

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXTENSÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA
CORONARIANA E APNEIA DO SONO**

Silveria de Jesús Rivera Pérez

ORIENTADOR: Dr. Jorge Pinto Ribeiro

CO-ORIENTADOR: Dr. Denis Martinez

Julho 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA E
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXTENSÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA
CORONARIANA E APNEIAS DO SONO**

Dissertação apresentada no Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre.

AGRADECIMENTOS

A Minha família, meus pais e minha filha que sempre me demonstraram amor, respeito, esforço e são o meu maior estímulo de empenho, luta e razão de viver.

Ao CNPq e Programa de Pós-graduação: Cardiologia e Ciência Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por ter me dado a grande oportunidade de estar no Brasil, ajudando no meu crescimento profissional e contribuindo assim, com o meu país de origem.

Minha eterna gratidão e apreço ao Professor Jorge Pinto Ribeiro porque ano após ano assinou minha carta de aceitação e por sua contribuição com esta tese o que permitiu os meus ideais de estudar neste país.

Ao Professor Luis Eduardo Paim Rohde, apreço, respeito e admiração por ter sempre demonstrado sua generosidade dando-me a oportunidade no crescimento da minha aprendizagem.

A minha colega e amiga Lilian Viviam e Fabio Velho que sempre estiveram presentes e por sua colaboração no meu desenvolvimento.

Ao Professor Denis Martinez por sua grande paciência, desempenho, disponibilidade, esforço e participação nesta tese.

A Sirlei Reis que por sua disponibilidade e benevolência permitiu, minha oportunidade de estar aqui e cumprir com os meus ideais de fazer a pós-graduação no Brasil.

À Dona Heloisa Martins Moura, exemplo de compreensão, otimismo, sensibilidade, a quem admiro, respeito e guardarei eterno carinho por sua ajuda,

companhia e carinho. Da mesma forma, a toda sua família que tem sido muito especial comigo o qual é muito valioso e estímulo para mim.

A Daniela Massierer e Cristiane Cassol por seu grande esforço e importante colaboração neste trabalho o que é e será muito significativo para mim. Que ótimo que estiveram presente nesta tese. A Roberto Pacheco e Alicia por sua importante colaboração.

A todo o pessoal da Unidade Métodos Não Invasivos que, dia a dia me acompanharam e estimularam com compreensão e carinho. Finalmente aos pacientes que aceitaram participar na pesquisa contribuindo no desenvolvimento de conhecimento.

ADMIRO E APREÇO A VOCÊS POR QUÃO HUMANITARIOS FORAM COMIGO. OBRIGADA!!!!

ÍNDICE

ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS.....	7
ABREVIATURAS EM INGLÊS	9
1. RESUMO EM PORTUGUÊS	10
2. INTRODUÇÃO	12
3 REFERENCIAL TEORICO	14
3.1 APNEIA DO SONO.....	14
3.3 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	17
3.4 APNEIA DO SONO E DOENÇA ATEROSCLERÓTICA CORONARIANA	21
3.5 MECANISMOS PATOGÊNICOS DA ATEROSCLEROSE NA AOS	22
3.6 FATORES DE RISCO PARA DAC.....	26
3.6.1 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	28
3.7 MARCADOR INFLAMATÓRIO	28
3.7.1 Proteína C Reativa.....	28
3.8 CONSEQUÊNCIAS CARDIOVASCULARES	30
3.9 MORTALIDADE DA AOS.....	33
3.10 DIAGNOSTICO.....	35
3.10.1 GRAVIDADE DA AOS CLASSIFICADA POR POLISSONOGRRAFIA	35
3.10.2 GRAVIDADE DE DAC POR ESCORE DE GENSINI.....	36
3.11 ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO	38
4. JUSTIFICATIVA	39
5. OBJETIVOS	40
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
7. ANEXOS	49
7.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	49
7.2 FICHA DE REGISTRO E SEGUIMENTO CLÍNICO	50

8. ARTIGO EM PORTUGUÊS	53
8.1 FIGURAS E TABELAS EM PORTUGUÊS.....	71
9. ARTIGO EM INGLES	74
9.1 FIGURAS E TABELAS EM INGLÊS.....	92

ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

AOS - apneia obstrutiva do sono

CPAP - continuous positive airway pressure

DAC - doença arterial coronária

EEG - Eletroencefalograma.

ECG - Eletrocardiograma.

EMG - Eletromiograma

EOG - Eletrooculograma

FC - frequência cardíaca

HAS - hipertensão arterial sistêmica

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HDL - high density lipoprotein

IAH - índice de apneia-hipopneia

IAM - infarto agudo do miocárdio

IC - intervalo de confiança

ICC - insuficiência cardíaca congestiva

IMC - índice de massa corporal

HVE - hipertrofia ventricular esquerda

ON - Óxido Nítrico

OR - odds ratio

PA - pressão arterial

PAD - pressão arterial diastólica

PAS - pressão arterial sistólica

PCR us - proteína C reativa ultrasensível

PP - polissonografia portátil

RR - risco relativo

AOS - síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono

SCA - síndrome coronária aguda

TRS - transtorno respiratório do sono

VAS - via aérea superior

ABREVIATURAS EM INGLÊS

AHI: apnea-hypopnea index

BMI: body mass index

CVD: cardiovascular disease

DBP: diastolic blood pressure

ESS: Epworth sleepiness scale

OSA: obstructive sleep apnea

PSG: polysomnography

SaO₂: arterial oxygen saturation

SBP: systolic blood pressure

hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein.

1. RESUMO EM PORTUGUÊS

TÍTULO: Associação entre a extensão da doença aterosclerótica coronariana e apneia do sono.

Introdução: Diversos estudos sugerem associação entre Doença arterial coronariana (DAC) e apneia obstrutiva do sono (AOS). As apneias e hipopneias repetitivas causam hipóxia intermitente, hipercapnia, aumento da frequência cardíaca, arritmias, despertares breves como resultado de aumento da ativação simpática.

Objetivos: Verificar se existe associação entre o índice de apneias e hipopneias na polissonografia com o grau de estreitamento endoluminal obtido pela angiografia coronariana quantitativa em pacientes com angina e fatores de risco para DAC encaminhados a hemodinâmica para diagnóstico.

Métodos: Estudo observacional tipo caso- controle. Estudo realizado entre maio 2009 e outubro 2010 na Unidade de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram realizadas 821 cineangiocoronariografia diagnósticas no período de coleta de dados, dos quais a maioria eram mulheres, 737 não tinham critério de inclusão ou não aceitaram participar no estudo. Dos 84 restantes: 4 tiveram falha na realização técnica da polissonografia, 1 apresentou acidente vascular cerebral antes do exame e 15 desistiram. No estudo participaram 64 pacientes, 28 com DAC ($\geq 50\%$ de obstrução do lúmen arterial coronária) diagnosticados por angiografia coronária e 36 controles ($< 50\%$ de obstrução arterial). Índice de apneia-hipopneia (IAH) foi mensurado através de polissonografia portátil (PP).

Resultados: A mediana do IAH dos casos e controles foi 13 (intervalo interquartil [IIQ] 6-22) e (IIQ 2-25; $p= 0,99$) respectivamente. Entre os casos, 86% tinham $IAH \geq 5$ e entre os controles 81%. Escore de Gensini no grupo com $IAH < 5$ teve mediana de 15 [IIQ 4-65] e no grupo com $IAH \geq 5$ foi de 29 (IIQ 11-47) ($p=0,5$). Não foi encontrada

associação entre AOS e DAC ($r\hat{o} = 0,04$, $p = 0,85$). Em análise multivariada, a gravidade de AOS não explica a gravidade de DAC (RC 1, 4; $p = 0,58$).

Conclusões: Em pacientes com fatores de risco para DAC, encaminhados para cineangiocoronariografia, não se observou associação entre a gravidade e extensão da DAC e apneia do sono.

Palavras-chaves: apneia do sono, aterosclerose, doença cardiovascular, doença coronariana, escore de Gensini.

2. INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono constitui condição clínica frequente, com direta repercussão sobre o sistema cardiovascular. Vários estudos demonstraram que fatores de risco como obesidade, gênero, envelhecimento, menopausa, grupos étnicos, têm alta prevalência na apneia do sono. Apneia obstrutiva do sono (AOS) está associada com diversas condições médicas: hipertensão, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, doença nas artérias coronárias, mortalidade cardiovascular, resistência à insulina e disfunção neurocognitiva.¹

Pesquisadores Japoneses, Hiyashi M et al.² realizaram um trabalho analisando a saturação noturna por oxímetro de pulso em pacientes com doença coronariana (DAC) diagnosticada por cateterismo cardíaco e classificada quanto ao grau de estenose pelo escore de Gensini. O maior número de desaturação teve correlação com a gravidade da estenose das artérias coronárias, porém neste estudo, não houve registro polissonográfico.

Martinez et al.³ encontraram que o índice de apneia e hipopneia (IAH) avaliado por polissonografia portátil, é um fator de risco importante para lesão coronária em pacientes selecionados (sem fatores de risco para doença arterial coronariana). Naquele estudo IAH >14 incrementa 8,7 vezes o risco para DAC. O mesmo grupo⁴ utilizou análise de regressão logística ajustado para idade, gênero, índice de massa corporal (IMC) e identificou 4,5 (IC 95% 03-19.25) maior risco para DAC quando Questionário de Berlim é positivo.

A diferença do antes exposto, a presente pesquisa consiste em verificar a associação entre a gravidade da doença aterosclerótica obstrutiva coronariana utilizando escore de Gensini e AOS verificada através do índice apneia-hipopneia (IAH) utilizando

um método diagnóstico mais específico, a polissonografia portátil, em pacientes com fatores de risco, em um delineamento observacional tipo caso-controle.

3 REFERENCIAL TEORICO

3.1 APNEIA DO SONO

As apneias e hipopneias obstrutivas do sono são denominadas como síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) quando estão relacionadas a sintomas. A SAHOS é caracterizada por uma total ou parcial obstrução repetitiva da via aérea superior (VAS), associada com um esforço inspiratório para vencer a obstrução; geralmente resultando em queda da saturação e microdespertares. A falta de ventilação resulta em desaturação da oxihemoglobina e em eventos prolongados a aumento progressivo de gás carbônico no sangue arterial. Os sintomas principais são: roncos, sonolência diurna e apneia relatada por observador.⁵ Os principais critérios para o diagnóstico de SAHOS são: sonolência diurna excessiva não explicada por outros fatores ou no mínimo dois dos seguintes sintomas não explicados por outros fatores - engasgo durante o sono, despertares recorrentes, sono não reparador, fadiga diurna ou dificuldades na concentração.⁶

O padrão-áureo para a confirmação diagnóstica é dada pela polissonografia mostrando 5 ou mais eventos respiratórios obstrutivo por hora de sono. Severidade dos sintomas estão incrementados com a gravidade da doença. A escala de sonolência de Epworth (extremo de 0-24 em baseado em 8 perguntas) é um método rápido, validado, que dá informação da possibilidade da doença quando é maior que 10. Com valores da escala acima de 10, se deveria realizar estudo mais cuidadoso para determinar a presença de AOS.⁷

Apneia é considerada por completa ou quase completa interrupção do fluxo aéreo devido a colapso da via aérea superior com duração de pelo menos 10 segundos. Hipopneia é definida por diminuição do fluxo > 30% do normal de base por um tempo maior ou igual a 10 segundos, associado à desaturação de 4% de oxigênio ou

diminuição de 50% ou mais do fluxo aéreo de base por 10 segundos, associado à desaturação de 3% ou mais.

Apneia e hipopneia estão associadas a esforço respiratório, o que as diferencia da apneia central. Um estudo epidemiológico⁸ demonstra que a hipopneia de 4% de desaturação está independentemente relacionada com doenças cardiovasculares.

O índice de apneia e hipopneia (IAH) é representado pelo número total de apneia e ou hipopneia por hora durante o sono, comumente utilizado para categorizar a severidade. Em adultos IAH ev/h < 5 eventos/hora é considerado normal.⁹ O distúrbio é considerado como leve entre 5-15 eventos/hora; moderada entre 15-30 eventos/hora; e grave > 30 eventos/hora. As apneias e hipopneias repetitivas causam hipóxia intermitente, hipercapnia, aumento da frequência cardíaca, arritmias, como resultado de aumento da ativação simpática. Os pacientes apresentam disfunção cognitiva, perda da memória por hipóxia cerebral pelo que é considerada uma doença sistêmica.^{1,10}

AOS está relacionada com alterações inflamatórias, endoteliais, ateroscleróticas, autonômicas e metabólicas, aumentando o risco para HAS,^{11, 12,13} arritmias cardíacas, doença nas coronárias e insuficiência cardíaca congestiva. Resistência à insulina é um fator de risco para aterosclerose. Associação entre AOS e resistência à insulina tem sido demonstrada em obesos e não obesos. Síndrome plurimetabólica, que inclui HAS, resistência à insulina, intolerância à glicose e dislipidemia, é mais prevalente em pacientes com AOS. O estresse oxidativo resultante dos eventos de hipoxemia e reoxigenação tem sido associado ao aumento da resistência periférica à ação da insulina, elevação da velocidade de hemossedimentação, da proteína C reativa, da interleucina-6 e do fator de necrose tumoral.

Eventos repetitivos de apneia-hipopneia¹⁴ e conseqüentemente de estresse oxidativo na AOS atua às células endoteliais e leucócitos levando ao incremento das

moléculas de adesão e de espécies reativas de oxigênio, as quais juntamente com enzimas líticas determinam a lesão endotelial acelerando os processos aterogênicos. Radicais livres, moléculas altamente reativas, estão aumentados em pacientes com AOS por fenômeno de hipóxia e re-oxigenação, e leva variabilidade cíclica da saturação de oxigênio arterial durante o sono: desaturação durante as apneias e recuperação da saturação durante a hiperventilação, está relacionada com incremento do estresse oxidativo. Este aumenta os radicais peróxidos, superóxido, hidroxila, ocorrendo oxidação de moléculas biológicas: peroxidação de produtos lipídeos, oxidação de proteínas e DNA que leva à alteração da função celular através de uma resposta inflamatória. Pacientes com AOS têm diminuído os mecanismos protetores antioxidantes. Christou K et al.¹⁵ estudaram 26 paciente dos quais 21 tinham IAH> 5/hora. Radicais livres tiveram uma correlação linear com IAH ($R=0,42$; $p=0,042$), com a grave os níveis aumentaram.

AOS é uma condição clínica frequente, e apresenta um incremento no diagnóstico e tratamento, mas ainda é subdiagnosticada. Sua prevalência é elevada em pessoas com comorbidade como acidente vascular cerebral, diabetes, HAS, obesidade, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana. Aumento de peso promove risco adicional para o desenvolvimento da doença, sendo assim, os fatores de risco estão relacionados com envelhecimento, sobrepeso, gênero, menopausa.

3.2 FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE AOS:

Modificáveis: Obesidade, drogas (opiáceos, benzodiazepínicos e álcool), tabagismo, posição supina durante o sono, congestão ou obstrução nasal.

Não modificáveis: Gênero: homens mais do que mulheres, predisposição genética, raça, envelhecimento, menopausa, anatomia crânio facial (retrognatia e micrognatia).¹⁶

Estudo feito por Tufik et al.¹⁷ em 1042 voluntários adultos (20 – 80 anos), realizado em São Paulo, após realização de polissonografia, encontrou a maior prevalência de AOS até agora apresentada em estudos epidemiológicos prévios, sendo 32,8% (IC 95%, 29.6-36.3). Os possíveis fatores para esse aumento, provavelmente foi devido à inclusão de indivíduos mais obesos, idosos, refletindo a atual situação. Outros fatores associados foram à utilização de métodos e critérios atuais para interpretação do exame e diagnóstico. Além disso, a escolha do método de amostragem probabilística resultou em menor taxa de desistência. Na análise de regressão logística multivariada demonstrou associação independente para a presença de AOS: homens são mais acometidos (OR= 4,1; P < 0.001) e obesos (OR=10,5; P < 0,001). Na análise ajustada, observaram que associação aumenta com a idade (OR=34,5), quando comparado o grupo de 60-80 anos com a faixa etária de 20-29 anos. Menopausa também foi considerada fator de risco (OR =2,1).

A incidência da AOS é maior entre idosos e obesos. Tanto mudanças no controle da respiração como alterações anatômicas da faringe relacionadas à idade podem levar à maior colapsabilidade da via aérea superior¹⁸ e explicar as frequentes perturbações na respiração nesse grupo etário.¹⁹ Existe associação também de apneias obstrutivas do sono com risco aumentado de acidentes de trânsito, devido à sonolência e ao risco de adormecer ao volante.

3.3 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A doença arterial coronariana (DAC) é devida a obstrução parcial ou completa das artérias coronária secundária a aterosclerose. Classificados como síndrome coronariana aguda encontra-se o infarto agudo do miocárdio com e sem supradesnível

do segmento ST e a angina instável. O sintoma principal é a angina, que geralmente se apresenta em repouso.

A aterosclerose, doença responsável por elevada mortalidade, envolve múltiplos mecanismos. É caracterizada como resposta exagerada à lesão da parede arterial, caracterizada por inflamação crônica, proliferação fibrocelular e conseqüentemente engrossamento e rigidez devido a depósitos de lipídios na camada íntima da artéria, envolvimento de tecido fibrótico, agregados sanguíneos, carboidratos e cálcio, os quais juntamente formam a placa ateromatosa.

O processo inicial da aterosclerose se dá por mudança no endotélio, onde células ativadas recrutam monócitos e linfócitos T para a parede do vaso. A alteração endotelial guia o processo, levando à expressão aumentada nas células endoteliais de moléculas de adesão vascular, de células mediadoras inflamatórias e de permeabilidade as lipoproteínas. O elevado número de lipoproteínas aterogênicas e linfócitos T na íntima estimulam monócitos a se tornar macrófagos. Estes irão fagocitar lipoproteínas modificadas, formando as células espumosas. Processos inflamatórios, aumento nos níveis de moléculas de adesão, do fator de crescimento vascular endotelial (angiogênese) e fatores de coagulação são alguns dos principais fatores angiogênicos.^{20,21} Células da musculatura lisa migram e proliferam. Há amplificação do recrutamento de leucócitos e agregação plaquetária aderindo-se ao endotélio com lesão. Com a progressão dessas alterações, as placas acumulam depósitos de lipídeos, levando a maior ativação da cascata da inflamação. Ocorre então revestimento fibrótico desta região e possível calcificação.^{22,23} O processo de remodelamento dos vasos na aterosclerose é dinâmico e pode demorar décadas. O resultado final serão as manifestações clínicas e eventos cardiovasculares agudos.²⁴ Muitos pacientes com

eventos isquêmicos coronarianos e cerebrovasculares têm níveis de colesterol normais, porém com marcadores inflamatórios elevados.²⁵

Em todas as suas etapas, ocorre um processo fundamental, a disfunção endotelial, a qual não é somente participante da gênese, mas também na progressão, regressão e acidente trombótico que resultará em síndrome coronariana aguda.

O endotélio exerce múltiplas funções, sendo função de destaque a regulação do fluxo sanguíneo e homeostase humoral e tecidual. O endotélio tem capacidade de produzir moléculas com funções agônicas e antagônicas, equilibrando os fenômenos: substâncias vasodiladoras e vasoconstritoras, coagulantes e anticoagulantes, inflamatórias e antiinflamatórias, fibrinolíticas e antifibrinolíticas, oxidantes e antioxidantes, entre outras.

Quando o endotélio perde a capacidade para manutenção da homeostase, são criadas condições que permitem infiltração de lipídios, leucócitos (monócitos e linfócitos T), ativando processos inflamatórios, permitindo a formação de células espumosas, constituindo o primeiro passo para a formação da placa aterosclerótica. Se o desequilíbrio persistir, ocorre a progressão da doença, tornando a placa mais vulnerável a rupturas, favorecendo a trombogênese e reduzindo a fibrinólise, com aumento da resistência periférica. O conjunto de todas as alterações desencadeiam a lesão vascular e a oclusão aguda.²⁵

O estímulo físico para a liberação de óxido nítrico (ON) é o estresse de cisalhamento, gerado pelo aumento da velocidade do fluxo sanguíneo, o qual determina vasodilatação, sendo sua magnitude proporcional a quantidade de ON liberado no endotélio (por esse motivo é chamado de vasodilatação dependente do endotélio mediada pelo fluxo) e gera uma produção persistente de ON que mantém o tônus vasodilatador constante. O estresse de cisalhamento representa as forças exercidas pelo

fluxo sanguíneo paralelamente à parede do vaso. Por isso, agride diretamente o endotélio e explica a importância do fator hemodinâmico para a formação da placa aterosclerótica.

O ON, além de ser vasodilatador, reduz a permeabilidade vascular, a síntese de moléculas de adesão leucocitária, a agregação plaquetária, a oxidação tissular, o crescimento, a proliferação e migração celular, inibe a formação de citosinas pro-inflamatórias, deprime os fatores trombogênicos, favorece a fibrinólise, aumenta a expressão do fator inibidor de transcrição nuclear tipo Kappa-B (FN-KB). Dessa forma, considera-se o ON uma “molécula antiaterogênica por excelência”.

Angiotensina II é considerada antagonista do ON, pois provoca vasoconstrição com ações pró-trombogênicas, oxidantes, antifibrinolíticas, favorece a expressão de moléculas de aderência leucocitária, fatores de crescimento e proliferação celular, ativa a inflamação e estimula a expressão de citosinas pro-inflamatórias, todas com ações que facilitam que instalação, progressão e complicações da aterosclerose. Além disso, estimula a enzima conversora da endotelina, gerando um poderoso vasoconstritor do organismo. Quando ocorre desequilíbrio entre ON e a angiotensina II ocorrerá ação vasodilatadora e antiaterogênica ou vasoconstritora e pró-aterogênica respectivamente.

3.4 APNEIA DO SONO E DOENÇA ATEROSCLERÓTICA CORONARIANA

Numerosos trabalhos sugerem que eventos cardiovasculares isquêmicos, relacionados à aterosclerose, são precipitados por estado de hipercoagulabilidade. Aumento da coagulabilidade é considerado fator de risco para os acidentes vasculares. Quando se comparam pacientes com AOS com controles, observa-se maior nível de fibrinogênio plasmático, atividade plaquetária aumentada e capacidade fibrinolítica reduzida nas pessoas com apneias.^{26, 27,28}

Pacientes com AOS têm mais pronunciada formação de placas e estenose de vasos extracranianos. Espessamento da íntima da artéria carotídea apresenta correlação com a severidade da AOS (índice de apneia e hipopneia por hora, tempo de duração em que a saturação de O₂ ficou abaixo de 90% em relação ao tempo total de sono e média do nadir de saturação de oxigênio).²⁹ Quando se analisa a velocidade da onda de pulso na artéria braquial, esta também se correlaciona com maior chance de aterosclerose em pacientes com AOS. Num trabalho prospectivo de 54 pacientes com doença coronariana e AOS o tratamento realizado foi CPAP. O desfecho, que compreendia doença cardiovascular, síndrome coronariana aguda, hospitalização por insuficiência cardíaca ou necessidade de revascularização miocárdica, ocorreu em 24% e sem tratamento 58%.

AOS está independentemente relacionada com doença arterial coronária (DAC) como angina,³⁰ infarto de miocárdio, e é um preditor significativo e independente para incidência desta. Gottlieb et al. demonstraram associação entre apneia do sono e DAC em 4,422 pacientes.³¹

Vários estudos têm demonstrado que AOS poderia ser uns dos mais importantes fatores de risco para desordens cardiovasculares, incluindo HAS e doença cardíaca isquêmica. AOS e sua respectiva hipóxia está associada com outros fatores de risco como HAS, ativação do sistema nervoso simpático, obesidade, diabetes, resistência à

insulina e dislipidemia, todos os quais são aceleradores da aterosclerose, aumentando o risco com tabagismo. Outros fatores que influenciam são: idade, sexo e raça.¹⁹

Peker et al.³² têm demonstrado a relação independente entre apneia obstrutiva do sono e doença arterial coronária. No entanto,³³ estudo com seguimento de sete anos, com 182 participantes com ou sem AOS para determinar a incidência de doença cardiovascular, sem outros fatores de risco como HAS, diabetes, transtornos psiquiátricos, pulmonares, alcoolismo e outras doenças malignas. Incidência encontrada foi 36,7% casos com AOS (IAH \geq 5), p=0,001. Encontraram que AOS é um preditor significativo para DAC (OR 4,9; IC 95%: 1,8-13,6). Concluíram que o risco para DAC está aumentado em anciões, indivíduos com AOS independentemente da idade, índice de massa corporal, tabagismo, pressão arterial sistólica e diastólica. O risco diminui com tratamento adequado e desaparece a sonolência diurna.

Outro estudo publicado do mesmo grupo publicado em 2006,³⁴ com o objetivo de verificar a incidência de DAC em 308 roncadores sem doença cardíaca no início do estudo, obteve dados similares, DAC estava em 16,2% pacientes com AOS e 5,4 % de roncadores sem doença, com aumento do risco para doença cardiovascular em pacientes com AOS e naqueles incompletamente tratados (24,6%) quando comparados com casos de AOS tratados adequadamente (3,9%) com o qual DAC poderia-se prevenir com o tratamento eficiente.

3.5 MECANISMOS PATOGÊNICOS DA ATEROSCLEROSE NA AOS

A função endotelial é de extrema importância para o equilíbrio do tônus vasomotor e para a manutenção da fluidez do sangue no vaso. Para exercer essas funções, é necessário que o endotélio promova a liberação de substâncias vasoativas (vasoconstritoras e vasodilatadoras), como os nitritos e os nitratos séricos (ON). O

endotélio regula a interação entre as células sanguíneas e proteínas com as células da parede arterial tendo o papel principal como transmissor e regulador de sinais. Protege a parede de lesões e contribui a preservação da homeostases vascular. Tem capacidade de identificar estímulos físicos (estresse mecânico hemodinâmico) e químicos (moléculas) e adaptar a sua resposta.

Situações como a obesidade e a AOS promovem alterações na funcionalidade do endotélio, perturbando o equilíbrio na liberação de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras e causando disfunção endotelial. Os pacientes com AOS apresentam níveis reduzidos de óxido nítrico resultando em vasoconstrição, o que os expõe a maior risco de doença cardiovascular. Todas as alterações endoteliais, coagulação sanguínea e inflamatória podem contribuir de algum modo para o aumento do risco cardiovascular e aterogênese em pacientes com AOS.

A hipoxia-reoxigenação é responsável por estresse oxidativo, procesos inflamatórios, e conseqüentemente disfunção endotelial que é a primeira manifestação de aterosclerose em pacientes com AOS. A hipóxia intermitente promove a formação de espécie reativa de oxigênio principalmente durante o período de reoxigenação, leva a dano nas células endoteliais, leucócitos e plaquetas com o conseqüente aumento das moléculas de adesão, citosinas pro-inflamatórias resultando disfunção endotelial e desenvolvimento de ateroscleroses. O estresse oxidativo leva a aumento da apoptose endotelial, disfunção e inflamação, por aumento produção de radicais livres de oxigênio: superóxido por neutrófilos e monócitos, incremento da peroxidação de lipídios e redução de ON em pacientes com AOS. Alguns dos fatores de risco relacionados com disfunção endotelial estão dados por apoptoses e correlacionada com a gravidade da doença e AOS.^{35,37}

El Solh Ali et al.³⁷ encontraram aumento da apoptose em pacientes com AOS em comparação com controle ($p < 0,001$) e correlação significativa entre apoptose e função vascular anormal ($r = -0,61$; $p = 0,001$) e entre apoptose e IAH ($r = 0,56$; $p = 0,004$).

A evolução da AOS leva ao acúmulo de mediadores inflamatórios e lipídios e a formação das placas ateromatosas que diminuem o fluxo vascular. O aumento compensatório da velocidade de fluxo sanguíneo ocasiona aumento da liberação de óxido nítrico e à vasodilatação mediada pelo endotélio ou mediada pelo fluxo, por diversos fatores, esta resposta adaptativa está inibida no estado hiperadrenérgico, usual na hipertensão arterial e na AOS. Duchna et al.³⁸ encontraram que a máxima vasodilatação endotélio dependente à bradicinina foi significativamente reduzida em paciente com AOS leve quando comparado com controles sem AOS ($p < 0,05$) e não teve diferença com AOS moderada a grave ($p = 0,33$) com melhora da resposta depois do uso de CPAP ($p < 0,01$).

Pacientes com AOS são expostos cronicamente a hipóxia recorrente e a fragmentação do sono, apresentando níveis aumentados de proteína C-reativa e interleucina, quando comparados com controles, existindo também, a possibilidade do aumento de proteína C-reativa em tais pacientes por causa da obesidade associada.⁵⁸

Estudo realizado por Lima et al.³⁹ mostrou que tanto indivíduos obesos com AOS e os controles apresentaram redução nos níveis de ON e aumento na síntese de superóxido (SO), alterações revertidas após o uso de CPAP durante 2 meses, reforçando o papel dos eventos de hipóxia/reoxigenação sobre o estresse oxidativo. Observou-se também que quanto maior a gravidade da AOS, caracterizada por valores elevados de IAH, menor era a produção de ON, resultados similares foram encontrados Ip et al.⁴⁰ nesse estudo, também foi verificada correlação inversa entre o IAH e a produção de ON

nos indivíduos com AOS. Esta relação permaneceu mesmo após terem sido feitos ajustes para o índice de massa corporal (IMC), indicando que a AOS produz alterações na síntese de nitritos e nitratos séricos, independente da obesidade. Os mecanismos pelo qual a AOS afeta a função endotelial está em relação com o IAH e fragmentação do sono. AOS aumenta endotelina I e está relacionada com a diminuição de 50% do fluxo mediado por vasodilatação, importante mecanismo para o desenvolvimento da aterogênese. A hipóxia é um fator preditor para o desenvolvimento de aterosclerose coronária.⁴¹

Na AOS devido à hipóxia com desaturação de oxigênio < 90% os mecanismos pro e anti-inflamatórios do endotélio estão em desequilíbrio e aumentam os mecanismos pro- inflamatórios [aumentam os linfócitos e leucócito ativados com a consequente produção de citosinas as interleucina I, 4, 6 e 8, o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)], por aumento do fator nuclear pro-inflamatório Kappa B (NF-kB) que também aumenta as moléculas de adesão na superfície endotelial, o fator de crescimento do músculo liso, o fator tissular e pro coagulantes, com elevados níveis dos inibidores da oxido nítrico sintetase e diminuição dos níveis de ON,^{10,42} e da interleucina 10 (potente interleucina anti-inflamatória) em pacientes com moderada a grave quando comparados com IAH <10/ h.⁴² AOS está associada a mecanismo se hipercoagulabilidade por aumento da agregação plaquetária e diminuição da fibrinólise. As moléculas de adesão estão relacionadas com a migração dos leucócitos ao sitio de inflamação, a adesão de leucócitos ao endotélio é considerada a etapa inicial na patogênese da aterosclerose. Ahmet U et al.⁴³ encontraram que os níveis das moléculas de adesão VCAM-1 (P<0,0001) e ICAM-1 (P<0,002) estavam incrementados em pacientes com AOS, estes níveis podem incrementar independentemente da idade, gênero, IMC, tabagismo. AOS é considerada uma inflamação sistêmica, níveis de TNF- α estão relacionados com a

gravidade da doença. IL6 produzida por monócitos circulantes é um modulador inflamatório e maior estímulo para a produção de PCR no fígado. IL8 e monócitos quimioatráentes estão relacionados com a patogênese das complicações cardiovasculares através da ativação de neutrófilos e monócitos e incremento sérico de proteases leucocitárias.

3.6 FATORES DE RISCO PARA DAC

Existem fatores de risco para doenças cardiovasculares^{3,4,37,44} que poderiam ser utilizados na previsão de eventos agudos.

Não-modificáveis: gênero, idade e antecedentes familiares.^{45,46}

Modificáveis: apneia do sono,^{3,4,47} hipertensão arterial sistêmica (HAS),⁴⁸ obesidade, hipercolesterolemia, diabetes mellitus,⁴⁹ tabagismo e sedentarismo, fatores psicossociais.⁵⁰ Consumo de frutas, vegetais, e atividade física 4 ou mais vezes por semana são fatores protetores.

MECANISMOS DE RISCO CARDIOVASCULAR

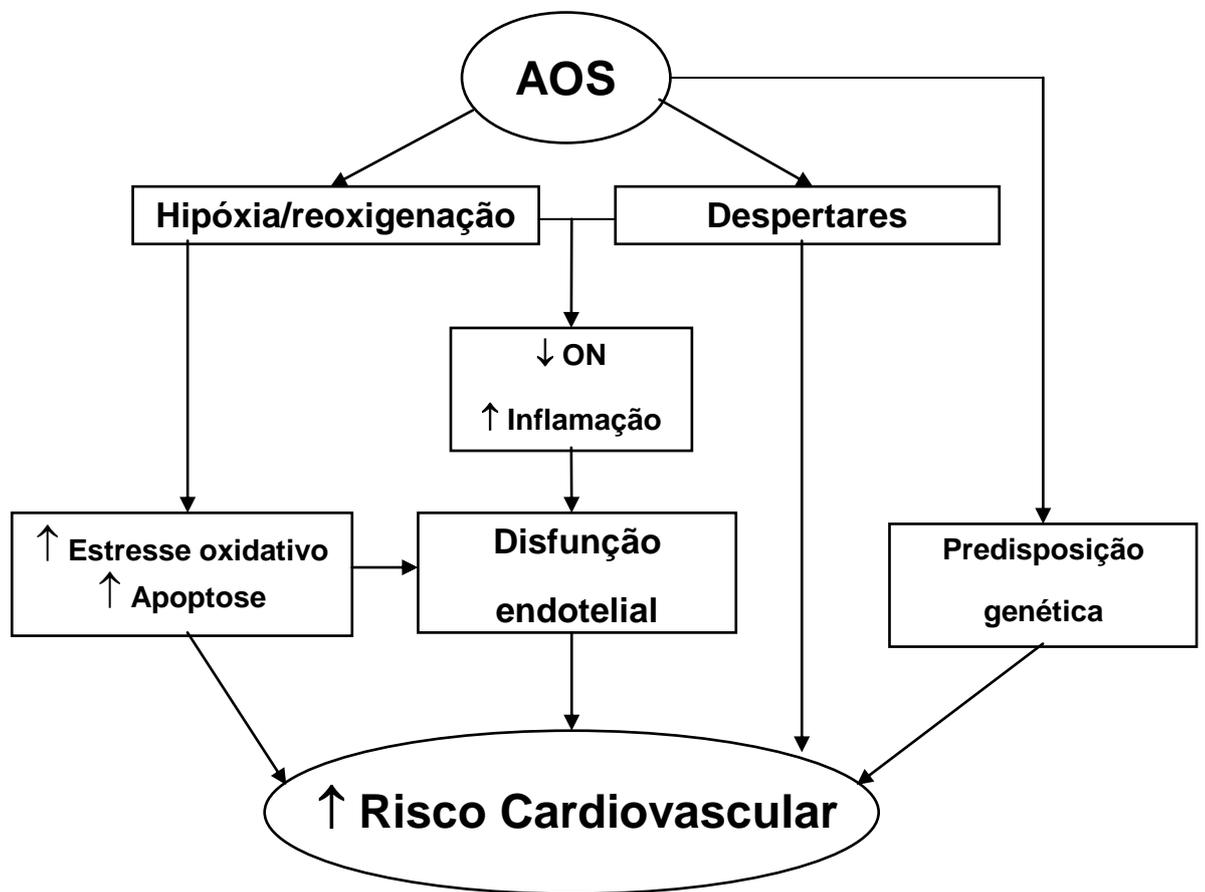


Figura traduzida de Atkeson A et al. 2008.³⁵

3.6.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A associação direta e independente entre AOS e hipertensão arterial sistêmica (HAS), levou os membros de comitês nacionais e internacionais a destacarem as apneias do sono como a primeira causa identificável de HAS (sétimo relatório do Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure- JNC-7).⁵¹ O aumento da pressão arterial (PA) ocorre de forma aguda em cada evento obstrutivo e com o passar do tempo o paciente apresentará HAS crônica sustentada. As maiores elevações da pressão arterial são observadas no momento do despertar, ao término da apneia. Imagina-se que mecanismo da HAS crônica sustentada nos pacientes com AOS seja multifatorial.

HAS está presente em 35% a 50% de pacientes com AOS, esta última poderia aparecer naqueles previamente hipertensos. Pacientes com AOS apresentam inadequada queda da pressão durante a noite, além disso a maioria têm HAS refratária.^{52,53} Pacientes com AOS apresentam indícios de disfunção endotelial, independente de outros fatores como obesidade,⁵⁴ apresentam reduzidos níveis de óxido nítrico, um marcador de disfunção endotelial reconhecidamente associado à HAS. Existem evidências de melhora desses níveis após tratamento da AOS com CPAP.^{55,56}

3.7 MARCADOR INFLAMATÓRIO

3.7.1 PROTEÍNA C REATIVA

A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) é um marcador inflamatório, preditor independente de complicações ateroscleróticas. No entanto, persistem achados contraditórios sobre a associação entre níveis PCR us e apneia do sono.

Estudo transversal conduzido por Guilleminault et al.⁵⁷ com a finalidade de avaliar níveis séricos de PCR, após realização de polissonografia, encontrou que seus níveis correlacionaram significativamente com IMC, pressões esofágicas, relação cintura-quadril, circunferência do pescoço e pressão arterial. IMC associou-se significativamente com níveis mais elevados de PCR, concluíram que a obesidade constitui o principal fator de risco para elevação dos níveis séricos de PCR tanto nos pacientes com transtorno respiratório do sono como na população geral.

Pesquisadores chineses⁵⁸ avaliaram 111 homens saudáveis de meia idade através de polissonografia e exame para gordura visceral. A PCR correlacionou-se positivamente com IAH, tempo de duração da saturação de oxigênio menor do que 90% e índice de despertares e negativamente com saturação mínima de oxigênio. No modelo de regressão, preditores significantes de PCR foram IAH, circunferência da cintura e triglicérides. Além disso, PCR foi mais elevada nos sujeitos com grau moderado a grave de apneia do sono, independente de obesidade visceral.

Recentemente, Firat et al.⁵⁹ nas análises de regressão múltipla, diferente do estudo anterior de Guilleminault et al.⁵⁷ encontraram níveis elevados de PCR us foram associados com IAH (P= 0,033), independente da obesidade, concluíram que a gravidade da AOS constitui condição responsável pela elevação de PCR-us.

Lee et al,⁶⁰ avaliou os fatores clínicos preditivos de altas concentrações de PCR us (≥ 3 mg/L) em 65 homens adultos com AOS não tratada e ausência de história de doença cardiovascular. Os níveis elevados de PCR us, mais prevalente no grupo com AOS grave. Essa elevação correlacionou-se com IMC, IAH, tamanho das tonsilas e a escala de sonolência de Epworth, mesmo após ajustar para fatores de risco tradicionais para DAC. Os pesquisadores ressaltaram que, após realização de regressão linear múltipla, o IAH por si só, poderia prever a elevação de PCR-us (P < 0, 001).

O estudo de Schiza et al.⁶¹ acompanharam durante um ano, 528 pacientes com AOS na forma moderada e grave, recém diagnosticada, em tratamento com CPAP. Redução significativa de níveis de PCR foi observada após o terceiro mês com estabilização dos valores após utilização do CPAP ($P < 0,001$) principalmente, no grupo com boa adesão ao tratamento. Os autores enfatizaram o período mínimo de seis meses de utilização de CPAP para melhor sucesso da terapia em relação à morbimortalidade cardiovascular. Vários estudos encontraram esta melhora dos níveis de PCR.^{62,63}

A Proteína C reativa é um marcador inflamatório não específico, importante fator de risco para aterosclerose e doença coronária, diretamente induz a produção de moléculas de adesão endotelial e citosinas.^{10, 64,65}

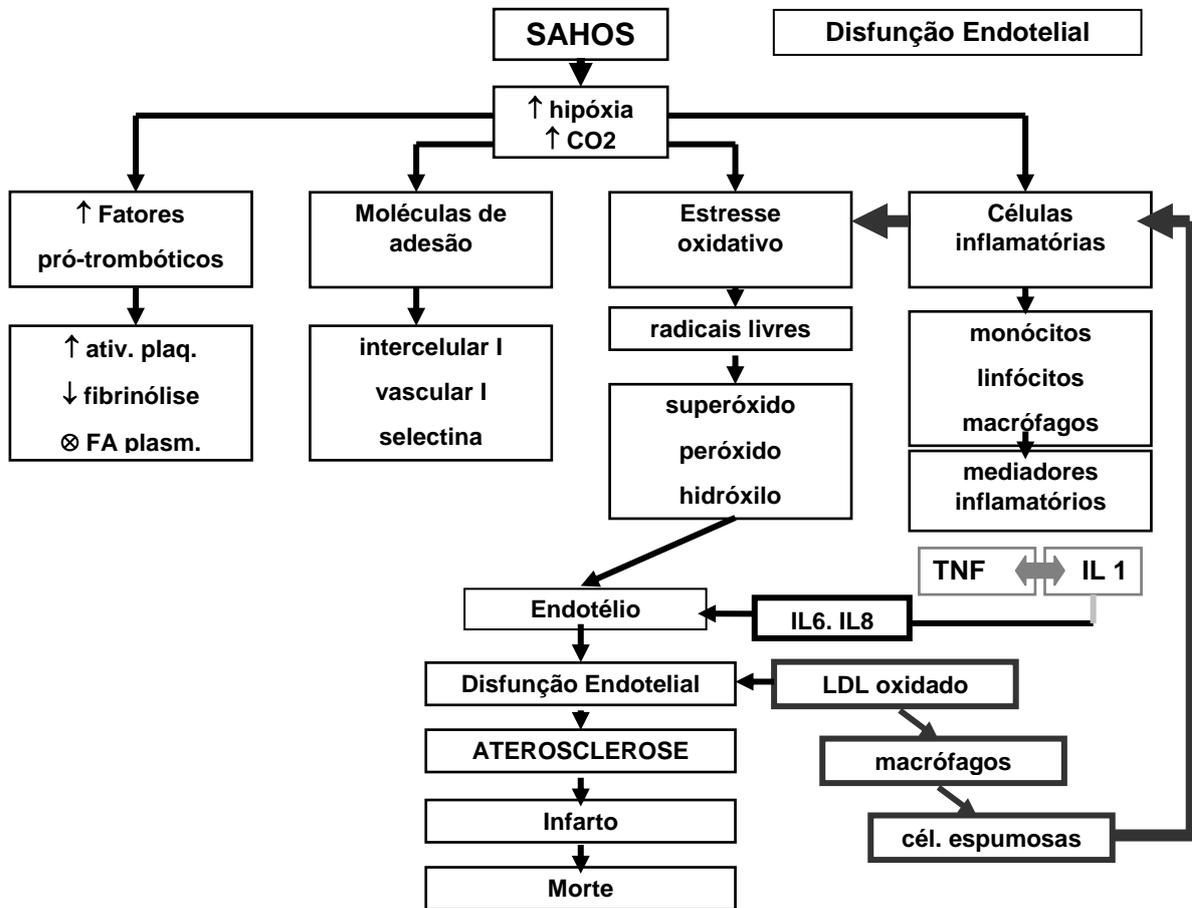
Um estudo feito por Takuya et al.⁶⁴ em 30 pacientes com AOS e 14 controles obesos diagnosticados depois de fazer polissonografia, encontraram que os níveis de PCR e IL6 estavam aumentados. Concluíram que níveis de PCR e a produção espontânea de IL6 por monócitos estão elevados em pacientes com AOS e diminuem com tratamento com CPAP. Tratamento diminui o risco da morbidade e mortalidade por AOS. Uso de estatinas diminui os níveis de PCR-us e LDL sendo isto um dos principais mecanismos antiinflamatórios.⁶⁵

3.8 CONSEQUÊNCIAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares e cerebrovasculares são as mais comuns na sociedade, muito relacionadas com mortalidade. Vários estudos têm demonstrado que AOS poderia ser um dos mais importantes fatores de risco para distúrbios cardiovasculares,³⁰ incluindo HAS, doença cardíaca isquêmica (doença nas artérias coronárias), arritmias, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. AOS e sua respectiva hipóxia está associada com outros fatores de risco,⁶⁶ todos os quais são

aceleradores da aterosclerose. HAS e inflamação são dois fatores que estão independentemente relacionados com AOS e diretamente relacionados com eventos cardiovasculares. AOS poderia ser considerada uma doença importante porque além de afetar o sistema respiratório, afeta também o sistema cardiovascular e cerebral acelerando a aterogênese através do estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial.⁶⁷

Mecanismos patogênicos de AOS e consequências cardiovasculares



3.9 MORTALIDADE DA AOS

Existe suspeita que a mortalidade constitua desfecho primordial da apneia do sono. A primeira descrição dessa associação ocorreu em 1988, quando He e colaboradores acompanharam por oito anos, 385 homens e observaram maior mortalidade no grupo com índice de apneia (IAH) > 20 eventos por hora do que no grupo com IAH < 20.⁶⁸ No mesmo ano, Partinen et al. confirmaram esse achado com grupo de 198 pacientes com AOS.⁶⁹ AOS é um fator de risco independente para doença cardiovascular e mortalidade.²

As duas principais consequências de AOS: sonolência diurna e sequelas cardiovasculares são responsáveis por um incremento da morbidade e mortalidade associada com esta doença. Existe um incremento de acidentes de trânsito em pacientes com AOS não tratados. As consequências cardiovasculares ainda estão em debate (HAS, infarto de miocárdio, acidente cerebrovascular, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, hipertensão pulmonar).⁷⁰

Da mesma forma, existe maior probabilidade de ocorrência de eventos cardíacos⁷¹ agudos durante a noite em pacientes com distúrbios respiratórios do sono, onde aumenta a atividade simpática. Gami et al.⁷² observaram durante a madrugada, morte súbita de origem cardíaca em 46% dos indivíduos com apneia do sono, em comparação com 21% dos controles. Também verificaram correlação positiva entre a gravidade da síndrome e maior risco de morte súbita no intervalo da meia-noite às seis da manhã (RR 2,57; IC 95%, 1,87 - 3,52).

Em Wisconsin Cohort Study,⁷³ estudo prospectivo de base populacional, com seguimento de 18 anos e 1.522 participantes, demonstrou maior incidência de mortalidade cardiovascular e por todas as causas nas formas moderada à grave de

apneia do sono não tratada, mesmo após ajustar para tradicionais fatores de confusão. Punjabi et al.⁷⁴ publicaram resultados do seguimento médio de oito anos de 6.441 participantes do Sleep Heart Health Study. Os investigadores encontraram que a apneia do sono estava associada com todas as causas de mortalidade, além de mortalidade cardiovascular, principalmente por DAC. Essa associação também persistiu mesmo após controlar para potenciais fatores de risco, como idade, gênero, obesidade, raça, tabagismo, e condições médicas prevalentes. Os resultados demonstraram que homens com transtorno respiratório do sono (TRS) na forma grave têm o dobro do risco de mortalidade do que homens, da mesma faixa etária, sem TRS.

Um estudo de 10 anos de seguimento,⁷⁵ em homens com AOS grave não tratada, demonstrou elevada incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.

AOS foi também associada com mortalidade por doença coronária e é condição predisponente para o desenvolvimento da doença. É um risco para DAC e para re-estenose⁷⁶ posterior a intervenção percutânea. A mortalidade é independente do sexo, idade, IMC e está relacionada com a gravidade da apneia.

O tratamento com CPAP é uma importante estratégia terapêutica ao reduzir os mecanismos relacionados com o desenvolvimento da aterosclerose, com diminuição dos níveis de TNF- α , PCR, IL6, IL8 e diminui o incremento da camada íntima-média, na HAS, estresse oxidativo e melhora os sintomas relacionados com arritmias e insuficiência cardíaca.¹⁰

3.10 DIAGNOSTICO

3.10.1 GRAVIDADE DA AOS CLASSIFICADA POR POLISSONOGRAFIA

A polissonografia (PSG) constitui padrão áureo para diagnóstico de transtornos do sono. No entanto, este exame é complexo, exige local adequado, atendimento técnico permanente, consome tempo e tem alto custo. Além disso, é possível que alguns pacientes tenham sono pior no laboratório do que em casa, com o índice de apneia-hipopneia (IAH) na PSG subestimando a gravidade da AOS, ou o paciente pode permanecer mais tempo na posição supina no laboratório, com a PSG superestimando a gravidade da doença.

A PSG é disponível apenas na minoria dos centros. Desse modo, outros métodos diagnósticos, como a polissonografia portátil tem sido propostos como método alternativo, para facilitar e tornar o diagnóstico da AOS mais precoce.

O termo polissonografia portátil engloba grande variedade de dispositivos, diferindo basicamente em relação ao número de variáveis registradas, desde um único canal como oximetria de pulso até monitorização completa. Em 1994, os registros do sono foram categorizados em quatro tipos.^{77,78}

Tipo 1: Polissonografia padrão acompanhada por técnico.

- **Tipo 2:** Polissonografia portátil completa (mínimo de sete canais, incluindo eletroencefalograma, eletrocardiograma(ECG) ou frequência cardíaca(FC), eletromiograma, eletrooculograma, fluxo aéreo, esforço respiratório e saturação de oxigênio).
- **Tipo 3:** Monitorização de apneia do sono portátil modificada (mínimo de quatro canais monitorados, incluindo ventilação ou fluxo aéreo – no mínimo dois canais

de movimento respiratório ou movimento e fluxo aéreo - FC ou ECG e saturação de oxigênio).

- **Tipo 4:** Gravação contínua de um ou dois bioparâmetros (saturação de oxigênio ou fluxo aéreo)

A utilização de monitores de polissonografia portátil facilitaria e tornaria mais precoce à identificação de pacientes com AOS. O estudo de Tonelli e colaboradores,⁷⁹ realizado para avaliar a acurácia da polissonografia portátil - monitor de variáveis ventilatórias (MVV), Somnocheck, para diagnóstico de AOS comparado com a PSG padrão. Os resultados demonstraram sensibilidade de 96,1% e especificidade de 64,7% para detectar IAH ≥ 5 eventos por hora; de 80% e 92% respectivamente cineangiocoronariografia. A estenose coronariana é significativa quando a redução da luz coronariana é maior ou igual a 50%.⁸⁰ A avaliação da extensão e gravidade da aterosclerose coronariana pode ser aferida de forma quantitativa pelo **ESCORE DE GENSINI**: Gensini, em 1983,⁸¹ foi o pioneiro na criação do escore de Gensini, para mensuração da gravidade da doença cardíaca coronária. Redução do diâmetro luminal é considerada em valores de 25%, 50%, 75%, 90%, 99% e oclusão total são valorado por Escore de Gensini em 1, 2, 4, 8, 16 e 32 respectivamente. Cada segmento vascular principal é multiplicado de acordo á gravidade da estenose e à importância a da área miocárdica perfundida por esse vaso: Artéria coronária principal esquerda x 5; ramo proximal da artéria descendente anterior esquerda (ADAE) x 2,5; ramo proximal da artéria circunflexa (Cx) x 2,5; segmento médio ADAE x 1,5; artéria coronária direita, segmento distal da ADAE, artéria pósterolateral, marginal para detectar as formas graves(IAH ≥ 30).

3.10.2 GRAVIDADE DE DAC POR ESCORE DE GENSINI

O padrão áureo para diagnóstico de DAC é a obtusa x 1; e outras x 0.5. Na literatura, encontram-se poucos estudos sobre a utilização do escore de Gensini em pacientes com AOS.

Hayashi et al,² objetivaram examinar a relação entre desaturação noturna de oxigênio decorrente dos transtornos respiratórios do sono (TRS), considerada como queda de mais de 3% eventos por hora e mensurada através de oxímetro de pulso, não utilizaram polissonografia para o diagnóstico de AOS. O Escore de Gensini foi utilizado para determinar a gravidade da aterosclerose coronária, em 59 pacientes com DAC e foi significativamente maior nos grupo com maior severidade de desaturação do que nos normais (R= 0,45; P= 0,01). O índice de desaturação noturna de oxigênio (IDO) explicou 13,4% da variação e concluíram que a desaturação decorrente dos transtornos respiratórios do sono (TRS) constituem importante contribuinte para aterosclerose coronária em pacientes com doença cardiovascular.

Atualmente está aumentando gradualmente a utilização de um recente escore: escore SINTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery). O ensaio clínico SINTAX⁸² comparou a cirurgia de revascularização e terapia de revascularização percutânea com endoprótese coronária recoberta em pacientes com lesões de três vasos e de tronco da artéria coronária esquerda. Demonstrou que este escore tem a capacidade de predizer desfechos nestes pacientes submetidos a este tipo de revascularização percutânea, tendo em consideração, os componentes anatômicos da circulação coronária como as bifurcações, vasos de pequeno calibre e oclusões totais.⁸³

No escore SINTAX são avaliados cada lesão coronariana com obstrução luminal maior ou igual a 50% em vasos com diâmetro maior ou igual a 1,5 mm e baseia se na

morfologia e localização da DAC ^{84,85} e gradua as lesões de acordo à localização, complexidade, importância funcional gerando escore com valores numéricos.

3.11 ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO

A pesquisa foi aprovada no comitê de ética da nossa instituição, (CEP-HCPA 06-656) e realizada segundo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo).

4. JUSTIFICATIVA

Estudos prévios têm demonstrado associação entre a gravidade da AOS e doença aterosclerótica coronariana ou a relacionam como fator de risco independente para aterosclerose quando excluíram variáveis confundidoras. O presente estudo pretende identificar a associação existente entre a gravidade das duas doenças em pacientes com vários fatores de risco, utilizando Escore de Gensini para determinar a gravidade de DAC e polissonografia para AOS.

5. OBJETIVOS

PRINCIPAL:

Avaliar a associação entre a gravidade da AOS com a gravidade da doença aterosclerótica coronariana em pacientes com fatores de risco.

ESPECIFICOS:

1. Verificar se existe associação entre o índice de apneias e hipopneias na polissonografia com o grau de estreitamento endoluminal obtido pela angiografia coronariana quantitativa.
2. Verificar se existe associação entre o índice de apneias e hipopneias na polissonografia com extensão da doença aterosclerótica coronariana, ou seja, número de vasos acometidos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders. 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of sleep medicine, 2005.
- ² Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest*. 2003;124(3):936-41.
- ³ Martinez D, Klein C, Rahmeier L, Cassol CM, da Silva RP, Fiori CZ, Gonçalves SC, Bos AJG. Sleep apnea is a stronger predictor for coronary heart disease than traditional risk factors. *Sleep Breath*. 2011. (submitted to publication).
- ⁴ Martinez D, Silva RP, Klein C, Fiori CZ, Massierer D, Cassol CM, Bos AJG, Gus M. High risk for sleep apnea in the Berlin questionnaire and coronary artery disease. *Sleep Breath* 2011(submitted to publication).
- ⁵ Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.
- ⁶ Martins AB, Tufik S, Guimarães PTMSM. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):93-100.
- ⁷ McNicholas WT, Krieger J, et al. Public health and medicolegal implications of sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2002;20:1594-1609.

- ⁸ Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(10):1150-5.
- ⁹ American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research the report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22:667-689.
- ¹⁰ Alessandra Quercioli & François Mach & Fabrizio Montecucco. Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Sleep Breath.* 2010;14:261–269.
- ¹¹ Friedman O, Logan AG. The price of obstructive sleep apnea-hypopnea: Hypertension and other ill effects. *Am J Hypertension.* 2009;22(5):474-483.
- ¹² Friedman O, Logan AG. Nocturnal blood pressure profiles among normotensive, controlled hypertensive and refractory hypertensive subjects. *Can J Cardiol.* 2009;25(9):e312-6.
- ¹³ Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Martínez-Null C, Barbé-Illa F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. *Sleep Med Rev.* 2009 Oct;13(5):323-31.
- ¹⁴ Yuichiro J, Suzuki, Vivek J, Ah-Mee Park and Regina. Oxidative stress and oxidant signaling in obstruct and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med.* 2006;40(10):1683-92.
- ¹⁵ Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulianis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath.* 2003;7(3):105-10.
- ¹⁶ LeeW, Nagubadi W, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective. *Expert Rev Respir Med.* 2008;2(3):349-64.
- ¹⁷ Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6.
- ¹⁸ Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, Kikinis R, White DP. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med.* 2006;119(1):72.e9-14.
- ¹⁹ Martinez D. Effects of aging on peripheral chemoreceptor CO₂ response during sleep and wakefulness in healthy men. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;162(2):138-43.

- ²⁰ Lima JA, Desai MY, Steen H, Warren WP, Gautam S, Lai S. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. Circulation. 2004;110(16):2336-41.
- ²¹ Khurana R, Simons M, Martin JF, Zachary IC. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal. Circulation. 2005;112(12):1813-24.
- ²² Wasserman EJ, Shipley NM. Atherothrombosis in acute coronary syndromes: mechanisms, markers, and mediators of vulnerability. Mt Sinai J Med. 2006;73(1):431-9.
- ²³ Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation. 2005;111(25):3481-8.
- ²⁴ Peter JH, Koehler U, Grote L, Podszus T. Manifestations and consequences of obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 1995;8(9):1572-83.
- ²⁵ Chan HS, Chiu HF, Tse LK, Woo KS. Obstructive sleep apnea presenting with nocturnal angina, heart failure, and near-miss sudden death. Chest. 1991;99(4):1023-5.
- ²⁶ Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Kara T, Olson EJ, Somers VK. Serum amyloid in obstructive sleep apnea. Circulation. 2003;108(12):1451-4.
- ²⁷ Von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. Chest. 2003;124(5):1956-67.
- ²⁸ Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2007;3(4):409-15.
- ²⁹ Suzuki T; Nakano H; Maekawa J, et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. Sleep. 2004;27(1):129-33
- ³⁰ Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(1):19-25.
- ³¹ Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. The Sleep Heart Health Study. Circulation. 2010;4:352-60.
- ³² Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Löth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. Eur Respir J. 1999;14(1):179-84.

- ³³ Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, and Carlson J. Increased Incidence of Cardiovascular Disease in Middle-aged Men with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:159–165.
- ³⁴ Peker Y, Carlson J follow, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term -up. *Eur Respir J.* 2006;28(3):596-602.
- ³⁵ Atkeson A, Jelic S, Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vascular Health and Risk Management.* 2008;4(6):1327-1335.
- ³⁶ Jelic S, Lederer DJ, Adams T, e cols. Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5:909-920.
- ³⁷ EI Solh AA, Akinnusi E, Baddoura FH and Mankowski CR. Endothelial Cell apoptosis in obstructive sleep apnea. A link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1186-1191.
- ³⁸ Duchna H, Stoohs R, Guilleminault C, Anspach MC, e cols. Vascular endothelial dysfunction in patients with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Wien Med Wochenschr.* 2006;156(21-22):596-604.
- ³⁹ Lima AM, Franco CM, Castro CM, Bezerra Ade A, Ataíde L Jr, Halpern. Obstructive sleep apnea contribution to oxidative stress in obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52 (4):668-76.
- ⁴⁰ Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, Lam WK. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2166-71.
- ⁴¹ Klein C, Martinez D, Hackenhaar FS, Medeiros TM, Marcolin ML, Silveira FS, Wainstein MV, Gonçalves SC, Benfato MS. Carbonyl groups: Bridging the gap between sleep disordered breathing and coronary artery disease. *Free Radic Res.* 2010;44(8):907-12.
- ⁴² Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1051:340-50.
- ⁴³ Ursavas A, Karadag M, Rodoplu E, Yilmaztepe A, Bárbaros H, Oktay R. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2007;74:525-532.
- ⁴⁴ Vogel RA. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. *Clin Cardiol.* 1997;20(5):426-432.

- ⁴⁵ Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med.* 1984;76(2A):4-12.
- ⁴⁶ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
- ⁴⁷ Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, Silva EOA, Moreira LB, Fuchs SC, Fuchs FD. Risk for obstructive sleep by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: A case-control study. *Am J Hipertens.* 2008;(21)832-35.
- ⁴⁸ Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, Wilson PW. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA.* 2003; 290(7):891-7.
- ⁴⁹ McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care.* 2005; 28(2):385-90.
- ⁵⁰ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
- ⁵¹ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – Complete Version. *Hypertension.* 2003; 42(6):1206-52.
- ⁵² Drager L. Obstructive sleep apnea, hypertension and inflammation. *Rev Bras Hipertens.* 2006; 13(2): 144-5.
- ⁵³ Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Fuchs SC, de Oliveira AC, Fuchs FD. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest.* 2007;132(6):1858-62.

- ⁵⁴ Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102 (21):2607-10.
- ⁵⁵ Ip MS, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):348-53.
- ⁵⁶ Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*. 2003;42(6):1067-74.
- ⁵⁷ Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27(8):1507-11.
- ⁵⁸ Lui MM, Lam JC, Mak HK, Xu A, Ooi C, Lam DC, Mak JC, Khong PL, Ip MS. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest*. 2009;135(4):950-6.
- ⁵⁹ Firat Guven S, Turkkani MH, Ciftci B, Ulukavak Ciftci T, Erdogan Y. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2011 Feb 18.(Submitted to publication).
- ⁶⁰ Lee LA, Chen NH, Huang CG, Lin SW, Fang TJ, Li HY. Patients with severe obstructive sleep apnea syndrome and elevated high-sensitivity C-reactive protein need priority treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143(1):72-7.
- ⁶¹ Schiza SE, Mermigkis C, Panagiotis P, Bouloukaki I, Kallergis E, Tzanakis N, Tzortzaki E, Vlachaki E, Siafakas NM. C-reactive protein evolution in obstructive sleep apnoea patients under CPAP therapy. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(11):968-75.
- ⁶² Peker Y, Glantz H, Thunstrom E, kallryd A, Herlitz J, Ejdeback J. Rationale and design of the Randomized Intervention with CPAP in coronary artery disease and sleep apnoea (RICCADSA) trial. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43(1):24-31.
- ⁶³ Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, Fiteli C, Kataropoulou M, Froudarakis M, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2007;132(3):843-851
- ⁶⁴ Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107(8):1129-34.

- ⁶⁵ Ridder P, Silvertown J. Inflammation, C-Reactive Protein and atherothrombosis. *Journal of Periodontology Online*. 2008;79(8s):1544-51.
- ⁶⁶ Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):235-40.
- ⁶⁷ Budhiraja R, Budhiraja P, Quan SF. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders. *Respir Care*. 2010; 55(10):1322-32.
- ⁶⁸ He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*. 1988;94(1):9-14.
- ⁶⁹ Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest*. 1988;94(6):1200-4.
- ⁷⁰ Marin JM, Carrizo SJ. Mortality in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin*. 2007;593-601.
- ⁷¹ Selim B, Won C, Yaggi HK, Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin Chest Med*. 2010;31:203-220.
- ⁷² Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1206-14.
- ⁷³ Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
- ⁷⁴ Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000132.
- ⁷⁵ Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9664):1046-53.
- ⁷⁶ Steiner S, Schueller PO, Hennersdorf MG, Behrendt D, Strauer BE. Impact of obstructive sleep apnea on the occurrence of restenosis after elective percutaneous coronary intervention in ischemic heart disease. *Respir Res*. 2008;9:50.
- ⁷⁷ Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1994;17(4):372-7.

- ⁷⁸ Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Murray CF, Iber C, McCall V, Nino-Murcia G, Pressman M, Sanders M, et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice. *Sleep*. 1994;17(4):378-92
- ⁷⁹ Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, Gus M, Abreu-Silva EO, Moreira LB, Fuchs FD. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-6.
- ⁸⁰ Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1310-4.
- ⁸¹ Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):606.
- ⁸² Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K, et al. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2007;99:1072-1081.
- ⁸³ Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SINTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J*. 2006;151:1194-1204.
- ⁸⁴ Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360 (10):961-972.
- ⁸⁵ Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SINTAX score in the SINTAX study. *Euro Intervention*. 2009;5(1):50-6.

7. ANEXOS

7.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa GPPG 06-656: “Associação entre a extensão da doença aterosclerótica coronariana e apneias do sono”.

INFORMAÇÃO: O estudo “Associação entre a extensão da doença aterosclerótica coronariana e apneias do sono” tem como objetivo analisar a influência de distúrbios respiratórios do sono sobre as coronárias. Os transtornos respiratórios do sono mais comuns são o ronco e as paradas respiratórias – ou apneias – durante o sono. Eles fazem o coração acelerar e a pressão subir. Isso pode causar problemas nas coronárias. Nosso projeto pretende medir a relação das apneias do sono com o exame de coronárias que o(a) senhor(a) irá realizar. Serão utilizados os dados obtidos no cateterismo com cineangiocoronariografia que o (a) senhor(a) fará a pedido do seu clínico. Se o(a) senhor(a) for voluntário(a), se acrescentará o exame de polissonografia portátil, exame esse que não é realizado rotineiramente na avaliação cardiológica e que consiste em usar durante a noite um pequeno aparelho que registra a respiração durante o sono e que permite verificar se ocorre roncar e paradas respiratórias.

RISCOS E DESCONFORTOS: A polissonografia portátil não acarreta riscos adicionais na avaliação e no tratamento habitual dos distúrbios do coração. Existirá apenas pequeno desconforto na noite do exame do sono, relacionado ao uso de uma cânula em frente ao nariz e um oxímetro no dedo ambos sem causar dor. Se as sondas saírem do lugar, o aparelho tocará um alarme que irá acordá-lo(a) para que coloque de volta os sensores. A qualquer momento o voluntário poderá encerrar o teste retirando o aparelho e devolvendo-o ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

BENEFÍCIOS: Conhecer melhor as possíveis relações entre os transtornos do sono e a doenças do coração resultará em melhores critérios para o diagnóstico médico. A doença das coronárias é comum. Com a sua colaboração, não só os cardíacos a serem examinados no futuro, mas também os voluntários que participarem do estudo e seus familiares poderão ser beneficiados com as descobertas. Se o voluntário tiver apneias, se beneficiará por conhecer os resultados e por poder levar o laudo da polissonografia portátil ao seu médico.

CONFIDENCIALIDADE: Os pesquisadores comprometem-se a zelar pelo sigilo e anonimato das informações contidas em prontuários e bancos de dados pesquisados e também a zelar pela fidedignidade dos resultados obtidos das análises.

CONTATO: Quaisquer dúvidas ou descontentamentos com relação à participação no estudo podem ser resolvidos diretamente com Dr. Denis Martinez pelo telefone nº 8402-7273.

VOLUNTARIEDADE E POSSIBILIDADE DE ABANDONO: A participação no estudo ocorre de forma voluntária. Não existe qualquer imposição para que o(a) senhor(a) seja incluído. Mesmo quem não desejar participar do estudo terá assegurado o mesmo atendimento, sem quaisquer restrições. Além disso, todo o participante pode em qualquer fase da pesquisa abandonar o estudo e vetar a utilização de seus dados.

CUSTOS ADICIONAIS: A participação no estudo não acarretará ônus adicionais ao voluntário ou ao seu plano de saúde.

NOVAS INFORMAÇÕES: Fica assegurado aos participantes o fornecimento das novas informações geradas ao longo do estudo.

ACEITAÇÃO: () **CONCORDO** em participar do estudo “Associação entre a extensão da doença aterosclerótica coronariana e apneias do sono” e declaro que recebi uma via do presente termo.

Nome: _____

Data: / /

Assinatura: _____

Dr. Jorge Pinto Ribeiro - Pesquisadores responsáveis

Dr. Denis Martinez

7.2 FICHA DE REGISTRO E SEGUIMENTO CLÍNICO

Nome: _____ Registro: _____

Sexo: (M) (F) Raça: (B) (N) (Mulato) (Oriental) (Índio) Idade: _____ anos D. N.:
 ___/___/___

Endereço: _____
 _____ Cidade: _____ CEP: _____

Fone1: _____ () Fone2: _____ () Fone3: _____ ()

Contato/Recados/Trabalho/Obs.: _____

Checklist:

- () Convidado por: _____
- () TCLE assinado
- () Questionários Sono
- () Exames laboratoriais
- () Amostra sangue congelada
- () Agend. PSG-P: ___/___/___ Realizada ()
- () Contato 30 d: ___/___/___ Realizado ()
- () Contato 6 m: ___/___/___ Realizado ()
- () Contato 12 m: ___/___/___ Realizado ()

Critérios de inclusão (precisa ter todos):

- () Encaminhado para CAT eletivo por angina
- () Idade entre 35 – 70 anos
- () Mora perto/aceita retornar 2-3x
- () Não está em tratamento Apnéia do Sono
- () Concorda em participar/assina o TC

Critérios de exclusão (não pode ter nenhum):

- () Infarto agudo do miocárdio (confirmado)
- () Doença com expectativa de vida < 1 ano
- () Doença respiratória em tratamento (O₂, broncodilat.)
- () Instabilidade clínica (doença em fase aguda)
- () Doença valvar
- () Obesidade mórbida (IMC>40kg/m²)
- () Intervenção nérvia (ICP ou CRM)

Peso: _____ kg
 Altura: _____ m
 Cintura: _____ cm
 Quadril: _____ cm

Coleta de sangue: (s) (n)

Características Demográficas / História clínica:

HAS (s) (n) (ns) Anos: _____

DM (s) (n) (ns) Anos: _____ Insulina: (s) (n) (nsa)

Hist. Fam. (s) (n) (ns)

Tabagismo atual (s) (n)

Tabagismo passado (s) (n) Ex-tab: () 1-6m () 6-12m () >12m

Tempo total de tabagismo (atual ou prévio) Anos: _____

Dislipidemia (s) (n) (ns)

IC NYHA () I () II () III () IV

Angina CCS () I () II () III () IV

Laboratório pré-CAT:

Ht: _____

Hb: _____

Leuc: _____

Neutr: _____

Pla: _____

VPM: _____

Creat: _____

Glicem: _____

HbA1C: _____

Col Tot: _____

Col HDL: _____

Triglic: _____

FE: _____

Fármacos:

- () Estatina: () sinva () prava () lova () atorva () rosuva () outra
- () IECA: () enala () capto () lisino () outro
- () ARA II: () losart () valsar () candes () outro
- () Betabloq: () propran () atenol () outro
- () Diurético: () HCTZ () clortalid () furosem () outro
- () Antag Ca: () nifedip () anlodip () verapam () diltiaz () outro
- () Antiulcer: () omepra () pantopra () outro
- () Nitrato () isossorbida () hidralazina/nitrato
- () AAS () Clopidogrel () Ticlopidina

Cateterismo Cardíaco (CAT) Data: ___/___/___

Indicação: () Sem documentação de isquemia () Cintilografia alterada () Teste Ergométrico alterado
() ECG de repouso alterado () ECO estresse alterado

Gensini: Resultado _____

PSG-P Data: ___/___/___ IAH: _____ Saturação mínima: _____ Saturação média: _____

Questionário de Berlim () Positivo () Negativo

1. Você ronca ou alguém disse que você ronca?

0. Não → PULE 5 1. Sim 2. Não sei → PULE 5

2. Qual é a altura do seu ronco? É mais alto que a fala (é possível ouvi-lo fora do quarto)?

0. Não 1. Sim 8. NSA 9. IGN

3. Com que frequência você ronca? Mais que 3 a 4 vezes por semana?

0. Não 1. Sim 8. NSA 9. IGN

4. Seu ronco incomoda outras pessoas?

0. Não 1. Sim 2. Não sei 8. NSA 9. IGN

5. Alguém disse que você pára de respirar enquanto dorme? Com que frequência você faz estas pausas? Mais que 3 a 4 vezes por semana?

0. Não 1. Sim 9. IGN

6. Você acorda cansado mais de 3 a 4 vezes por semana?

0. Não 1. Sim 9. IGN

7. Você se sente cansado quando está acordado mais de 3 a 4 vezes por semana?

0. Não 1. Sim 9. IGN

8. Alguma vez você dormiu enquanto dirigia?

0. Não 1. Sim 8. Não dirige 9. Não lembro

EPWORTH () positivo () negativo

Nas situações abaixo, qual a chance de você passar por um cochilo, mesmo breve, ou adormecer, não apenas se sentir cansada? (Isto se refere ao seu modo de vida usual em tempos recentes)

0-Nunca○ 1-Pequena○ 2-Média○ 3-Alta○

Sentado e lendo

0-Nunca <input type="radio"/> 1-Pequena <input type="radio"/> 2-Média <input type="radio"/> 3-Alta <input type="radio"/>	Assistindo TV
0-Nunca <input type="radio"/> 1-Pequena <input type="radio"/> 2-Média <input type="radio"/> 3-Alta <input type="radio"/>	Sentado inativo em lugar público como sala de espera, reunião, igreja, aula
0-Nunca <input type="radio"/> 1-Pequena <input type="radio"/> 2-Média <input type="radio"/> 3-Alta <input type="radio"/>	Como passageiro em carro, ônibus ou avião, por uma hora sem parar
0-Nunca <input type="radio"/> 1-Pequena <input type="radio"/> 2-Média <input type="radio"/> 3-Alta <input type="radio"/>	Naqueles dias em que você tem tempo de deitar para descansar à tarde
0-Nunca <input type="radio"/> 1-Pequena <input type="radio"/> 2-Média <input type="radio"/> 3-Alta <input type="radio"/>	Sentado e conversando com alguém
0-Nunca <input type="radio"/> 1-Pequena <input type="radio"/> 2-Média <input type="radio"/> 3-Alta <input type="radio"/>	Sentado, calmamente, após almoço sem álcool
0-Nunca <input type="radio"/> 1-Pequena <input type="radio"/> 2-Média <input type="radio"/> 3-Alta <input type="radio"/>	Em um carro, enquanto pára por alguns minutos no trânsito

8. ARTIGO EM PORTUGUÊS

ESCORE DE GENSINI DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA CORONARIANA NÃO ESTA CORRELACIONADO COM A GRAVIDADE DA APNEIA DO SONO

**Autores: Silveria de J. Rivera Pérez, Denis Martinez, Marco V. Wainstein,
Rodrigo V. Wainstein, Cristiane Cassol, Daniela Massierer, Jorge P. Ribeiro**

Universidade Federal do Rio grande do Sul, curso de pós-graduação em ciências da saúde: cardiologia e ciências cardiovasculares, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil.

E-mail:

Autor correspondente: silveriarivera@yahoo.es

RESUMO

Estudos prévios sugerem a associação entre a presença da doença arterial coronariana (DAC) e apneia obstrutiva do sono (AOS).

Objetivo: Avaliar a associação da gravidade da AOS com a gravidade da aterosclerose coronariana medida pelo escore de Gensini em pacientes que realizaram cateterismo cardíaco por suspeita de cardiopatia isquêmica com fatores de risco para DAC.

Métodos: Estudo observacional, tipo caso-controle. O diagnóstico de DAC foi estabelecido por cineangiocoronariografia, os critérios de gravidade pelo escore de Gensini e a extensão da DAC pelo número de vasos acometidos. DAC foi considerada em presença de obstrução coronariana $\geq 50\%$ (casos) e sem lesão significativa a obstrução $< 50\%$ (controles). Diagnóstico de AOS foi estabelecido por polissonografia portátil nível III (PP) e a gravidade da AOS foi determinada pelo índice de apneia-hipopneia (IAH). Estudos laboratoriais foram realizados para identificar outros fatores de risco para DAC: glicose em jejum, colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos e proteína C reativa ultra-sensível (PCR us).

Resultados: De 64 pacientes incluídos no estudo, 28 apresentaram DAC e 36 não apresentaram DAC. A mediana do IAH dos casos foi 13 (intervalo inter quartil [IIQ] 6-22) e dos controles foi de 13 (IIQ 2-25; $p=0,99$). Entre os casos, 86% tinham IAH ≥ 5 e entre os controles 81% ($p=0,74$; razão de chances =1,44 [intervalo de confiança 95%: 0,37- 5,5] $p=0,58$). Escore de Gensini no grupo com IAH <5 teve mediana de 15 [IIQ 4-65] e no grupo com IAH ≥ 5 foi de 29 (IIQ 11-47] ($p=0,5$). Não foi encontrada associação entre AOS e DAC ($rô = 0,04$, $p = 0,85$). Em análise multivariada, a gravidade de AOS não explica a gravidade de DAC.

Conclusões: Em pacientes com fatores de risco para DAC, encaminhados para cineangiocoronariografia, não se observou associação entre a gravidade e extensão da DAC e apneia do sono.

Palavras-chaves: apneia do sono, aterosclerose, doença cardiovascular, doença coronariana, escore de Gensini.

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por uma total ou parcial obstrução repetitiva da via aérea superior (VAS), associada com esforço inspiratório para vencer a obstrução; geralmente resultando em queda da saturação e microdespertares. Os sintomas principais são: roncos, sonolência diurna e apneia relatada por observador.¹ A falta de ventilação resulta em asfixia com desaturação da oxihemoglobina e aumento progressivo de gás carbônico no sangue arterial.

Eventos repetitivos de hipóxia-reoxigenação causam estresse oxidativo, ativam as células endoteliais e leucócitos, levando a incremento das moléculas de adesão e de espécies reativas de oxigênio, as quais, juntamente com enzimas líticas, determinam a lesão endotelial e aceleração dos processos aterogênicos.^{2,3} A hipóxia parece ser um fator preditor para o desenvolvimento de aterosclerose coronária.⁴ As espécies reativas de oxigênio,⁵ formadas no período de reoxigenação, levam a dano nas células endoteliais, ativação de leucócitos e plaquetas, aumento de moléculas de adesão, de citosinas pro-inflamatórias e disfunção endotelial por lesão. Por esses mecanismos, a AOS pode levar ao desenvolvimento de aterosclerose.⁶

Gottlieb et al. demonstraram associação entre AOS e incidência de DAC em 4,422 voluntários do Sleep Heart Health Study.⁷ Foi descrito uma razão de chance para DAC de 8.7 em pacientes com IAH >14. Esses pacientes foram selecionados de modo a evitar fatores de confusão introduzidos por outras doenças ou fatores de risco. Em estudo recente, conduzido em nossa instituição, observou-se que, quando são excluídos fatores de risco para DAC, como diabetes, tabagismo e obesidade mórbida, a associação da AOS com presença de DAC torna-se mais evidente.⁸ Existem poucos estudos que relacionam a gravidade da AOS e aterosclerose utilizando escores

angiográficos. Um deles avaliou a gravidade das apneias do sono por oxímetro do pulso e o índice de desaturação noturna de oxigênio/hora (ODI).⁹ Alguns estudos encontraram associação entre AOS e aterosclerose, mas não encontraram entre a gravidade de ambas as doenças. Portanto, não está claro se existe associação entre gravidade e extensão da DAC e a gravidade da AOS em pacientes com fatores de risco para DAC. O presente estudo foi conduzido para avaliar a associação entre gravidade e extensão da DAC com a gravidade da AOS em pacientes com fatores de risco para DAC.

MÉTODOS

Pacientes

Este é um estudo observacional do tipo caso-controle. A pesquisa foi realizada segundo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi executado na Unidade de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), entre maio 2009 e outubro 2010. Casos foram caracterizados de acordo com a gravidade da DAC, diagnosticados por angiografia coronária quantitativa, definidos por obstrução do lúmen arterial coronariano $\geq 50\%$. Controles foram definidos por obstrução do lúmen arterial coronariano $< 50\%$.

Os critérios de inclusão foram: idade de 35-70 anos, indicação médica para realização de cinecoronariografia ou investigação devido à dor torácica por suspeita de cardiopatia isquêmica (isquemia miocárdica, angina estável, síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST) e residir em Porto Alegre. Foram excluídos aqueles que: recusaram participar do estudo; declinaram em realizar polissonografia portátil (PP); falha na realização técnica da PP e/ou do cateterismo cardíaco; infarto

agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST; instabilidade clínica; insuficiência cardíaca FE< 50%; doença valvar; ou obesidade mórbida, definida com índice de massa corporal (IMC) maior que 40 kg/m².

Fatores de risco tradicionais, variáveis demográficas e história médica completa foram avaliados através de questionário padronizado aplicado em ambos os grupos. As variáveis antropométricas aferidas foram: peso, IMC, circunferências abdominal e cervical, obtidas no dia da realização do cateterismo cardíaco. As análises polissonográficas foram realizadas por todos os participantes do estudo. IAH foi mensurado através de PP nível III (SOMNOcheck V2.03, Weinmann, Hamburg, Germany) validado previamente em nosso laboratório.¹⁰

Dislipidemia foi diagnosticada quando níveis de colesterol > 200 mg/ dL ou uso de antilipemiantes. Hipertensão foi definida quando a pressão arterial sistólica era maior que 140 mmHg e a pressão arterial diastólica maior que 90 mmHg ou uso de medicações anti-hipertensivas. Diabetes mellitus foi identificada por diagnóstico médico ou uso de hipoglicemiantes. Presença de dislipidemia, hipertensão e história de diabetes mellitus foram todos auto-referidos pelos pacientes.

Análises Laboratoriais

Foram coletados 20 mL de sangue arterial femoral em jejum de pelo menos 8 horas, antes do exame cineangiográfico. O sangue foi colocado em 3 frascos contendo EDTA e citrato. Após, foram realizadas análises laboratoriais de colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos, proteína C reativa ultra-sensível (PCR us) e glicose.

Estudo polissonográfico

A análise polissonográfica foi “cega” para o resultado da cinecoronariografia. O exame foi realizado no prazo de até 10 dias após o procedimento. Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram PP nível III (SOMNOcheck V2.03, Weinmann, Hamburg, Germany) que inclui: medida de fluxo aéreo por cânula nasal ligada a transdutor de pressão, registro de ronco no sono, esforço inspiratório, oximetria do pulso, frequência cardíaca e registro do decúbito no sono. Apneias foram definidas como redução do fluxo aéreo de 10% ou menos do basal por ≥ 10 segundos. Hipopneias foram definidas como redução do fluxo aéreo $\geq 50\%$ associadas a despertar e queda da saturação de oxigênio (SaO_2) $\geq 3\%$. O índice de apneias e hipopneias (IAH) foi calculado dividindo o total de apneias e hipopneias por horas de tempo de registro sem artefatos. Quando IAH é < 5 eventos/h paciente é considerado sem AOS; e ≥ 5 é considerado com AOS. As variáveis polissonográficas analisadas foram: IAH (ev/h), SaO_2 média e mínima. Foram considerados para análise IAH < 5 ev/h e IAH ≥ 5 ev/h.

Angiografia Coronariana

A técnica de realização do cateterismo cardíaco esquerdo seguiu protocolo padronizado da Unidade de Hemodinâmica.^{11,12} A coronária esquerda foi estudada em pelo menos quatro projeções angiográficas ortogonais distintas, enquanto a coronária direita era avaliada em duas ou mais projeções. Após canulação seletiva das coronárias esquerda e direita, foi administrada nitroglicerina intracoronária, na dose de 200 mcg. Após o término do exame, as imagens digitais registradas foram arquivadas em CDs e submetidas à angiografia coronariana quantitativa off-line. Foi avaliado o número de vasos acometidos com estreitamentos $\geq 50\%$ e grau de severidade dos estreitamentos encontrados obtida como diâmetro luminal mínimo/diâmetro de referência. Para fins de análise categórica, eram considerados como livres de lesões obstrutivas significativas

aqueles pacientes que não apresentaram nenhum estreitamento coronariano $\geq 50\%$. O laudo foi emitido pelo médico da unidade sem conhecimento do resultado da PP.

Escore de Gensini

Gensini, em 1983,¹³ foi o pioneiro na criação de um escore para mensuração da gravidade da doença cardíaca coronária. Redução do diâmetro luminal é considerada em valores de 25%, 50%, 75%, 90%, 99% e oclusão total são valorizados por Escore de Gensini em 1, 2, 4, 8, 16 e 32 respectivamente. Cada segmento vascular principal é multiplicado de acordo à importância da área miocárdica funcional: Artéria coronária principal esquerda x 5; ramo proximal da artéria descendente anterior esquerda (ADAE) x 2,5; ramo proximal da artéria circunflexa (Cx) x 2,5; segmento médio ADAE x 1,5; artéria coronária direita, segmento distal da ADAE, artéria pósterolateral, marginal obtusa x 1; e outras x 0.5.

Análise Estatística

Esperando-se que aproximadamente 30% dos pacientes submetidos à cinecoronariografia apresentariam coronárias livres de obstruções focais significativas e de que o IAH fosse 30% maior nos pacientes com pelo menos uma estenose acima de 50% (angiograficamente significativa), estimou-se uma amostra mínima de 28 pacientes com artérias livres de lesões significativas e 28 pacientes com aterosclerose coronariana significativa.

Variáveis categóricas foram avaliadas por Qui-quadrado ou Teste de Fisher e apresentadas como número absoluto e porcentagem. Variáveis contínuas de distribuição normal comparadas pelo Teste T de Student e apresentadas como médias \pm desvio-padrão. Variáveis de distribuição não-paramétrica avaliadas pelo Teste de Mann-Whitney. A presença de IAH ≥ 5 ev/h foi comparada nos grupos com e sem doença

coronariana obstrutiva significativa. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a associação entre $IAH \geq 5$ ev/h com a gravidade média da estenose coronariana (percentagem de estreitamento determinado pelo Escore de Gensini) e com sua extensão (número de vasos acometidos). Análise de regressão logística foi realizada a fim de ajustar a correlação entre IAH e desfecho “presença ou ausência de obstrução coronariana” para gênero, idade e IMC. Análise de dados foi realizada utilizando-se o Software SPSS versão 18.0. O valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

A Figura 1 mostra o fluxo de pacientes incluídos no estudo. Foram realizados 821 cineangiogramas diagnósticos por suspeita de DAC no período de coleta. Destes exames diagnósticos, 737 apresentavam critério de exclusão. Portanto, 84 pacientes foram triados: 4 tiveram falha na realização técnica da PP, 1 apresentou acidente vascular encefálico antes da realização da PP e 15 desistiram. Os incluídos foram 64 indivíduos que realizaram polissonografia portátil sem problemas técnicos. Dos pacientes incluídos no estudo, 28 eram casos com DAC e 36 controles sem lesões hemodinamicamente significativas na angiografia. A maioria da amostra eram de mulheres. Na tabela 1 estão apresentadas as características antropométricas, polissonográficas, bioquímicas, uso de medicações e história de doenças pregressas dos grupos. Os grupos eram similares, tanto nas medidas antropométricas como no uso de medicação. Dentre os dados laboratoriais, apenas o colesterol HDL era mais baixo nos casos. A presença de angina foi maior no grupo controle. Numa análise secundária, observou-se que os pacientes do sexo masculino não foram significativamente diferentes

das mulheres na taxa de positividade para DAC, no IAH, nem na maioria das variáveis. Ocorreram taxas mais altas em mulheres do que em homens nas dosagens de: colesterol (186 vs 156 mg/dL; $p = 0,043$), HDL (48 vs 38 mg/dL; $p = 0,005$) e PCR us (4,3 vs 2,3 mg/L; $p = 0,028$). Os achados polissonográficos foram semelhantes entre casos e controles.

Na tabela 2, os grupos foram classificados em relação ao IAH ≥ 5 eventos/h. No grupo com IAH < 5 havia mais mulheres, mas assim, por idade, raça e IMC, a percentagem de sexo masculino não diferiu entre os grupos. No grupo com IAH ≥ 5 , o peso maior e a maior circunferência do pescoço não era estatisticamente significativa após controlar para maior presença de homens nesse grupo. Ambos os grupos utilizavam principalmente estatina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e ácido acetil salicílico. O maior uso de beta bloqueadores pelos indivíduos com IAH ≥ 5 teve significância marginal após correção para comparações múltiplas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto a colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos, PCR us, glicose, dislipidemia, diabetes, angina, tabagismo, hipertensão arterial, angina, Escore de Gensini e número de artérias com aterosclerose.

A Tabela 3 e figura 1, mostra os resultados da regressão logística para predizer DAC. No modelo 1 se fez a análise univariada. No modelo 2, a análise bivariada incluiu IAH e DAC com cada uma das variáveis do modelo 1. No modelo 3, incluiu-se os fatores de confusão, sexo, cintura, diabetes e colesterol HDL. No modelo 4, excluiu-se sexo. Em análise univariada, IAH ≥ 5 não explica DAC, havendo significância apenas para diabetes, queixa de angina e colesterol HDL. Em análise multivariada, diabetes é o fator de risco para DAC mais significativo, RC 23,9 ($p = 0,005$), independente do grau

de AOS, e persiste após de excluir o sexo na análise. A obesidade é variável confundidora para a relação AOS e DAC. Não houve diferença estatisticamente significativa das médias entre os casos e controles em relação ao peso e IMC.

Nos pacientes com DAC, não houve correlação entre escore de Gensini e IAH ($r = 0,11$, $p = 0,57$). Também não houve correlação entre escore de Gensini e IAH em pacientes com DAC e IAH < 5 ($r = 0,1$, $p = 0,9$) ou IAH ≥ 5 ($r = 0,04$, $p = 0,8$). A extensão da DAC, avaliada pelo número de vasos com estenose $> 50\%$, não correlacionou com IAH ($r = 0,038$; $p = 0,7$).

DISCUSSÃO

Estudos prévios têm encontrado associação entre aterosclerose coronária e AOS, quando variáveis confundidoras são controladas,^{8,14} ou independentemente da presença delas.^{9,15} No presente estudo, avaliamos um grupo de pacientes com diversos fatores de risco para DAC, encaminhados para cinecoronariografia diagnóstica. Ao contrário do que aconteceu em estudos prévios^{8, 9, 16,17} não foi encontrada associação entre a gravidade da DAC, avaliada pelo escore de Gensini, e a gravidade da AOS, avaliada por polissonografia portátil. Nossos achados são compatíveis com a hipótese de que AOS em DAC compartilham fatores de risco.

Nossos resultados contrastam com os achados do único estudo encontrado na literatura,⁹ o qual encontrou correlação entre o escore de Gensini e o índice de dessaturações noturna de oxigênio (ODI = eventos desaturação $>3\%$ /hora), método diagnóstico para AOS obtido apenas com oxímetro do pulso. Uma diferença importante é a gravidade dos casos de DAC. A média do escore de Gensini em nossa amostra com

IAH < 5 é 10 e na de Hayashi et al. a média é 21. No grupo com IAH>5, a nossa média é 14; nos grupos com ODI de 5 a 15, a média do escore de Gensini é 32 e no ODI > 15 é 37. Isso pode ser devido à população em nosso estudo ser limitada a casos que realizaram cateterismo para diagnóstico, resultando em elevada prevalência de pacientes sem DAC. ODI tem menor sensibilidade que o IAH para detectar casos leves de AOS. Assim, o grupo “normal” desse estudo poderia apresentar AOS leve, diferentemente de nosso grupo com IAH<5.

Nossos resultados também contrastam com os de Martinez et al.⁸ obtidos em nosso laboratório. Isso pode se dever, em primeiro lugar, às amostras diferentes, uma vez que esses autores incluíram maioria de homens, enquanto o presente estudo conta com apenas 42% de homens. Além disso, não foi avaliada a gravidade da DAC, mas sim a presença de lesões coronarianas de mais de 50%. Os dados de Martinez et al.⁸ foram obtidos em amostra selecionada, que excluiu diabéticos, idosos e fumantes. Na presente amostra, excluindo-se fumantes e idosos, as diferenças de IAH tornam-se mais evidentes, atingindo valores próximos da significância, apesar do menor número de casos.

Em análise univariada ou multivariada, IAH≥5 não explica DAC e diabete persiste como o fator de risco independente para DAC mais significante. O uso de medicações variadas e suas interações em grupo pequeno de pacientes não pode ser adequadamente controlado. Assim, não se pode dimensionar o efeito de combinações frequentes como diabetes com dislipidemia, com hipertensão, com AOS, com os diversos tratamentos e a contribuição dos fatores de confusão clássicos como sexo, idade e IMC.

É conhecido o papel da obesidade como fator de risco para AOS, podendo confundir a associação entre AOS e DAC. O IMC, porém, foi similar entre os casos e controles; foram excluídos pacientes com obesidade mórbida. AOS pode contribuir para depósitos de gordura visceral,^{16,17} existe evidência de relação entre aumento de PCR us e AOS,^{18,19} embora tais associações não tenham sido observadas no presente estudo. Não foi encontrada diferença em médias nos níveis de PCR us nos casos e controles dos grupos por IAH ou DAC. A relação entre PCR us e AOS é controversa.^{20,21} Alguns estudos têm encontrado aumento de PCR em correlação direta com obesidade ou aumento da primeira em pacientes com AOS, independente do IMC. Não houve diferença entre os grupos para o uso de estatinas, o que poderia contribuir para a diminuição dos níveis de PCR e os mecanismos inflamatórios responsáveis pela aterosclerose nestes pacientes.^{22,23}

AOS está relacionada com dislipidemia, particularmente com aumento de LDL^{24,25} Em nossos pacientes, os níveis de colesterol total estavam diminuídos, sem ser estatisticamente significativo, nos casos de DAC quando comparados com os controles, provavelmente porque a maioria deles usava estatinas. Os níveis de colesterol HDL foram menores nos casos de DAC, dado que se manteve depois da análise multivariada.

Fatores de risco como hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, dislipidemia estavam em sua maioria mais nos casos de DAC sem ser estatisticamente significativa, mas diabetes foi um importante fator de risco independente posterior a análise multivariada. Na análise multivariada, hipertensão apresentou uma razão de chances de 3,7, com significância limítrofe ($p=0,07$). Nossos resultados diferem com a literatura que relaciona a AOS com hipertensão arterial resistente.^{26,27,28}

Sabe-se que pacientes com AOS apresentam mais frequentemente sintomas de angina noturna.^{9,29,30,31} Em nossa amostra, a ocorrência de angina foi semelhante em pacientes com e sem AOS. Como angina era critério de inclusão, não se pode examinar adequadamente a relação das manifestações clínicas de aterosclerose e de AOS.

Nosso estudo apresenta várias limitações. O tamanho da amostra é relativamente pequeno, portanto não se pode excluir a possibilidade de erro tipo II. Entretanto, estudos observacionais prévios encontraram associações significativas entre AOS e DAC com tamanhos de amostras semelhantes.^{8,26} Embora tenhamos incluído pacientes com fatores de risco para DAC, apenas indivíduos encaminhados para cinecoronariografia com suspeita de isquemia miocárdica foram estudados, estabelecendo um evidente viés de seleção. Portanto, para estabelecer melhor a associação entre AOS e DAC são necessários estudos de base populacional utilizando outros métodos diagnósticos, como a avaliação do escore de cálcio de artérias coronárias ou marcadores inflamatórios e função endotelial.

Em conclusão, este estudo caso-controle não demonstrou associação entre a gravidade da AOS e a gravidade de aterosclerose em pacientes com múltiplos fatores de risco. Portanto, ao contrário do que acontece em populações selecionadas, AOS é muito prevalente em pacientes encaminhados para realização de cineangiocoronariografia com ou sem DAC. Nossos achados sugerem que fatores de risco em comum entre AOS e DAC explicam associações previamente descritas entre estas duas condições clínicas.

FINANCIAMENTO

Projeto financiado pelo Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clinica de Porto Alegre (FIPE-HCPA). S.R.P. recebeu bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

¹ Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.

² Yuichiro J, Suzuki, Vivek J, Ah-Mee Park and Regina. Oxidative stress and oxidant signaling in obstruct and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(10):1683-92.

³ Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulianis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2003;7(3):105-10.

⁴ Atkeson A, Jelic S, Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(6):1327-1335.

⁵ Klein C, Martinez D, Hackenhaar FS, Medeiros TM, Marcolin ML, Silveira FS, Wainstein MV, Gonçalves SC, Benfato MS. Carbonyl groups: Bridging the gap between sleep disordered breathing and coronary artery disease. *Free Radic Res*. 2010;44(8):907-12.

- ⁶ Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, Lam WK. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2166-71.
- ⁷ Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. The Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2010;4:352-60.
- ⁸ Martinez D, Pacheco SR, Klein C, Fiori CZ, Gonçalves SC, Bos AJG. Sleep apnea is a stronger predictor for coronary heart disease than traditional risk factors. *Sleep Breath*. 2011. (submitted to publication).
- ⁹ Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest*. 2003;124(3):936-41.
- ¹⁰ Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, Gus M, Abreu-Silva EO, Moreira LB, Fuchs FD. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-6.
- ¹¹ de Azevedo Lucio E, Gonçalves SC, Ribeiro JP, Nunes GL, de Oliveira JR, Araujo GN, Wainstein MV. Lack of association between plasma myeloperoxidase levels and angiographic severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Inflamm Res*. 2011;60(2):137-42.
- ¹² Wainstein RV, Wainstein MV, Ribeiro JP, Dornelles LV, Tozzati P, Ashton-Prolla P, Ewald IP, Vietta G, Polanczyk CA. Association between myeloperoxidase polymorphisms and its plasma levels with severity of coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2010 ;43(1-2):57-62.
- ¹³ Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):606.
- ¹⁴ Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, and Carlson J. Increased Incidence of Cardiovascular Disease in Middle-aged Men with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:159-165.
- ¹⁵ Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1150-5.

- ¹⁶ Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):677-82
- ¹⁷ Lui MM, Lam JC, Mak HK, Xu A, Ooi C, Lam DC, Mak JC, Khong PL, Ip MS. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest*. 2009;135(4):950-6.
- ¹⁸ Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27(8):1507-11.
- ¹⁹ Lear SA, Chen MM, Birmingham CL, Frohlich JJ. The relationship between simple anthropometric indices and C-reactive protein: ethnic and gender differences. *Metabolism*. 2003;52(12):1542-6.
- ²⁰ Meng S, Fang L, Wang CQ, Wang LS, Chen MT, Huang XH. Impact of obstructive sleep apnoea on clinical characteristics and outcomes in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention. *J Int Med Res*. 2009;37(5):1343-53.
- ²¹ Firat Guven S, Turkkani MH, Ciftci B, Ulukavak Ciftci T, Erdogan Y. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2011 Feb 18. (Submitted to publication).
- ²² Ridder P, Silvertown J. Inflammation, C-Reactive Protein and atherothrombosis. *Journal of Periodontology Online*. 2008;79(8s):1544-51.
- ²³ Lima JA, Desai MY, Steen H, Warren WP, Gautam S, Lai S. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. *Circulation*. 2004;110(16):2336-41.
- ²⁴ Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Fuchs SC, de Oliveira AC, Fuchs FD. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-62.
- ²⁵ Roche F, Sforza E, Pichot V, Maudoux D, Garcin A, Celle S, Picard-Kossovsky M, Gaspoz JM, Barthélémy JC; PROOF Study Group. Obstructive sleep apnoea/hypopnea influences high-density lipoprotein cholesterol in the elderly. *Sleep Med*. 2009;10(8):882-6.
- ²⁶ Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis,

evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.

²⁷ Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Martínez-Null C, Barbé-Illa F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. *Sleep Med Rev*. 2009;13(5):323-31.

²⁸ Friedman O, Logan AG. Nocturnal blood pressure profiles among normotensive, controlled hypertensive and refractory hypertensive subjects. *Can J Cardiol*. 2009;25(9):e312-6

²⁹ Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. The Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2010;4:352-60.

³⁰ Endeshaw YW, Bloom HL, Bliwise DL. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease in the Bay Area Sleep Cohort. *Sleep*. 2008 ;31(4):563-8.

³¹ Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.

8.1 FIGURAS E TABELAS EM PORTUGUÊS

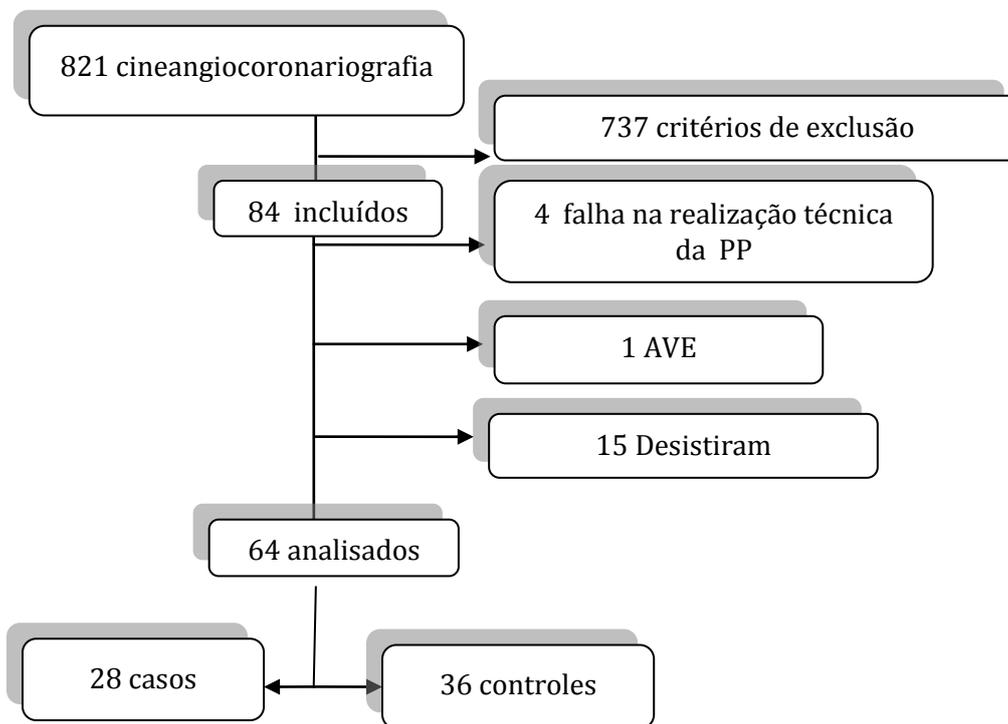


Figura 1. Diagrama de fluxo dos sujeitos participantes.

Tabela 1: Características da população em estudo nos casos e controles

	Controles n= 36	Casos n= 28	Total n= 64	P
Antropométricas				
Sexo masculino	33 (12)	54 (15)	42 (27)	0,17
Idade (anos)	57±7	56±7	56±7	0,98
Raça branca	75 (27)	79(22)	77 (49)	0,97
Peso (kg)	78±16	75±16	77±16	0,47
Circunferência pescoço (cm)	38±3	40±3	39±3	0,22
Circunferência cintura (cm)	100±16	95±1	98±15	0,14
IMC (kg/m ²)	29±6	27±4	28±5	0,17
Polissonografia portátil				
Índice de apneia-hipopneia (ev/h)	13 [6-22]	13[6-25]	12,5[6-22]	0,99**
Índice de apneia-hipopneia ≥5 (ev/h)	81 (29)	86 (24)	83 (53)	0,74
Saturação média	94,7±2	95±2	95±2	0,22
Saturação mínima	82±8	83±7	82±7	0,66
Medicações				
Estatina	72 (26)	75 (21)	73 (47)	1,0
Anti-hipertensivos	86 (31)	93 (26)	89 (57)	0,45
Antiagregantes	86 (31)	93 (26)	89 (57)	0,45
Bioquímica e doenças progressas				
Colesterol total (mg/dL)	179±43	168±54	174±48	0,46
Colesterol HDL (mg/dL)	48±16	39±8	44±14	0,02
Triglicerídeos (mg/dL)	112±56	139±60	125±59	0,12
Proteína C reativa us (mg/L)	2,9 [1,1-6,3]	2,5[1,8-3,9]	2,5[1,3-4,6]	0,9**
Glicose (mg/dL)	109±45	127±57	118±51	0,26
Dislipidemia	69 (25)	79 (22)	73 (47)	0,59
Hipertensão arterial	78 (27)	89 (26)	83 (53)	0,32
Diabetes mellitus	25 (9)	50 (14)	36 (23)	0,07
Angina	92 (33)	68 (19)	81 (52)	0,036
Insuficiência cardíaca	69 (25)	57 (16)	64 (41)	0,45
Tabagismo	61 (22)	68 (19)	64 (41)	0,76

IMC: Índice de massa corporal. ev/h: eventos por hora. DAC: Doença arterial coronariana; us: ultra-sensível; HDL: Lipoproteína de alta densidade - colesterol. Valores em média ± DP ou % (n); qui-quadrado ou **Mediana [Q1-Q3]. P: probabilidade das diferenças por teste t.

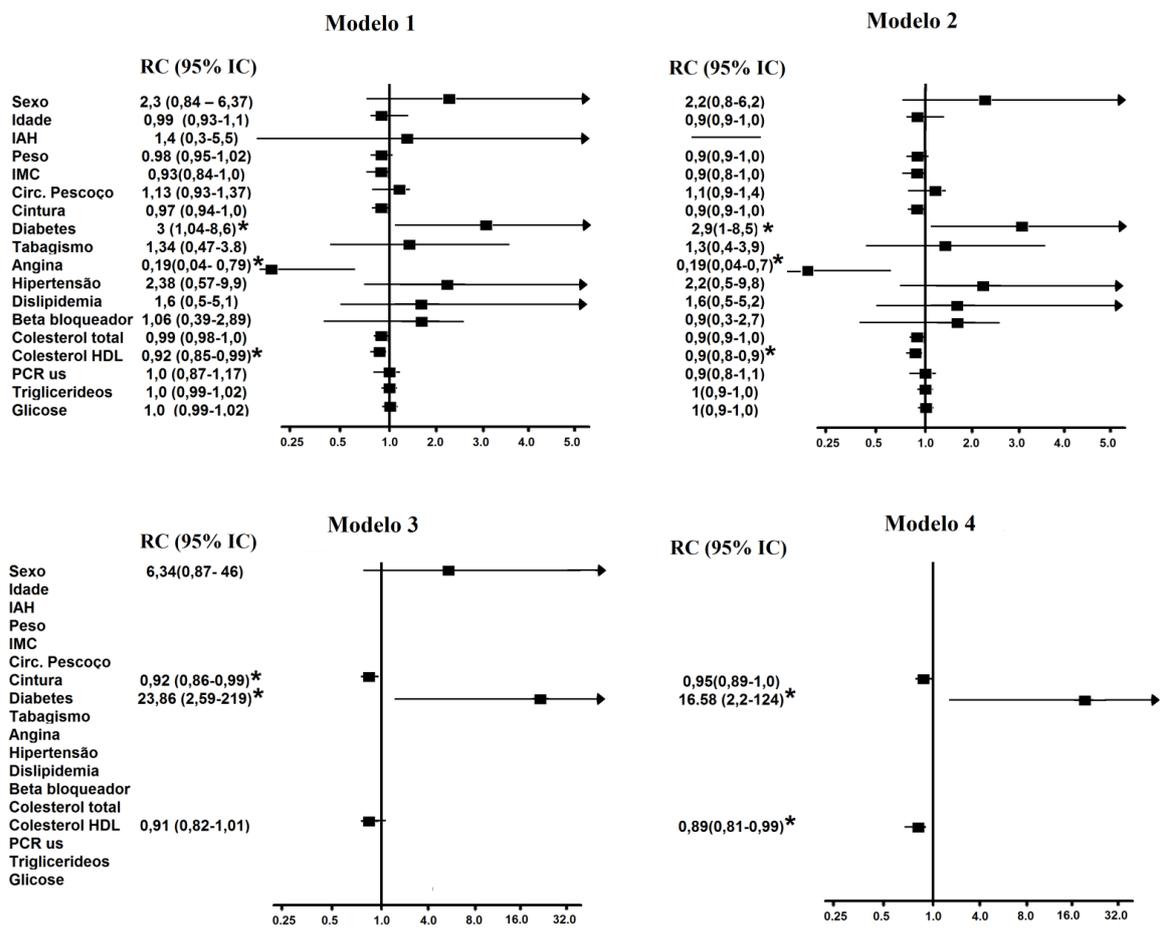


Figura 2. Regressão logística dos pacientes com DAC.

9. ARTIGO EM INGLES

GENSINI SCORE OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS NOT PREDICTS SEVERITY OF SLEEP APNEA

Silveria de J. Rivera Pérez, Denis Martinez, Marco V. Wainstein, Rodrigo V. Wainstein, Daniela Massierer, Cristiane Cassol, Jorge P. Ribeiro

From the Division of Cardiology of Hospital de Clinicas de Porto Alegre; Posgraduate Program in Cardiology of Universidade Federal do Rio grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

This study was funded by National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq) and Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Corresponding author e-mail: silveriarivera@yahoo.es

ABSTRACT

Background: Previous studies suggest an association between the presence of coronary artery disease (CAD) and obstructive sleep apnea (OSA).

Objective: To evaluate the association of OSA with the severity of coronary atherosclerosis measured by Gensini score in patients who underwent cardiac catheterization for suspected ischemic heart disease.

Methods: Case-control study. The diagnosis of CAD was established by coronary angiography, the severity criteria for the Gensini score and the extension of CAD by number of vessels involved. CAD was considered in the presence of coronary obstruction $\geq 50\%$ (cases) and without significant lesion to the obstruction $<50\%$ (controls). Diagnosis of OSA was established by portable polysomnography level III and the severity of OSA was determined by the apnea-hypopnea index (AHI). Laboratory analyses were conducted to identify other risk factors for CAD: fasting glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides and high sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP).

Results: Of 64 patients included in the study 28 had CAD and 36 had no CAD. The median AHI of cases was 13 (interquartile range [IQR] 6-22) and controls was 13 (IQR 2-25, $p = 0.99$). Among cases, 86% had $AHI \geq 5$ and 81% among controls ($p = 0.74$; odds ratio= 1.44 [95% confidence interval= 0.37-5.5]). Gensini score in the group with $AHI < 5$ had median 15 [IQR 4-65] in the group with $AHI \geq 5$ was 29 (IQR 11-47) ($p = 0.5$). There was no association between OSA and CAD ($\rho = 0.04$, $p = 0.85$). In

multivariate analysis, the severity of OSA does not explain the severity of CAD (OR= 1.4, p= 0.58).

Conclusions: In patients with risk factors for CAD, referred for coronary angiography, there was no association between the severity and extent of coronary artery disease and OSA.

Keywords: sleep apnea, atherosclerosis, cardiovascular disease, coronary disease, Gensini score.

INTRODUCTION

The obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by repetitive partial or total obstruction of the upper airway, associated with inspiratory effort to overcome the obstruction, usually resulting in lower saturation and arousals. The main symptoms are snoring, daytime sleepiness and apnea reported by the observer.¹ The lack of ventilation resulting in asphyxiation with oxyhemoglobin desaturation and progressive increase of carbon dioxide in arterial blood.

Events repetitive hypoxia-reoxygenation cause oxidative stress, activate endothelial cells and leukocytes, leading to an increase of adhesion molecules and reactive oxygen species, which, along with lytic enzymes, determine the acceleration of endothelial lesion and atherogenic processes.^{2,3} Hypoxia appears to be a predictor for the development of coronary atherosclerosis.⁴ The reactive oxygen species,⁵ formed during reoxygenation, leading to damage to the endothelial cells, activation of leukocytes and platelets, increased adhesion molecules of proinflammatory cytokines and endothelial lesion. Through these mechanisms, OSA may lead to the development of atherosclerosis.⁶

Gottlieb et al.⁷ demonstrated an association between OSA and incidence of CAD in 4.422 volunteers from the Sleep Heart Health Study. It described an odds ratio of 8.7 for CAD in patients with AHI > 14. These patients were selected to avoid confounding factors introduced by other diseases or risk factors. In a recent study conducted at our institution, we found that when they are excluded from risk factors for CAD such as diabetes, smoking and obesity, the association of OSA with the presence of CAD becomes more evident.⁸ There are few studies that relate the severity of OSA and atherosclerosis using the angiographic scores. One assessed the severity of sleep

apnea by pulse oximeter and the rate of nocturnal oxygen desaturation/hour (ODI).⁹ Some studies found an association between OSA and atherosclerosis, but not found between the severities of both diseases. Therefore, it is unclear whether an association exists between severity and extent of CAD and the severity of OSA in patients with risk factors for CAD. This study was conducted to evaluate the association between severity and extent of CAD with the severity of OSA in patients with risk factors for CAD.

METHODS

Patients

This is a case-control study. The research was conducted according to the guidelines and regulatory standards for research involving humans, Resolution No. 196/96 of the National Council of Health. The project was executed in the Hemodynamics Unit of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Brazil), between May 2009 and October 2010. Cases were categorized according to the severity of CAD, diagnosed by coronary angiography defined by obstruction of the lumen of the coronary arteries $\geq 50\%$. Controls were defined by coronary artery lumen obstruction $<50\%$.

Inclusion criteria were: age between 35-70 years, medical indication for coronary angiography or investigation due to chest pain of suspected ischemic heart disease (myocardial ischemia, stable angina, acute coronary syndrome without ST elevation). We excluded those who: refused to participate, declined to perform portable polysomnography, the technical failure in the portable polysomnography and/or cardiac catheterization, acute myocardial infarction with ST-segment elevation, clinical

instability, heart failure, EF <50%, valvular disease, or morbid obesity, defined as body mass index (BMI) greater than 40 kg/m².

Traditional risk factors, demographic and complete medical history were assessed using a standardized questionnaire applied in both groups. The anthropometric variables measured were: weight, BMI, waist circumference and neck, obtained on the day of cardiac catheterization. The polysomnographic analyses were performed by all study participants. AHI was measured by portable polysomnography level III (SOMNOcheck V2.03, Weinmann, Hamburg, Germany) previously validated in our laboratory.¹⁰

Dyslipidemia was classified as cholesterol levels were > 200 mg/dL or use of antilipemic drugs. Hypertension was defined as systolic blood pressure was higher than 140 mm Hg and diastolic blood pressure greater than 90 mm Hg or use of antihypertensive medications. Diabetes mellitus was identified by physician diagnosis or use of hypoglycemic agents. Dyslipidemia, hypertension and history of diabetes mellitus were all self-reported by patients.

Laboratory analysis

We collected 20 mL of femoral arterial blood after fasting for at least 8 hours before the exam cineangiographic. The blood was placed in three vials containing EDTA and citrate. After, laboratory tests were performed for total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, high sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) and glucose.

Study polysomnography

Polysomnographic analysis was "blind" to the result of coronary angiography. The examination was performed within 10 days after the procedure. All patients

included in the study underwent portable polysomnography level III (SOMNOcheck V2.03, Weinmann, Hamburg, Germany) that includes: a measure of airflow through a nasal cannula connected to a pressure transducer, recording of snoring, inspiratory effort, pulse oximetry, heart rate and registration of decubitus asleep. Apnea was defined as reduction of airflow of 10% or less of baseline for ≥ 10 seconds. Hypopneas were defined as reduction in airflow of $\geq 50\%$ associated with awakening and falling oxygen saturation (SaO_2) of $\geq 3\%$. The index of apneas and hypopneas (AHI) was calculated by dividing the total number of apneas and hypopneas per hour of recording time without artifacts. According to the guidelines of the American Academy of Sleep,^{11,12} if AHI < 5 events /h patient is considered without OSA; if AHI is 5-15 ev/h, considered with mild; AHI 15-30 ev/h, considered moderate and AHI > 30 considered severe. The following PSG variables were analyzed: AHI (ev/h), mean and minimum SaO_2 . Were considered for analysis AHI < 5 ev/h and AHI ≥ 5 ev/h.

Coronary angiography

The technique of left heart catheterization followed a standardized protocol of the Hemodynamics Units.^{13,14} The left coronary artery was studied in at least four different orthogonal angiographic projections, while the right coronary artery was evaluated in two or more projections. After selective cannulation of the left and right coronary arteries, intracoronary nitroglycerin was administered at a dose of 200 mcg.

After the examination, the digital images stored on CDs were recorded and submitted to quantitative coronary angiography offline. We assessed the number of involved vessels narrowing $\geq 50\%$ and severity of strictures found obtained as minimal luminal diameter/reference diameter. For purposes of categorical analysis, were considered free of significant obstructive lesions those patients who have no coronary

narrowing $\geq 50\%$. The report was issued by the medical unit without knowledge of the result of portable polysomnography.

Gensini score

Gensini, in 1983,¹⁵ was the pioneer in creation of a score to measure the severity of coronary heart disease. Reduction of the luminal diameter is considered in values of 25%, 50%, 75%, 90%, 99% and total occlusion are valued by Gensini score at 1, 2, 4, 8, 16 and 32 respectively. Each principal vascular segment is multiplied according to the functional importance of myocardial area: left main coronary artery x 5; proximal branch of the left anterior descending artery (LADA) x 2.5, proximal branch of the circumflex artery (Cx) x 2.5, the middle segment LADA x 1.5, right coronary artery, distal segment of the LADA, posterolateral artery, obtuse marginal x 1, and other x 0.5.

Statistical Analysis

Expecting that approximately 30% of patients undergoing coronary angiography would show significant focal free of obstructions and that the AHI above 10 events/hour were 20 to 30% higher in patients with at least one stenosis above 50% (angiographically significant), we estimated a minimum sample of 28 patients with arteries free of significant lesions and 40 patients with significant coronary atherosclerosis. For a correlation coefficient of 0.34, the value observed in a study conducted in our department between systolic blood pressure and the AHI was calculated a sample of 65 cases.

Categorical variables were evaluated by chi-square or Fisher's exact test and presented as absolute number and percentage. Continuous variables with normal distribution were compared using Student's t-test and presented as means \pm standard

deviation (SD). Variables with non-parametric distribution were evaluated by the Mann-Whitney test. The presence of $AHI \geq 5$ ev/h was compared in groups with and without significant obstructive CAD. The Spearman correlation test was used to assess the association between $AHI \geq 5$ ev/h with medium severity of coronary stenosis (percent narrowing determined by the Gensini score) and extent (number of vessels involved). Logistic regression analysis was performed to adjust the correlation between AHI and outcome "presence or absence of coronary obstruction" for gender, age and BMI. Analysis of data was performed using the SPSS software version 18.0. The p-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Figure 1 shows the flow of patients in the study. 821 coronary angiographies were performed during the period of collection. These diagnostic tests, 737 had an exclusion criterion. Thus, 84 patients were included, four had failed the technical achievement of portable polysomnography, one presented stroke prior to the portable polysomnography, and 15 declined. Therefore 64 subjects concluded the study, which underwent portable polysomnography without technical problems. Of the patients included in the study 28 were cases with CAD and 36 were controls without hemodynamically significant lesions on angiography. Most of the sample were women. Table 1 shows the anthropometric variables, polysomnographic, biochemical, medication use and history of prior disease between groups. Cases and controls were similar in both, anthropometric measures and the use of medication. Among laboratory variables, only HDL cholesterol was significantly lower in cases. The presence of angina was higher in the control group ($p= 0.036$). In a secondary analysis, we observed

that male patients were not significantly different from women in the positivity rate for CAD in the AHI, nor in most variables. Rates were higher in women than in men at dosages of: cholesterol (186 vs. 156 mg/dL; $p= 0.043$); HDL (48 vs. 38 mg/dL; $p= 0.005$) and Hs-CRP (4.3 vs 2.3 mg/L; $p= 0.028$). The polysomnographic findings were similar between cases and controls.

In table 2, groups were classified according to $AHI \geq 5$ events/h. In the group with $AHI < 5$ had more women, by age, race and BMI, the percentage of males did not differ between groups. Both groups used mainly statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors and aspirin. The increased use of beta blockers for patients with $AHI \geq 5$ had borderline significance after correction for multiple comparisons. There was no statistically significant difference between the groups for total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, Hs-CRP, glucose, dyslipidemia, diabetes, angina, hypertension, smoking, angina, Gensini score and number of arteries with atherosclerosis.

Table 2 shows the results of logistic regression to predict CAD. In model 1, univariate analysis was done. In model 2, the bivariate analysis included AHI with each of the variables of model 1. In model 3, we included the confounding variables gender, waist circumference, HDL cholesterol and diabetes. In model 4, gender is excluded. In univariate analysis, $AHI \geq 5$ did not explain CAD, with significance only for diabetes, complaints of angina and HDL cholesterol. In multivariate analysis, diabetes is a risk factor for CAD more significant, OR 23.9 ($p = 0.005$), regardless of the degree of OSA, and persists after deleting gender in the analysis. Obesity is a confounding variable for the relationship OSA and CAD. There was no statistically significant difference of means between cases and controls in relation to weight and BMI. In patients with CAD,

there was no correlation between Gensini score and AHI ($\rho= 0.11$; $p= 0.57$). There was no correlation between Gensini score and AHI in patients with CAD and $AHI < 5$ ($\rho= 0.1$; $p= 0.9$) or $AHI \geq 5$ ($\rho= 0.004$; $p= 0.8$).

DISCUSSION

Previous studies have found an association between coronary atherosclerosis and OSA, when confounding variables are controlled^{8,16} or independently of their presence.^{9,17} In the present study, we evaluated group of patients with different risk factors for CAD, referred for diagnostic coronary angiography. Unlike what happened in previous studies,^{8,9,16,17} we found no association between the severity of CAD, evaluated by the Gensini score and severity of OSA, as assessed by portable polysomnography. Our findings are consistent with the hypothesis that OSA in CAD shares risk factors.

Our results contrast with the findings of single study in the literature,⁹ which found a correlation between the Gensini score index and nocturnal oxygen desaturation ($ODI = \text{desaturation events} > 3\% / \text{hour}$), a diagnostic method to those obtained with only oximeter pulse. One important difference is the severity of CAD cases. The mean Gensini score in our sample with $AHI < 5$ is 10 and Hayashi et al. the mean is 21. In the group with $AHI > 5$, our mean is 14; ODI in groups with 5 to 15, the mean Gensini score is 32 and the $ODI > 15$ is 37. This may be due to the population in our study is limited to cases that diagnostic cardiac catheterization, resulting in high prevalence of patients without CAD. ODI has lower sensitivity than the AHI to detect mild cases of OSA. Thus, the group "normal" in this study could have mild OSA unlike our group with $AHI < 5$.

Comparing these results with those of Martinez et al.⁸ obtained in our laboratory, we highlight the difference in the results. This may be due to the different samples since these authors included most men, while the present study has only 42% of men. Moreover, it was evaluated the severity of CAD, but the presence of coronary lesions of more than 50%. The data of Martinez et al.⁸ were obtained from a selected sample, which excluded diabetic, elderly and smokers. In our sample, excluding smokers and the elderly, the differences of AHI become more apparent, reaching values close to significance, despite the smaller number of cases.

In univariate and multivariate analysis, $AHI \geq 5$ does not explain CHD and diabetes persists as an independent risk factor for CAD more significant. The use of various medications and their interactions in small group of patients cannot be adequately controlled. Thus, one cannot measure the effect of frequent combinations such as diabetes with dyslipidemia and hypertension with OSA and the various treatments and the contribution of confounding factors such classics as gender, age and BMI.

It is known the role of obesity as a risk factor for OSA, which may confound the association between OSA and CAD. The BMI, however, was similar between cases and controls, and excluded patients with morbid obesity. OSA can contribute to visceral fat deposits,^{18,19} and there is evidence of a relationship between increased Hs-CRP and OSA,^{20,21} although these associations were not observed in this study. No difference was found in mean Hs-CRP levels in cases and controls groups by AHI or CAD. The relationship between CRP and OSA is controversial.^{22,23} Some studies have found increased CRP in direct correlation with obesity or increased first in patients with OSA, independent of BMI. There was no difference between groups for use statins, which

could contribute to decreased levels of CRP and inflammatory mechanisms responsible for atherosclerosis in this patients.^{24 25}

OSA is associated with dyslipidemia, particularly with increased LDL.^{26,27} In our patients, total cholesterol levels were decreased, without being statistically significant in the CAD cases compared with controls, probably because most of them were using statins. HDL cholesterol levels were lower in CAD cases, data that remained after multivariate analysis. No difference was observed in participants with and without OSA, even after multivariate analysis.

Risk factors such as hypertension, diabetes, smoking, dyslipidemia were mostly in more cases of CHD without being statistically significant, but diabetes was an important independent risk factor after multivariate analysis. In multivariate analysis, hypertension had an odds ratio of 3.7, with borderline significance ($p= 0.07$). Our results differ with the literature that links OSA with hypertension resistant.²⁸

It is known that patients with OSA often have more symptoms of nocturnal angina.^{9,29,30,31} In our sample, the occurrence of angina was similar in patients with and without OSA. As inclusion criteria were angina, one cannot adequately examine the relationship of clinical manifestations of atherosclerosis and OSA.

Our study has several limitations. The sample size is relatively small, so one cannot exclude the possibility of type II error. However, previous observational studies found significant associations between OSA and CAD with similar sample sizes.^{8,26} Although we have included patients with risk factors for CAD, only individuals referred for coronary angiography with suspected myocardial ischemia were studied, establishing an obvious selection bias. Therefore, to better establish the association between OSA and CAD are needed population-based studies using other diagnostic

methods such as the evaluation of the calcium score of coronary arteries and inflammatory markers and endothelial function.

In conclusion, this case-control study showed no association between OSA and severity of atherosclerosis in patients with multiple risk factors. Therefore, contrary to what happens in selected populations, OSA is highly prevalent in patients referred for coronary angiography with or without CAD. Our findings suggest that risk factors in common between OSA and CAD explain previously described associations between these two clinical conditions.

Financial support

This project was funded by the Incentive Research of Hospital de Clinicas of Porto Alegre (HCPA-FIPE). S.R.P. received a grant from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

REFERENCES

- ¹ Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.
- ² Yuichiro J, Suzuki, Vivek J, Ah-Mee Park and Regina. Oxidative stress and oxidant signaling in obstruct and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(10):1683-92.
- ³ Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulianis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2003;7(3):105-10.
- ⁴ Atkeson A, Jelic S, Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(6):1327-1335.
- ⁵ Klein C, Martinez D, Hackenhaar FS, Medeiros TM, Marcolin ML, Silveira FS, Wainstein MV, Gonçalves SC, Benfato MS. Carbonyl groups: Bridging the gap between sleep disordered breathing and coronary artery disease. *Free Radic Res*. 2010;44(8):907-12.

- ⁶ Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, Lam WK. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2166-71.
- ⁷ Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. The Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2010;4:352-60.
- ⁸ Martinez D, Pacheco SR, Klein C, Fiori CZ, Gonçalves SC, Bos AJG. Sleep apnea is a stronger predictor for coronary heart disease than traditional risk factors. *Sleep Breath*. 2011 (submitted to publication).
- ⁹ Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest*. 2003;124(3):936-41.
- ¹⁰ Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, Gus M, Abreu-Silva EO, Moreira LB, Fuchs FD. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-6.
- ¹¹ American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders. 2 nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of sleep medicine, 2005.
- ¹² American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22:667-689.
- ¹³ de Azevedo Lucio E, Gonçalves SC, Ribeiro JP, Nunes GL, de Oliveira JR, Araujo GN, Wainstein MV. Lack of association between plasma myeloperoxidase levels and angiographic severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Inflamm Res*. 2011;60(2):137-42.
- ¹⁴ Wainstein RV, Wainstein MV, Ribeiro JP, Dornelles LV, Tozzati P, Ashton-Prolla P, Ewald IP, Vietta G, Polanczyk CA. Association between myeloperoxidase polymorphisms and its plasma levels with severity of coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2010 ;43(1-2):57-62.

- ¹⁵ Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983;51(3):606.
- ¹⁶ Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, and Carlson J. Increased Incidence of Cardiovascular Disease in Middle-aged Men with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:159-165.
- ¹⁷ Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(10):1150-5.
- ¹⁸ Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):677-82.
- ¹⁹ Lui MM, Lam JC, Mak HK, Xu A, Ooi C, Lam DC, Mak JC, Khong PL, Ip MS. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest.* 2009;135(4):950-6.
- ²⁰ Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep.* 2004;27(8):1507-11.
- ²¹ Lear SA, Chen MM, Birmingham CL, Frohlich JJ. The relationship between simple anthropometric indices and C-reactive protein: ethnic and gender differences. *Metabolism.* 2003;52(12):1542-6.
- ²² Meng S, Fang L, Wang CQ, Wang LS, Chen MT, Huang XH. Impact of obstructive sleep apnoea on clinical characteristics and outcomes in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention. *J Int Med Res.* 2009;37(5):1343-53.
- ²³ Firat Guven S, Turkkani MH, Ciftci B, Ulukavak Ciftci T, Erdogan Y. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2011 Feb 18. (submitted to publication).
- ²⁴ Ridder P, Silvertown J. Inflammation, C-Reactive Protein and atherothrombosis. *Journal of Periodontology Online.* 2008;79(8s):1544-51.
- ²⁵ Lima JA, Desai MY, Steen H, Warren WP, Gautam S, Lai S. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. *Circulation.* 2004;110(16):2336-41.

- ²⁶ Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Fuchs SC, de Oliveira AC, Fuchs FD. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-62.
- ²⁷ Roche F, Sforza E, Pichot V, Maudoux D, Garcin A, Celle S, Picard-Kossofsky M, Gaspoz JM, Barthélémy JC; PROOF Study Group. Obstructive sleep apnoea/hypopnea influences high-density lipoprotein cholesterol in the elderly. *Sleep Med*. 2009;10(8):882-6.
- ²⁸ Quan SF, Howard BV, Iber C, Kiley JP, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Robbins J, Samet JM, Wahl PW. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep*. 1997;20:1077-85.
- ²⁹ Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. The Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2010;121:352-60.
- ³⁰ Chan HS, Chiu HF, Tse LK, Woo KS. Obstructive sleep apnea presenting with nocturnal angina, heart failure, and near-miss sudden death. *Chest*. 1991;99(4):1023-5.
- ³¹ Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.

9.1 FIGURAS E TABELAS EM INGLÊS

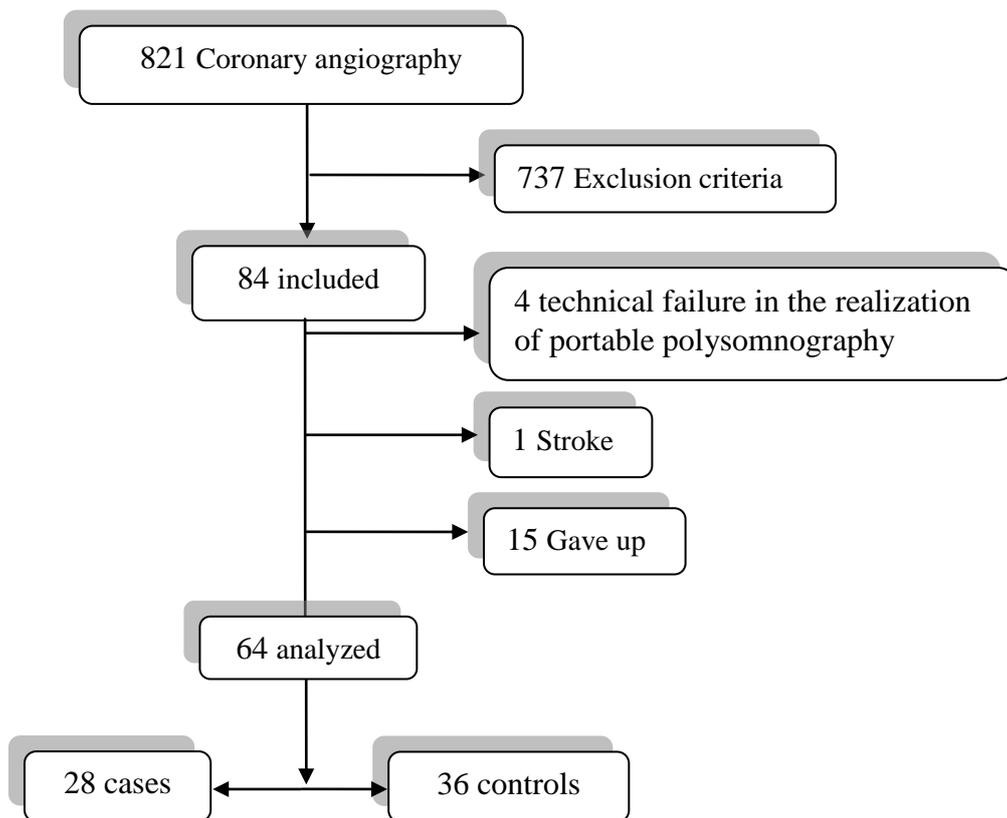


Figure 1. Flow diagram of subjects

Table 1. Characteristics of study population in cases and controls

	Controls n= 36	Cases n= 28	Total n= 64	P
Anthropometric				
Gender (male)	33 (12)	54 (15)	42 (27)	0.17
Age (years)	57±7	56±7	56±7 (64)	0.98
Skin color (white)	75 (27)	79(22)	77 (49)	0.97
Weight (kg)	78±16	75±16	77±16 (64)	0.47
Neck circumference (cm)	38±3(24)	40±3 (18)	39±3 (42)	0.22
Waist circumference (cm)	100±16	95±1	98±15 (64)	0.14
BMI (kg/m ²)	29±6	27±4	28±5 (64)	0.17
Portable polysomnography				
Apnea-hypopnea index (ev/h)	13 [6-22]	13[6-25]	12.5[6-22]	0.99**
Apnea-hypopnea index ≥5 (ev/h)	81 (29)	86 (24)	83 (53)	0.74
Medium saturation	94.7±2	95±2	95±2	0.22
Minimum saturation	82±8	83±7	82±7	0.66
Medications				
Statin	72 (26)	75 (21)	73 (47)	1.0
Antihypertensive	86 (31)	93 (26)	89 (57)	0.45
Antiplatelet	86 (31)	93 (26)	89 (57)	0.45
Biochemistry and prior disease				
Total cholesterol (mg/dL)	179±43	168±54	174±48	0.46
HDL cholesterol (mg/dL)	48±16	39±8	44±14	0.02
Triglycerides (mg/dL)	112±56	139±60	125±59	0.12
Hs-CRP (mg/L)	2.9 [1.1-6.3]	2.5[1.8-3.9]	2.5[1.3-4.6]	0.9**
Glucose (mg/dL)	109±45	127±57	118±51	0.26
Dyslipidemia	69 (25)	79 (22)	73 (47)	0.59
Systemic hypertension	78 (27)	89 (26)	83 (53)	0.32
Diabetes mellitus	25 (9)	50 (14)	36 (23)	0.07
Angina	92 (33)	68 (19)	81 (52)	0.036
Heart failure	69 (25)	57 (16)	64 (41)	0.45
Smoking	61 (22)	68 (19)	64 (41)	0.76

BMI: Body mass index. Ev/h: events per hour. CAD: Coronary Artery Disease; us: Hs: high-sensitivity;
HDL: High density lipoprotein-cholesterol. Values are mean \pm SD or % (n): X²; P: probability of differences
by t test. ** median interquartile [Q1-Q3].

Table 2. Characteristics of study population by the severity of DAC apnea / hypopnea index (AHI)

	AHI < 5 n= 11	AHI ≥ 5 n=53	P
Anthropometric			
Gender (male)	27 (3)	45 (24)	0.33
Age (years)	55±7	56±7	0.5
Skin color (white)	91 (10)	74 (39)	0.43
Neck circumference (cm)	36±3 (8)	39±3 (34)	0.017
Waist circumference (cm)	91±19	100±14	0.07
BMI (kg/m ²)	26±4	29±5	0.06
Portable polysomnography			
Apnea-hypopnea index (ev/h)	1 [1-3]	14 [8-23]	-
Medium saturation	96±1.2	95±1.9	0.044
Minimum saturation	89±2.2	81±7.2	<0.001
Medications			
Statin	73 (8)	74 (39)	1.00
Antihypertensive	73(11)	93(53)	0.17
Antiplatelet	73(11)	93(53)	0.17
Biochemistry and prior disease			
Total cholesterol (mg/dL)	205±73	169±43	0.28
HDL cholesterol (mg/dL)	50±12	43±14	0.25
Triglycerides (mg/dL)	99±51	129±59	0.24
Hs-CRP (mg/L)	1.8 [0.89-3.2]	2.6 [1.85- 4.85]	0.28**
Glucose (mg/dL)	102±15	120±54	0.43
Dyslipidemia	82 (9)	72 (38)	0.7
Systemic hypertension	64 (7)	87 (46)	0.85
Diabetes mellitus	27 (3)	38 (20)	0.73
Angina	82 (9)	81 (43)	1.00
Heart failure	55 (6)	66 (35)	0.5
Smoking	73 (8)	62 (33)	0.73
Gensini**	15 [4- 65] (4)	29 [11- 47] (24)	0.5
Number of arteries **	1.5 [1-2] (2)	1 [1- 2.8] (24)	1.00

BMI: Body mass index. Ev/h: events per hour. CAD: Coronary Artery Disease; us: Hs: high-sensitivity; HDL: High density lipoprotein-cholesterol. Values are mean ± SD or % (n); X²; P: probability of differences by t test. ** median interquartile [Q1-Q3].

Figure 2

