol* **78**, (2002).
72. Young, T. *et al.* Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* **157**, (1997).
73. Carlson, J. T. *et al.* Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* **103**, (1993).

74. Carlson, J. T., Hedner, J. A., Sellgren, J., Elam, M. & Wallin, B. G. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **154**, (1996).
75. Hedner, J. A., Wilcox, I., Laks, L., Grunstein, R. R. & Sullivan, C. E. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *American Review of Respiratory Disease* **146**, (1992).
76. Rodenstein, D. O., D'Odemont, J. P., Pieters, T. & Aubert-Tulkens, G. Diurnal and nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea. Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis* **145**, (1992).
77. Coleman, J. Complications of snoring, upper airway resistance syndrome, and obstructive sleep apnea syndrome in adults. *Otolaryngol Clin North Am* **32**, (1999).
78. Bonsignore, M. R., Marrone, O. & Fanfulla, F. Sleep Apnea, Sleepiness, and Driving Risk. *Sleep Medicine Clinics* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2019.08.001> (2019).
79. Seravalle, G. & Grassi, G. Sleep Apnea and Hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* **29**, 23–31 (2022).
80. Arslan, S., Yildiz, G., Özdemir, L., Kaysoydu, E. & Özdemir, B. Association between blood pressure, inflammation and spirometry parameters in chronic obstructive pulmonary disease. *Korean Journal of Internal Medicine* **34**, (2019).
81. Tsang, T. S. M., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Bailey, K. R. & Seward, J. B. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *American Journal of Cardiology* **90**, (2002).
82. Nagueh, S. F. *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* **22**, (2009).
83. el Aouar, L. M. M. *et al.* Relationship between left atrial volume and diastolic dysfunction in 500 Brazilian patients. *Arq Bras Cardiol* **101**, (2013).
84. Imai, Y. *et al.* Severe obstructive sleep apnea increases left atrial volume independently of left ventricular diastolic impairment. *Sleep and Breathing* **19**, (2015).
85. Khan, A. *et al.* Effects of obstructive sleep apnea treatment on left atrial volume and left atrial volume index. *Sleep and Breathing* **12**, (2008).
86. Cassagnes, L. *et al.* Left atrial volume in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Imaging* **29**, (2014).
87. Heubel, A. D. *et al.* Left Ventricular Geometry in COPD Patients: Are there associations with airflow limitation, functional capacity, and grip strength? *J Cardiopulm Rehabil Prev* **40**, (2020).
88. EUCTR2015-001382-10-GB. A study comparing the drug 'bezafibrate' against a placebo in the treatment of Barth Syndrome. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001382-10-GB> (2015).
89. Sun, H., Shi, J., Li, M. & Chen, X. Impact of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* **8**, (2013).
90. Stringer, W. W. Are we treating heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease appropriately? *Annals of the American Thoracic Society* vol. 17 Preprint at <https://doi.org/10.1513/ANNALSATS.202004-395ED> (2020).
91. Martins Júnior, L. Insuficiência cardíaca diastólica. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba* **19**, 92–93 (2017).

92. Barmeyer, A., Müllerleile, K., Mortensen, K. & Meinertz, T. Diastolic dysfunction in exercise and its role for exercise capacity. *Heart Fail Rev* **14**, (2009).
93. Bodez, D. *et al.* Left ventricular diastolic dysfunction in obstructive sleep apnoea syndrome by an echocardiographic standardized approach: An observational study. *Arch Cardiovasc Dis* **108**, (2015).
94. Gottlieb, D. J. *et al.* Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: The sleep heart health study. *Circulation* **122**, (2010).
95. Kim, S. H. *et al.* Impact of Obstructive Sleep Apnea on Left Ventricular Diastolic Function. *American Journal of Cardiology* **101**, (2008).
96. Cherneva, Z., Valev, D., Youroukova, V. & Cherneva, R. Left ventricular diastolic dysfunction in non-severe chronic obstructive pulmonary disease – a step forward in cardiovascular comorbidome. *PLoS One* **16**, (2021).
97. Papachatzakis, I., Velentza, L., Zarogoulidis, P., Kallianos, A. & Trakada, G. Comorbidities in coexisting chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea - Overlap syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **22**, (2018).
98. Shah, A. J., Quek, E., Alqahtani, J. S., Hurst, J. R. & Mandal, S. Cardiovascular outcomes in patients with COPD-OSA overlap syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* vol. 63 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101627> (2022).