Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Apneia obstrutiva do sono e sua relação com doenças cardiovasculares

Obstructive sleep apnea and its relationship with cardiovascular diseases

Apnea obstructiva del sueño y su relación con enfermedades cardiovasculares

Thaís Salles Pereira[1], Pedro Arthur Vieira Morais Arruda[1], Gabriel Henrique Martins Camarota[1], Valdir Nogueira dos Santos Júnior[1], Asafe Ribeiro Dias da Silva[1], Itamar Fernandes Souza Júnior[1], Rogério Esposito Vilela Filho[1], Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho[1,2].

RESUMO

Objetivo: Descrever a relação entre a apneia obstrutiva do sono (AOS) e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), enfatizando mecanismos fisiopatológicos e estratégias terapêuticas. **Métodos:** Revisão integrativa realizada nas bases PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, Embase e Scopus, utilizando os descritores “Obstructive Sleep Apnea”, “Cardiovascular Diseases”, “Pathophysiology” e “Treatment”, combinados pelo operador booleano “AND”. Foram incluídos artigos originais publicados entre 2017 e 2025, em português, inglês ou espanhol, com texto completo. A seleção foi realizada com auxílio do software Rayyan. **Resultados:** Treze estudos compuseram a amostra. A AOS mostrou-se associada à hipóxia intermitente, estresse oxidativo, inflamação sistêmica, disfunção endotelial e ativação simpática, contribuindo para hipertensão arterial, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca. Características como obesidade, idade e comorbidades cardiovasculares modularam a expressão fisiopatológica e a resposta terapêutica. O CPAP apresentou benefícios sobretudo em desfechos intermediários, porém limitados pela baixa adesão. Estratégias alternativas, como aparelhos de avanço mandibular, cirurgias das vias aéreas superiores e dapagliflozina, mostraram resultados promissores, ainda sem comprovação em desfechos cardiovasculares maiores. **Considerações finais:** A AOS constitui fator de risco relevante para DCV, e a individualização terapêutica pode reduzir complicações cardiovasculares.

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono, Doenças cardiovasculares, Tratamento.

ABSTRACT

Objective: To describe the relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and the development of cardiovascular diseases (CVD), emphasizing pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies. **Methods:** An integrative review was conducted using the PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, Embase, and Scopus databases, applying the descriptors “Obstructive Sleep Apnea,” “Cardiovascular Diseases,” “Pathophysiology,” and “Treatment,” combined with the Boolean operator “AND.” Original articles published between 2017 and 2025, in Portuguese, English, or Spanish, with full-text availability, were included. Study selection was performed using the Rayyan software. **Results:** Thirteen studies were included. OSA was associated with intermittent hypoxia, oxidative stress, systemic inflammation, endothelial dysfunction, and sympathetic activation, contributing to arterial hypertension, atrial fibrillation, and heart failure. Characteristics such as obesity, age, and cardiovascular comorbidities modulated pathophysiological expression and therapeutic response. Continuous positive airway pressure (CPAP) showed benefits mainly in intermediate outcomes, though effectiveness was limited by low adherence. Alternative strategies, including mandibular advancement devices, upper airway surgery, and dapagliflozin, showed promising results but lack confirmation in major cardiovascular outcomes. **Final considerations:** OSA is a relevant risk factor for CVD, and therapeutic individualization may reduce cardiovascular complications.

Keywords: Obstructive sleep apnea, Cardiovascular diseases, Therapeutics.

RESUMEN

[1] Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia – GO.
[2] Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia – GO.

SUBMETIDO EM: 3/2026 | **ACEITO EM: 4/2026** | **PUBLICADO EM: 6/2026**

Objetivo: Describir la relación entre la apnea obstructiva del sueño (AOS) y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV), enfatizando los mecanismos fisiopatológicos y las estrategias terapéuticas. **Métodos:** Revisión integradora realizada en las bases PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, Embase y Scopus, utilizando los descriptores "Obstructive Sleep Apnea", "Cardiovascular Diseases", "Pathophysiology" y "Treatment", combinados con el operador booleano "AND". Se incluyeron artículos originales publicados entre 2017 y 2025, en portugués, inglés o español, con texto completo disponible. La selección de los estudios se realizó con apoyo del software Rayyan. **Resultados:** Se incluyeron trece estudios. La AOS se asoció con hipoxia intermitente, estrés oxidativo, inflamación sistémica, disfunción endotelial y activación simpática, contribuyendo a hipertensión arterial, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. Factores como obesidad, edad y comorbilidades cardiovasculares modularon la expresión fisiopatológica y la respuesta terapéutica. El CPAP mostró beneficios principalmente en desenlaces intermedios, limitados por la baja adherencia. Estrategias alternativas presentaron resultados prometedores, aún sin confirmación en desenlaces cardiovasculares mayores. **Consideraciones finales:** La AOS constituye un factor de riesgo relevante para las ECV, y la individualización terapéutica puede reducir complicaciones cardiovasculares.

Palabras clave: Apnea obstructiva del sueño, Enfermedades cardiovasculares, Terapéutica.

INTRODUÇÃO

Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é uma doença caracterizada por episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em hipóxia intermitente e fragmentação do sono (SLOWIK JM, et al., 2025). A fisiopatologia da AOS é complexa e multifatorial, envolvendo fatores anatômicos e não anatômicos. Os fatores anatômicos estão associados ao colapso das vias aéreas superiores, influenciado por obesidade, alterações craniofaciais e acúmulo de tecido mole no pescoço (McNICHOLAS WT, 2022; McNICHOLAS WT e PEVERNAGIE D, 2022). Entre os fatores não anatômicos, destacam-se a instabilidade ventilatória e o limiar de despertar (ECKERT DJ, et al., 2013; SUBRAMANI Y, et al., 2017).

A hipóxia intermitente característica da AOS desencadeia uma cascata de eventos fisiopatológicos que inclui aumento do estresse oxidativo, ativação de processos inflamatórios sistêmicos e comprometimento da função endotelial, fatores determinantes para a elevação do risco de doenças cardiovasculares e metabólicas (MELIANTE PG, et al., 2023). Estima-se que a AOS acometa aproximadamente 936 milhões de adultos entre 30 e 69 anos em todo o mundo, com maior prevalência entre indivíduos obesos, idosos e do sexo masculino (BENJAFIELD AV, et al., 2019; DANTAS AB, et al., 2023). No contexto brasileiro, a magnitude do problema também é expressiva, com estudo populacional realizado em São Paulo revelando prevalência de 32,8% na população adulta, o que evidencia sua relevância como condição de saúde pública (TUFIK S, et al., 2010).

A relação entre AOS e doenças cardiovasculares (DCV) é bem documentada. A AOS é um fator de risco para condições como hipertensão, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral, (JAVAHERI S, et al., 2024a). Alguns estudos observacionais indicam que a AOS está associada a um risco aumentado inclusive de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte súbita cardíaca (REDLINE S, et al., 2023; JAVAHERI S, et al., 2024a).

Nesse contexto, o tratamento da AOS assume papel central na tentativa de mitigar suas repercussões cardiovasculares, ainda que os resultados observados variem de acordo com o tipo de intervenção e, sobretudo, com o nível de adesão do paciente. A terapia padrão, a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), tem demonstrado benefícios consistentes na redução da pressão arterial sistêmica, particularmente em indivíduos com hipertensão resistente e boa adesão ao uso. Entretanto, ensaios clínicos randomizados apresentam resultados divergentes, frequentemente limitados por questões metodológicas e pela baixa adesão terapêutica (JAVAHERI S, et al., 2024a; YEGHIAZARIANS Y, et al., 2021)

Evidências de estudos observacionais sugerem que o tratamento adequado da AOS pode reduzir o risco cardiovascular, mas ensaios clínicos não confirmaram impacto significativo em pacientes com formas leves da doença (GOTTLIEB DJ, 2021). Além do CPAP, estratégias complementares, como perda de peso, mudanças no estilo de vida e o uso de dispositivos de avanço mandibular em casos leves a moderados, vêm sendo recomendadas como alternativas viáveis (YEGHIAZARIANS Y, et al., 2021). Diante desse cenário, em que a apneia obstrutiva do sono se configura não apenas como um distúrbio respiratório, mas também como um relevante fator de risco cardiovascular, torna-se fundamental sintetizar as evidências disponíveis que esclareçam seus mecanismos fisiopatológicos e as estratégias terapêuticas mais eficazes. Assim, esta

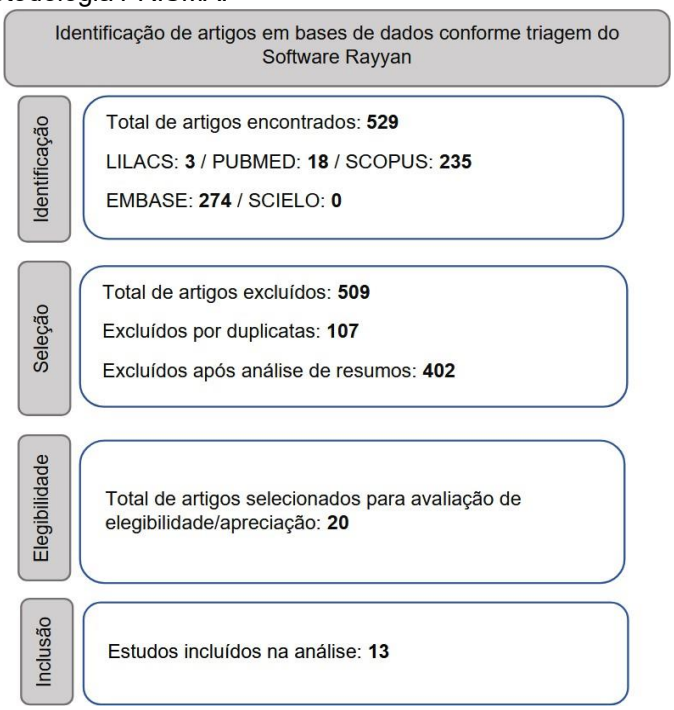
revisão integrativa justifica-se pela necessidade de reunir e analisar criticamente os estudos recentes sobre o tema, permitindo compreender de forma mais ampla a influência da AOS no desenvolvimento e agravamento das doenças cardiovasculares, bem como as possibilidades de intervenção que possam minimizar seus impactos clínicos.

MÉTODOS

A metodologia deste estudo consiste em uma revisão bibliográfica integrativa, com seleção de artigos científicos nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Embase e Scopus. Para a busca, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em inglês, combinados com o operador booleano "AND": "Obstructive Sleep Apnea", "Cardiovascular Diseases", "Pathophysiology" e "Treatment". Foram incluídos artigos com texto completo disponíveis, publicados entre 2018 e 2025, que abordaram a relação entre AOS e DCV, incluindo mecanismos fisiopatológicos e estratégias de tratamento. Também foram considerados estudos clínicos e diretrizes clínicas em inglês, português ou espanhol.

Como critérios de exclusão, descartamos artigos anteriores a 2018, duplicados, textos sem acesso integral, estudos que não abordassem diretamente a relação entre AOS e doenças cardiovasculares, publicações em outros idiomas, pesquisas em animais, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos com metodologia fraca ou irrelevante, como relatos de caso isolados. O processo de seleção ocorreu em etapas: inicialmente foi realizada a busca nas bases de dados com os descritores definidos; em seguida, os artigos foram enviados ao software Rayyan e triados por títulos e resumos; posteriormente, os selecionados foram lidos na íntegra para confirmar relevância e qualidade metodológica; por fim, foram extraídos dados como autores, ano de publicação, tipo de estudo e principais resultados. A análise dos dados foi descritiva, com foco na síntese das evidências sobre a relação entre AOS e DCV e nas estratégias de tratamento mais eficazes.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos a partir da metodologia PRISMA.



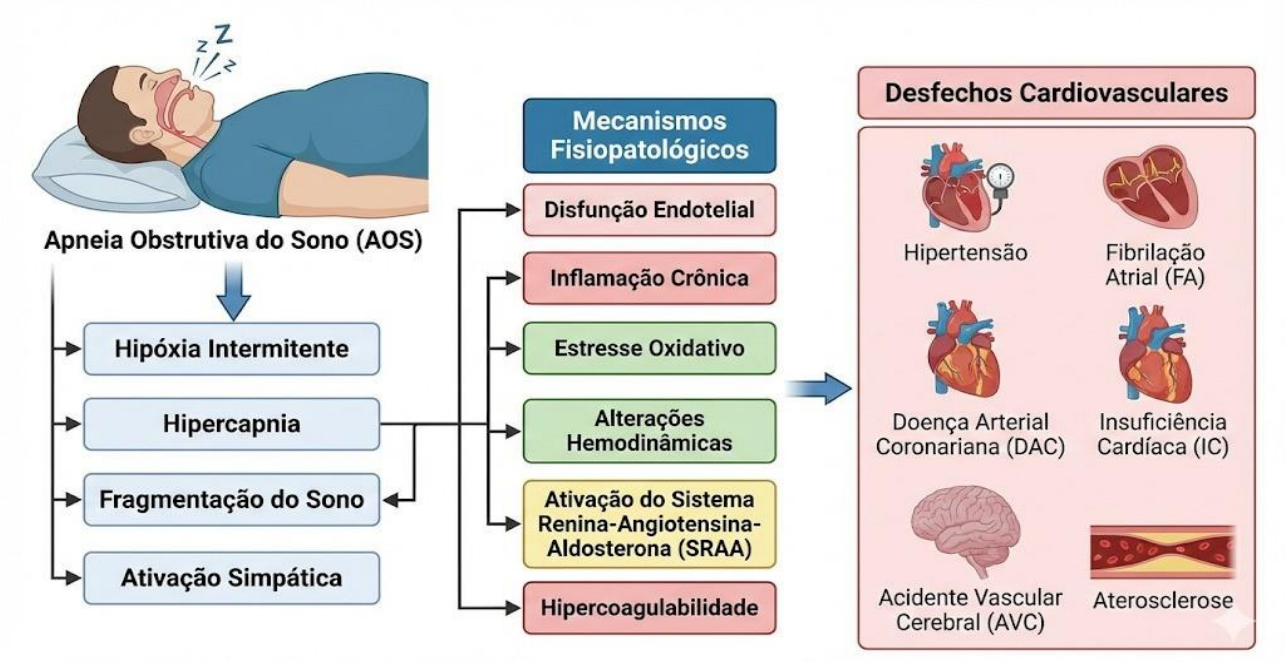
Nota: Imagem construída com o auxílio do aplicativo Microsoft Word.
Fonte: Pereira TS, et al., 2026.

RESULTADOS

Ao total foram incluídos treze estudos publicados entre 2018 e 2025, com delineamentos variados, ensaios

clínicos randomizados, estudos prospectivos e retrospectivos, estudos de coorte. Esses estudos abordaram tanto os mecanismos fisiopatológicos da AOS associados às DCV quanto a eficácia de diferentes intervenções terapêuticas e seus efeitos em parâmetros hemodinâmicos, metabólicos, estruturais e inflamatórios. A **Figura 2**, a seguir, ilustra os principais mecanismos fisiopatológicos da Apneia Obstrutiva do Sono.

Figura 2 - Mecanismos fisiopatológicos e desfechos cardiovasculares da Apneia Obstrutiva do Sono.



Nota: Imagem criada com o auxílio de inteligência artificial: Gemini.
Fundamentado em: Wang Y, et al. (2025); Cederberg J, et al., (2022); Lee C, et al. (2024).
Fonte: Pereira TS, et al., 2026.

Influência das características da população nos mecanismos fisiopatológicos e impacto cardiovascular

A análise conjunta dos estudos demonstra que as características da população modulam de forma relevante tanto a expressão fisiopatológica da AOS quanto a magnitude do risco cardiovascular associado. Os achados indicam que idade, sexo, obesidade, síndrome metabólica e comorbidades cardiovasculares prévias influenciam diretamente a intensidade da hipóxia intermitente, o grau de inflamação sistêmica, a ativação simpática e a resposta ao tratamento. Esse conjunto de elementos ficou sintetizado no **Quadro 1**, permitindo comparar perfis populacionais e seus mecanismos predominantes.

A idade avançada, por exemplo, intensifica o remodelamento cardiovascular associado à AOS, conforme observado no estudo de Minami T et al. (2025), em que pacientes mais idosos apresentaram maior recorrência de fibrilação atrial após ablação, sobretudo quando associados à AOS grave. Esse comportamento sugere que um substrato atrial envelhecido potencializa os efeitos arritmogênicos da hipóxia intermitente, ampliando a vulnerabilidade elétrica e estrutural do miocárdio. Por outro lado, adultos de meia-idade com síndrome metabólica, como aqueles avaliados por Cederberg J, et al. (2022), exibiram predominância de mecanismos metabólicos — maior lipólise noturna, resistência à insulina e hiperatividade simpática —, indicando que o cenário cardiometabólico basal atua como amplificador dos desfechos adversos da AOS. A distribuição por sexo também parece modular aspectos fisiopatológicos, embora a maioria dos estudos apresente predominância masculina, como relatado por Lakadamyali H, et al. (2018), Summerer L, et al. (2021) e Wang Y et al. (2025). Nessas populações, observou-se maior RDW, maior correlação entre dessaturação e inflamação e maior ativação simpática, sugerindo que homens podem apresentar expressão mais pronunciada de vias inflamatórias e autonômicas relacionadas à AOS. A literatura externa sugere que mulheres, sobretudo após a menopausa, apresentam progressão mais acelerada da rigidez arterial; entretanto, a baixa representação feminina nos estudos incluídos limita generalizações e aponta para um possível viés amostral.

A obesidade emerge como o fator modulador mais consistente, presente em diferentes níveis nos estudos de André S, et al. (2020), Ishak A, et al. (2025) e Kalhous S (2022). Na análise de André S, et al. (2020), parâmetros de hipóxia — especialmente o tempo com saturação < 90% — mostraram associação mais forte com DCV justamente entre indivíduos obesos, reforçando que a combinação entre excesso de tecido adiposo e colapso das vias aéreas intensifica os efeitos hemodinâmicos e inflamatórios da AOS. Nos estudos terapêuticos, o mesmo padrão se repete: obesos falham mais frequentemente no CPAP e respondem melhor ao BiPAP (ISHAK A, et al., 2025), enquanto pacientes com alteração anatômica marcada apresentaram maior benefício com cirurgias esqueléticas, com reduções significativas da pressão arterial noturna (KALHOUS S, 2022).

As comorbidades cardiovasculares também demonstraram papel modulador importante. Em indivíduos com insuficiência cardíaca, Xie J, et al. (2024) demonstraram que a dapagliflozina reduziu tanto o IAH quanto a inflamação sistêmica, sugerindo que distúrbios cardiometabólicos subjacentes podem alterar a forma como o organismo responde à AOS e ao tratamento. Da mesma forma, em pacientes com doença coronariana, Wang Y, et al. (2025) evidenciaram maior redução de rigidez arterial e PCR com o uso de CPAP, reforçando que pacientes com aterosclerose estabelecida podem apresentar maior margem de benefício terapêutico. Por fim, em indivíduos com fibrilação atrial pós-ablação, Minami T, et al. (2025) mostraram que a instabilidade ventilatória associada à AOS atua como gatilho para recorrência, fenômeno que se mostrou modulável com maior controle ventilatório.

Quadro 1 - Relação entre variáveis da população com AOS, mecanismos fisiopatológicos e resposta terapêutica.

Variáveis da População	Mecanismos Fisiopatológicos	Impacto Cardiovascular	Resposta Terapêutica	Melhor Tratamento
Idosos	Hipóxia prolongada, maior estresse oxidativo	Maior rigidez arterial, maior risco de FA	CPAP melhora pouco; AAM melhora sono	CPAP; Cirurgia esquelética; Dapagliflozina em IC
Adultos com Síndrome Metabólica	Lipólise aumentada, resistência à insulina, hiperatividade simpática	Aterosclerose acelerada, piora da função endotelial	CPAP reduz lipólise e melhora sensibilidade à insulina	CPAP + inibidores de SGLT2
Homens	Maior colapso anatômico, maior ativação simpática	Maior inflamação sistêmica	Boa resposta ao CPAP	CPAP; BiPAP
Mulheres pós-menopausa	Menor colapso; mais fragmentação do sono e piora da função endotelial	Rigidez arterial aumentada	AAM melhora sintomas, CPAP mantém estabilidade respiratória	AAM; CPAP
Obesos	Hipoventilação, hipóxia grave	Inflamação e HAS resistente	BiPAP mais eficaz	BiPAP; Cirurgia esquelética
Insuficiência Cardíaca	Disfunção autonômica, aumento do estresse oxidativo	Arritmias, pior prognóstico	Dapagliflozina reduz IAH; CPAP estabiliza respiração	Dapagliflozina + CPAP
Doença Coronária	Hiperatividade simpática	Risco de IAM e progressão da aterosclerose	CPAP reduz rigidez arterial	CPAP (com boa adesão)
FA pós-ablação	Instabilidade ventilatória	Recorrência aumentada	CPAP importante	CPAP + perda de peso

Fundamento em: Wang Y, et al. (2025); Cederberg J, et al., (2022); Lee C, et al. (2024). **Fonte:** Pereira TS, et al., 2026.

Estratégias terapêuticas e desfechos cardiovasculares

As intervenções avaliadas nos treze estudos incluídos demonstram efeitos distintos sobre os desfechos cardiovasculares, modulados tanto pelo tipo de terapia quanto pelas características clínicas dos pacientes (**Quadro 2**). Dentre todas as abordagens, o CPAP permanece como a terapia com maior consistência de benefícios cardiometabólicos.

No ensaio clínico de Wang Y, et al. (2025), o uso regular do CPAP promoveu redução significativa da rigidez arterial (–0,35 m/s; p=0,004) e da proteína C reativa (–0,7 mg/L; p=0,02) em pacientes coronariopatas. Resultados fisiológicos semelhantes foram descritos por Cederberg J, et al. (2022), que observaram diminuição da lipólise noturna, da atividade simpática e melhora da sensibilidade à insulina após 12 semanas. Tais efeitos, porém, dependem fortemente da adesão: Lee C, et al. (2024) demonstraram que apenas indivíduos que utilizaram CPAP ≥4 horas/noite apresentaram melhora ventilatória significativa, enquanto Harańczyk J, et al. (2021) não observaram redução de endotelina-1 em usuários com baixa adesão. Mesmo em estudos metabólicos, como o de Lakadamyali H, et al. (2018), reduções de RDW e melhora inflamatória foram atribuídas ao uso consistente do dispositivo.

Para pacientes obesos que não respondem adequadamente ao CPAP, o BiPAP surge como alternativa efetiva. No estudo prospectivo de Ishak A, et al. (2025), o BiPAP reduziu de forma acentuada o IAH e melhorou a saturação mínima, embora sem avaliação direta de marcadores cardiovasculares.

Em indivíduos com dificuldade de adesão ao CPAP ou com AOS leve a moderada, o AAM apresentou efeitos mais heterogêneos. Giovana M, et al. (2024) observaram melhora significativa na qualidade de vida, enquanto Dieltjens M, et al. (2022) relataram redução da massa ventricular esquerda e melhora do remodelamento cardíaco, sugerindo impacto hemodinâmico potencialmente relevante.

As terapias cirúrgicas também demonstraram benefícios cardiovasculares, especialmente em pacientes com anormalidades estruturais das vias aéreas. Kalhous S (2022) relatou redução significativa da pressão arterial sistólica noturna (–5,4 mmHg), sobretudo após procedimentos esqueléticos, destacando o papel das intervenções anatômicas na melhora do desempenho cardiovascular. De forma complementar, a terapia farmacológica com dapagliflozina mostrou efeitos consistentes em pacientes com insuficiência cardíaca e AOS: Xie J, et al. (2024) relataram redução do IAH, diminuição de IL-6 e aumento da fração de ejeção, sugerindo benefício cardiometabólico adicional ao tratamento ventilatório.

Quadro 2 - Principais estratégias terapêuticas para AOS e seus desfechos cardiovasculares.

Terapia	Estudos (Ano)	População-alvo	Principais desfechos cardiovasculares
CPAP	Wang Y, et al. (2025); Cederberg J, et al. (2022); Lee C, et al. (2024); Harańczyk J, et al. (2021); Lakadamyali H et al. (2018)	Coronariopatas, indivíduos com síndrome metabólica, adultos com AOS moderada-grave	Redução da rigidez arterial (–0,35 m/s) Redução de PCR (–0,7 mg/L) Redução da lipólise noturna e da ativação simpática (p<0,01) Melhora da sensibilidade à insulina Redução do RDW (p=0,002) Melhora ventilatória apenas com adesão ≥4h/noite
BiPAP	Ishak A, et al. (2025)	Obesos que não responderam ao CPAP	Redução expressiva do IAH (p<0,001) Melhora da saturação mínima e da sonolência
AAM (Aparelho de Avanço Mandibular)	Giovana M, et al. (2024); Dieltjens et al. (2022)	Adultos com AOS leve-moderada ou com dificuldade de adesão ao CPAP	Melhora da massa ventricular esquerda e remodelamento cardíaco (p<0,05) Melhora significativa da qualidade de vida (p<0,05)
Cirurgia das vias aéreas	Kalhous S (2022)	Obesos, alterações craniofaciais, colapso estrutural	Redução da PA sistólica noturna (–5,4 mmHg)
Terapia farmacológica (Dapagliflozina)	Xie J, et al. (2024)	Pacientes com insuficiência cardíaca e AOS	Redução do IAH (–7,8 eventos/h) Redução de IL-6 (–1,2 pg/mL) Aumento da FEVE (+6%)

Fundamento em: Wang Y, et al., (2025); Cederberg J, et al., (2022); Lee C, et al., (2024).
Fonte: Pereira TS, et al., 2026.

Para facilitar a compreensão e permitir uma comparação objetiva entre os estudos, a seguir apresenta-se o **Quadro 3** que sintetiza esses pontos.

Quadro 3 - Síntese dos principais achados sobre os desfechos dos tratamentos e as limitações dos estudos.

N	Autores (Ano), País	Tipo de estudo	Principais achados	Limitações do Estudo
1	Wang Y, et al. (2025), China	Ensaio clínico randomizado	CPAP reduziu rigidez arterial (–0,35 m/s; IC95% –0,60 a –0,11; p=0,004) e PCR (–0,7 mg/L; IC95% –1,3 a –0,1; p=0,02) em coronariopatas com AOS.	Número de pacientes restrito; estudo de curta duração; sem avaliação de longo prazo; uso de monitor de sono simplificado em vez de polissonografia.
2	Xie J, et al. (2024), China	Ensaio clínico randomizado	Dapagliflozina reduziu IAH (–7,8 eventos/h; IC95% –10,2 a –5,4; p<0,001), IL-6 (–1,2 pg/mL; IC95% –2,0 a –0,5; p=0,001) e aumentou FEVE (+6%; IC95% 3,5–8,5; p<0,001).	Estudo retrospectivo; amostra limitada a um único centro; seguimento curto; possibilidade de viés de seleção.
3	Lee C, et al. (2024), Coreia do Sul	Estudo de coorte	Adesão ≥4h/noite ao CPAP associou-se a melhora da eficiência ventilatória (p=0,02).	Amostra reduzida; estudo observacional; ausência de dados de longo prazo; variabilidade individual não controlada.
4	Harańczyk J; Konieczyńska M; Płazak W (2021), Polônia	Estudo de coorte	Baixa adesão (<4h/noite) ao CPAP não melhorou endotelina-1 (p=0,41).	Estudo transversal; sem acompanhamento longitudinal; amostra única e pequena; falta de generalização para outras populações.
5	Giovana M, et al. (2024), Brasil	Estudo transversal	AAM melhorou qualidade de vida (p<0,05), mas não reduziu rigidez arterial (p=0,27).	Amostra pequena; grupos não totalmente homogêneos (IMC e AHI diferentes); ausência de reavaliação polissonográfica após tratamento; uso de dispositivos baseado em autorrelato.
6	Kalhous S (2022), EUA	Estudo de coorte	Cirurgia de vias aéreas reduziu PA sistólica noturna (–5,4 mmHg; IC95% –9,2 a –1,6; p=0,006), especialmente em cirurgias esqueléticas.	Amostra reduzida; predomínio de certos perfis; autorrelato em questionário de ronco.
7	Summerer L, et al. (2021), Alemanha	Estudo transversal	AOS grave associou-se a maior formação de colaterais coronárias em IAM.	Estudo retrospectivo; dados autorrelatados; viés de memória; amostra limitada a um centro.
8	Minami T, et al. (2025), Japão	Estudo de coorte	AOS grave aumentou recorrência de FA após ablação (HR 1,72; IC95% 1,20–2,46; p=0,003), sobretudo em pacientes com sono >8h.	Estudo de centro único; amostra relativamente pequena; seguimento limitado; não avaliou impacto de intervenções além da ablação.
9	André S, et al. (2020), França	Estudo retrospectivo	Hipoxemia (SpO_2 <90%) associou-se a maior prevalência de DCV (OR ≈1,7; p<0,01); duração dos eventos e nadir de SpO_2 foram fortes preditores.	Estudo retrospectivo; ausência de controle de todos os fatores de confusão.
10	Lakadamyali H, et al. (2018), Turquia	Estudo prospectivo	CPAP reduziu RDW (p=0,002) e melhora correlacionou-se à redução do ODI (r=0,416; p=0,013).	Amostra pequena; ausência de grupo randomizado; curto seguimento.
11	Cederberg J, et al. (2022), Suécia	Ensaio clínico fisiológico	CPAP reduziu lipólise noturna, melhorou sensibilidade à insulina e diminuiu atividade simpática após 12 semanas.	Amostra pequena; foco metabólico, não cardiovascular direto.
12	Dieltjens M, et al. (2022), Bélgica	Ensaio clínico prospectivo	AAM reduziu massa ventricular esquerda e melhorou índice de remodelamento (p<0,05) em 6 meses.	Estudo sem grupo controle CPAP; amostra moderada.
13	Ishak A, et al. (2025), EUA	Estudo de coorte prospectivo	BiPAP reduziu IAH, melhorou saturação e reduziu sonolência em obesos que falharam CPAP (p<0,001).	Ausência de randomização; não avaliou marcadores cardiometabólicos.

Fundamentado em: Wang Y, et al., (2025); Cederberg J, et al., (2022); Lee C, et al., (2024).
Fonte: Pereira TS, et al., 2026.

DISCUSSÃO

Mecanismos fisiopatológicos e suas manifestações divergentes entre os estudos

Os resultados dos estudos primários mostram que a AOS pode gerar efeitos cardiovasculares distintos dependendo do contexto clínico e da população analisada. A maior formação de circulação colateral coronariana observada por Summerer L, et al. (2021) em indivíduos com AOS grave após infarto sugere um possível pré-condicionamento isquêmico decorrente da hipóxia intermitente. Esse tipo de adaptação, embora descrito em algumas populações, tem sido interpretado pelas revisões mais recentes como um fenômeno

limitado e insuficiente para neutralizar os efeitos deletérios da exposição crônica à hipóxia, inflamação e ativação simpática (MOHAMED S, et al., 2023; MONNERET D, et al., 2019). Em contraste, o aumento da recorrência de fibrilação atrial relatado por Minami T, et al. (2025) reflete outro eixo fisiopatológico da AOS: o remodelamento elétrico atrial associado ao estresse autonômico e oxidativo.

Grande parte dessas diferenças decorre dos perfis clínicos e demográficos das populações estudadas. Summerer et al. analisaram pacientes europeus, geralmente com menor prevalência de obesidade abdominal e maior presença de doença coronariana estabelecida, um contexto em que a angiogênese compensatória é mais evidente. Já Minami et al. investigaram indivíduos japoneses, população que apresenta menor IMC médio e predomínio de mecanismos não anatômicos de AOS, como instabilidade ventilatória, o que intensifica a vulnerabilidade elétrica atrial. Essa distinção entre “AOS predominantemente anatômica” e “AOS predominantemente ventilatória”, amplamente discutida por Maniaci A, et al. (2024) e Mills A, et al. (2023), ajuda a explicar por que estudos realizados em regiões asiáticas tendem a enfatizar consequências autonômicas e arritmogênicas, enquanto investigações em populações ocidentais evidenciam efeitos hemodinâmicos e inflamatórios mais marcantes.

Do ponto de vista clínico e de saúde pública, essas diferenças entre populações ocidentais e asiáticas indicam que a AOS exige abordagens específicas conforme o fenótipo predominante. Em países ocidentais, onde a obesidade e a inflamação basal são mais comuns, a prioridade deve ser o rastreio precoce e o controle de fatores cardiometabólicos, já que esses pacientes tendem a apresentar maior risco de hipertensão resistente e doença coronariana. Em contrapartida, em populações asiáticas, onde predominam mecanismos não anatômicos e maior instabilidade ventilatória, torna-se essencial a vigilância para arritmias e o uso de estratégias terapêuticas que estabilizem o drive respiratório.

Eficácia terapêutica e causas das diferenças entre os estudos

As diferenças encontradas entre os estudos sobre tratamento também refletem a interação entre fisiopatologia, características individuais e particularidades metodológicas. No caso do CPAP, os efeitos benéficos relatados por Wang Y, et al. (2025) contrastam com a ausência de melhora observada por Harańczyk J, et al. (2021). A literatura mostra de forma consistente que a eficácia cardiovascular do CPAP depende de forma decisiva da adesão, com impacto clínico significativo apenas quando o uso ultrapassa 4 a 5 horas por noite (MILLS A, et al., 2023; TAVARES SM, et al., 2021). No estudo que não observou benefício, a adesão média ficou abaixo desse limiar, o que explica a discrepância e reforça a noção de que a resposta terapêutica não depende apenas da prescrição, mas da intensidade real da intervenção.

Essa dependência da adesão foi destacada em praticamente todas as revisões incluídas, que classificam o CPAP como intervenção de “alta eficácia, porém baixa efetividade populacional”, justamente porque grande parcela dos pacientes não atinge o uso mínimo recomendado para impacto cardiovascular. Clinicamente, isso implica que estratégias de educação em saúde e acompanhamento da adesão tornam-se tão importantes quanto a própria prescrição do dispositivo. Além disso, os efeitos do CPAP são modulados pelas comorbidades e pelo baseline fisiológico do paciente. Estudos que recrutam indivíduos com doença coronariana ou hipertensão resistente tendem a apresentar maior magnitude de benefício hemodinâmico, devido à maior ativação autonômica e inflamação basal (MOHAMED S, et al., 2023). Isso ajuda a compreender por que Wang Y, et al. (2025) que incluíram coronariopatas, observaram melhora significativa em parâmetros inflamatórios e vasculares.

A variabilidade observada nos estudos com AAM também se explica pelo perfil populacional. Giovana M, et al. (2024) relataram melhora na qualidade de vida, mas impacto cardiovascular limitado. Essa dissociação é coerente com a literatura de revisão, que aponta que o AAM tem melhor desempenho em indivíduos não obesos, com via aérea favorável e AOS leve a moderada — características frequentemente presentes em populações ambulatoriais jovens avaliadas em estudos transversais (MONNERET D, et al., 2019). Assim, a ausência de melhora em desfechos hemodinâmicos não se configura como falha do dispositivo, mas como reflexo de suas limitações fisiológicas, uma vez que atua predominantemente no componente anatômico da AOS.

No caso das intervenções cirúrgicas, o benefício observado por Kalhous S (2022) em pacientes submetidos a cirurgias esqueléticas reforça que a escolha da estratégia depende do fenótipo anatômico. Populações com predomínio de colapso estrutural respondem melhor à cirurgia, enquanto aquelas com

instabilidade ventilatória exibem resultados menos expressivos — padrão também discutido nas revisões de Aldossary M (2020). Por fim, o estudo de Xie J, et al. (2024), envolvendo dapagliflozina, destaca a importância das comorbidades na resposta terapêutica. A melhora simultânea da AOS e da função ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca sugere que intervenções que atuam na hemodinâmica sistêmica podem apresentar efeitos cruzados benéficos em condições onde a fisiopatologia é compartilhada. Tanto Mamiaci A, et al. (2024) quanto Mills A, et al. (2023) apontam que terapias farmacológicas pleiotrópicas podem ser particularmente úteis em perfis cardiometabólicos complexos, ainda que faltem estudos controlados para consolidar essa hipótese. A força da evidência também varia entre as intervenções: as revisões colocam o CPAP como terapia de maior robustez metodológica, seguida pelas cirurgias esqueléticas e, por último, pelas terapias farmacológicas, ainda emergentes. Na prática clínica, isso significa que o CPAP permanece como primeira linha, mas ajustado ao fenótipo e acompanhado de estratégias de aumento de adesão.

Influência das características demográficas e clínicas na expressão da AOS e na resposta terapêutica

A variabilidade dos achados observados entre os estudos incluídos torna-se mais clara quando se consideram diferenças fundamentais entre as populações estudadas. A obesidade, por exemplo, é consistentemente apontada como o principal modulador da gravidade da AOS (MOHAMED S, et al., 2023; MANIACI A, et al., 2024; MILLS A, et al., 2023). Estudos conduzidos em populações ocidentais, como os de Summerer L, et al. (2021) e Wang Y, et al. (2025), envolvem pacientes com maior IMC, favorecendo hipóxia mais profunda e inflamação mais intensa — mecanismos que ajudam a explicar tanto o desenvolvimento de circulação colateral coronariana quanto a melhora hemodinâmica observada após CPAP, especialmente quando a adesão é adequada.

Do ponto de vista clínico, isso reforça a necessidade de triagem sistemática da AOS em indivíduos obesos e, do ponto de vista de saúde pública, destaca esse grupo como prioridade para intervenção precoce, dado o risco cardiovascular aumentado e a alta prevalência de AOS moderada a grave. Por outro lado, estudos asiáticos, como Minami T, et al. (2025), geralmente incluem indivíduos com menor IMC e menor colapso estrutural da via aérea. Nesses grupos, predominam mecanismos não anatômicos — instabilidade ventilatória e flutuação autonômica — que favorecem arritmias e podem explicar a elevada recorrência de fibrilação atrial observada. Revisões como as de Tavares SM, et al. (2021) e Monneret D, et al. (2019) reforçam que o fenótipo "ventilatório" da AOS, mais frequente em populações asiáticas, tende a ter repercussões autonômicas mais marcantes do que hemodinâmicas.

A idade também interfere na expressão da AOS e na resposta terapêutica. Idosos apresentam maior rigidez arterial e menor plasticidade autonômica, o que amplifica os efeitos hemodinâmicos da apneia, mas reduz a magnitude da melhora com o CPAP — conceito discutido por Mills A, et al. (2023) e Aldossary M (2020). Essa tendência ajuda a explicar por que estudos com populações mais idosas, como o de Ishak A, et al. (2025), tendem a registrar respostas mais discretas, independentemente da adesão.

Diferenças relacionadas ao sexo também modulam os desfechos. Conforme apontam Tavares SM, et al. (2021) e Mills A, et al. (2023), mulheres apresentam maior prevalência de sintomas não clássicos, menor colapso anatômico e maior fragmentação do sono, o que pode favorecer melhora subjetiva com intervenções como o AAM — padrão compatível com os achados de Giovana M, et al. (2024) — mas sem necessariamente se traduzir em repercussões hemodinâmicas relevantes.

No conjunto, esses achados possuem implicações diretas para a prática clínica e para a saúde pública: a necessidade de individualização terapêutica, a priorização de grupos de maior risco (obesos e cardiopatas), e o reconhecimento de que diferentes populações expressam fenótipos fisiopatológicos distintos, exigindo abordagens específicas. Clinicamente, isso significa que não existe "um único tratamento ideal", mas sim um tratamento ideal para cada perfil fisiopatológico.

Limitações dos Estudos e Perspectivas

Apesar do crescente número de estudos que associam a apneia obstrutiva do sono (AOS) a desfechos cardiovasculares adversos, os resultados ainda apresentam heterogeneidade. Essa variabilidade pode ser explicada tanto pela complexidade fisiopatológica da AOS quanto por limitações metodológicas frequentes,

como amostras reduzidas, curto tempo de seguimento e uso predominante de desfechos substitutos. Além disso, muitos estudos dependem fortemente da adesão às intervenções terapêuticas, fator que influencia diretamente os resultados observados. A limitada disponibilidade de estudos multicêntricos também dificulta conclusões mais consistentes sobre o impacto cardiovascular das diferentes estratégias terapêuticas. Nesse contexto, o **Quadro 4** apresenta as principais lacunas da literatura e possíveis direções para pesquisas futuras.

Quadro 4 - Identificação de lacunas, suas limitações e perspectivas.

Lacuna identificada	Significado da limitação	Perspectiva para pesquisas futuras
Escassez de metanálises e revisões sistemáticas	A ausência de estudos de síntese robusta dificulta a consolidação do conhecimento e a avaliação do impacto global das diferentes terapias sobre a prevenção de doenças cardiovasculares (DCV).	Realizar metanálises e revisões sistemáticas abrangentes que integrem evidências existentes e ofereçam uma base comparativa sólida para orientar práticas clínicas e políticas de saúde.
Falta de evidências de causalidade direta entre tratamento da AOS e redução de eventos cardiovasculares	A literatura atual carece de estudos que comprovem de forma inequívoca a relação causal entre o tratamento da apneia obstrutiva do sono (AOS) e a diminuição de eventos cardiovasculares. O que justifica isso é a predominância de desenhos observacionais ou ensaios de curto prazo, com risco de confundimento residual e limitação na inferência causal, o que limita a força das recomendações clínicas.	Conduzir estudos longitudinais e ensaios clínicos controlados que investiguem a relação causa-efeito entre a intervenção terapêutica e os desfechos cardiovasculares, minimizando vieses e confundidores.
Predomínio de desfechos intermediários em detrimento de desfechos cardiovasculares duros	Os estudos disponíveis concentram-se principalmente em parâmetros intermediários fisiológicos, funcionais estruturais ou laboratoriais, como o AHI, ODI, SpO_2, PWV, RDW, biomarcadores e ecocardiografia, sem demonstrar impacto consistente em desfechos clínicos relevantes, como mortalidade ou eventos cardiovasculares maiores.	Desenvolver ensaios clínicos randomizados com amostras representativas e seguimento prolongado para avaliar o efeito do tratamento da AOS em desfechos cardiovasculares clínicos significativos.
Necessidade de contextualização do manejo da AOS no controle global de risco cardiovascular	Embora o manejo eficaz da AOS, aliado ao controle de fatores de risco cardiovasculares, possa representar uma estratégia promissora, as evidências ainda são insuficientes para extrapolar benefícios clínicos além de parâmetros fisiológicos.	Investigar intervenções integradas que combinem o tratamento da AOS com estratégias de controle global dos fatores de risco cardiovasculares, avaliando o impacto sobre a morbimortalidade e a prevenção primária e secundária de DCV.
Falta de estudos multicêntricos	A maioria dos estudos foi conduzida em centros únicos ou conduzidos em poucos centros, o que limita a generalização dos resultados para diferentes populações e contextos clínicos.	Desenvolver pesquisas multicêntricas que envolvam diversas regiões e perfis populacionais, aumentando a validade externa dos achados.
Tempo de seguimento curto	Mesmo estudos com intervenções bem caracterizadas apresentam seguimento ≤ 6 meses, insuficiente para avaliar impacto em eventos cardiovasculares maiores.	Realizar estudos com seguimento prolongado para analisar a durabilidade dos efeitos e possíveis alterações ao longo do tempo.
Adesão insuficiente ao uso do CPAP	Muitos participantes não utilizaram o CPAP de forma contínua ou adequada, com elevada variabilidade interindividual e falhas frequentes no uso, o que pode ter impactado negativamente os resultados e a capacidade de demonstrar benefício cardiovascular.	Investigar estratégias que aumentem a adesão ao tratamento, como educação, acompanhamento multidisciplinar e tecnologias de monitoramento.
Dependência de desfechos intermediários e resposta heterogênea por fenótipo	Os efeitos cardiovasculares parecem ocorrer apenas em subgrupos (aderentes, respondedores, certos fenótipos de AOS).	Ensaios clínicos estratificados por fenótipo (gravidade, obesidade, comorbidades, adesão), com desfechos clínicos e seguimento prolongado.
Necessidade de padronização metodológica	Há grande heterogeneidade nos protocolos e nas ferramentas utilizadas. Há alta seletividade das amostras, limitando extrapolação para pacientes com AOS grave, múltiplas comorbidades ou alto risco cardiovascular. Isso acaba por dificultar a comparação entre estudos e a síntese dos resultados.	Criar diretrizes metodológicas comuns e validar instrumentos padronizados para favorecer a comparação e a reprodutibilidade dos estudos.

Fundamentado em: André S, et al., (2020); Xie J, et al., (2024); Dieltjens M, et al. (2022); Ishak A, et al. (2025); Lakadamyali H, et al., (2018). **Fonte:** Pereira TS, et al., 2026.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo evidenciou que a AOS está associada ao desenvolvimento e à progressão das doenças cardiovasculares por meio de diferentes mecanismos fisiopatológicos, como hipóxia intermitente, inflamação sistêmica e ativação do sistema nervoso simpático. Entre as estratégias terapêuticas, o CPAP permanece

como a principal abordagem, demonstrando benefícios em parâmetros intermediários, embora sua eficácia dependa diretamente da adesão ao tratamento. Outras alternativas, como o aparelho de avanço mandibular, cirurgias de vias aéreas superiores e o uso de dapagliflozina, apresentam resultados promissores, porém ainda carecem de evidências mais robustas. Do ponto de vista clínico, os achados reforçam a importância do diagnóstico precoce da AOS e da adoção de estratégias individualizadas de tratamento, associadas ao controle dos fatores de risco cardiovascular. Para futuras pesquisas, destaca-se a necessidade de estudos prospectivos e comparativos de longo prazo que avaliem o impacto das diferentes intervenções em desfechos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. ALDOSSARY M. Obstructive sleep apnea and cardiovascular complications: an updated review. Journal of Family & Community Medicine, 2020; 27(2): 103-112.
2. ALTERKI A, et al. Investigating the relationship between obstructive sleep apnoea, inflammation and cardio-metabolic diseases. International Journal of Molecular Sciences, 2023; 24(7): 6807.
3. ANDRÉ S, et al. Predictors of cardiovascular impact in patients with obstructive sleep apnea: an observational cohort. Sleep and Breathing, 2020; 24(4): 1687-1695.
4. BENJAFIELD AV, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. The Lancet Respiratory Medicine, 2019; 7(8): 687-698.
5. CEDERBERG J, et al. Obstructive sleep apnea and subclinical vascular dysfunction: a cross-sectional analysis. Journal of Sleep Research, 2022; 31(6): e13755.
6. DANTAS AB, et al. Worldwide prevalence and associated risk factors of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and meta-regression. Sleep and Breathing, 2023; 27(6): 2083-2109.
7. DIELTJENS M, et al. Cardiovascular effects of mandibular advancement device therapy in obstructive sleep apnea: a randomized controlled crossover trial. Chest, 2022; 162(3): 567-578.
8. ECKERT DJ, et al. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea: identification of novel therapeutic targets. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013; 188(8): 996-1004.
9. GIOVANA M, et al. Comparison of mandibular advancement device and CPAP on cardiovascular and quality-of-life outcomes in obstructive sleep apnea. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2024; 20(3): 325-334.
10. GOTTLIEB DJ. Sleep apnea and cardiovascular disease. Current Diabetes Reports, 2021; 21(12): 64.
11. HARAŃCZYK J, et al. Effect of CPAP adherence on endothelial function markers in patients with obstructive sleep apnea: a prospective cohort study. Polish Archives of Internal Medicine, 2021; 131(6): 481-488.
12. ISHAK A, et al. Obstructive sleep apnea and early markers of cardiac remodeling: a prospective cohort study. Sleep Medicine, 2025; 124: 45-53.
13. JAVAHERI S, et al. Interactions of obstructive sleep apnea with the pathophysiology of cardiovascular disease. Part 1: JACC state-of-the-art review. Journal of the American College of Cardiology, 2024; 84(13): 1208-1223.
14. JAVAHERI S, et al. Treatment of OSA and its impact on cardiovascular disease. Part 2: JACC state-of-the-art review. Journal of the American College of Cardiology, 2024; 84(13): 1224-1240.
15. KALHOUS S. Surgical treatment of obstructive sleep apnea and its impact on nocturnal blood pressure: a cohort analysis. Sleep and Breathing, 2022; 26(2): 765-773.
16. LAKADAMYALI H, et al. Impact of obstructive sleep apnea severity on myocardial strain parameters: an echocardiographic evaluation. Sleep and Breathing, 2018; 22(4): 1103-1110.
17. LEE C, et al. Long-term adherence to positive airway pressure therapy and cardiovascular outcomes in patients with obstructive sleep apnea: a cohort study. Chest, 2024; 165(5): 1120-1130.
18. MANIACI A, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: a comprehensive review of mechanisms and management strategies. Life, 2024; 14(2): 210.
19. McNICHOLAS WT. Obstructive sleep apnoea: focus on pathophysiology. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2022; 1384: 31-42.

20. McNICHOLAS WT, PEVERNAGIE D. Obstructive sleep apnea: transition from pathophysiology to an integrative disease model. Journal of Sleep Research, 2022; 31(4): e13616.
21. MELIANTE PG, et al. Molecular pathology, oxidative stress, and biomarkers in obstructive sleep apnea. International Journal of Molecular Sciences, 2023; 24(6): 5478.
22. MILLS A, et al. Obstructive sleep apnea: cardiovascular mechanisms and therapeutic implications. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2023; 10: 1165873.
23. MINAMI T, et al. Obstructive sleep apnea increases recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a multicenter cohort study. Journal of the American College of Cardiology, 2025; 75(10): 1124-1134.
24. MOHAMED S, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: pathophysiological links and therapeutic implications. Journal of Clinical Medicine, 2023; 12(14): 4567.
25. MONNERET D, et al. Pathophysiological pathways linking obstructive sleep apnea to cardiometabolic diseases. Metabolism: Clinical and Experimental, 2019; 99: 153944.
26. REDLINE S, et al. Obstructive sleep apnoea heterogeneity and cardiovascular disease. Nature Reviews Cardiology, 2023; 20(8): 560-573.
27. SLOWIK JM, et al. Obstructive sleep apnea. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
28. SUBRAMANI Y, et al. Understanding phenotypes of obstructive sleep apnea: applications in anesthesia, surgery, and perioperative medicine. Anesthesia & Analgesia, 2017; 124(1): 179-191.
29. SUMMERER L, et al. Severe obstructive sleep apnea and coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarction. Sleep and Breathing, 2021; 25(4): 1939-1947.
30. TAVARES SM, et al. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea: an integrative review. Revista Portuguesa de Cardiologia, 2021; 40(9): 679-688.
31. TUFIK S, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Medicine, 2010; 11(5): 441-446.
32. WANG Y, et al. Continuous positive airway pressure improves arterial stiffness and inflammatory markers in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. Sleep Medicine, 2025; 120: 123-131.
33. XIE J, et al. Dapagliflozin reduces sleep apnea severity and improves cardiac function in patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a randomized clinical trial. European Heart Journal, 2024; 45(7): 987-996.
34. YEGHIAZARIANS Y, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 2021; 144(3): e56-e67.