

Suspeita de Apneia Obstrutiva do Sono Definida pelo Questionário de Berlim Prediz Eventos em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda

Suspicion of Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire Predicts Events in Patients with Acute Coronary Syndrome

Eryca Vanessa S. de Jesus¹, Euvaldo B. Dias-Filho¹, Bethania de M. Mota¹, Luiz de Souza³, Celi Marques-Santos², João Bosco G. Rocha², Joselina L. M. Oliveira^{1,2}, Antônio C. S. Sousa^{1,2}, José Augusto Barreto-Filho^{1,2}

Departamento de Cardiologia da Universidade Federal de Sergipe¹, Aracaju, SE; Serviço de Cardiologia da Clínica e Hospital São Lucas²; Departamento de Estatística da USP - Ribeirão Preto³, Ribeirão Preto, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: De um ponto de vista mecanístico, a apneia obstrutiva do sono (SAOS) pode causar distúrbios extras à homeostase cardiovascular na presença de síndrome coronariana aguda (SCA).

Objetivo: Investigar se um diagnóstico clínico padronizado de SAOS, em pacientes com SCA, prediz o risco de eventos cardiovasculares durante hospitalização.

Métodos: Em um estudo de coorte prospectivo, um grupo de 200 pacientes com diagnóstico de SCA estabelecido entre Setembro de 2005 e Novembro de 2007, foram estratificados pelo Questionário de Berlim (QB) para o risco de SAOS (alto ou baixo risco). Foi testado se o subgrupo de alto risco para SAOS apresenta maior tendência à eventos cardiovasculares. O *endpoint* primário avaliado foi um desfecho composto de morte cardiovascular, eventos cardíacos isquêmicos recorrentes, edema pulmonar agudo e acidente vascular cerebral durante a hospitalização.

Resultados: Noventa e quatro (47%) dos pacientes identificados pelo QB apresentavam suspeita de SAOS. Alto risco para SAOS estava associado com uma mortalidade mais elevada, embora sem diferença estatística (4,25% vs 0,94%; $p=0,189$), mas com uma estatisticamente significativa maior incidência de desfecho composto de eventos cardiovasculares (18,08% vs 6,6%; $p=0,016$). No modelo de regressão logística, os preditores multivariados de desfecho composto de eventos cardiovasculares foram idade (OR = 1,048; IC95%: 1,008 a 1,090; $p=0,019$), fração de ejeção do VE (OR = 0,954; IC95%: 0,920 a 0,989; $p=0,010$), e risco mais elevado de SAOS (OR = 3,657; IC95%: 1,216 a 10,996; $p=0,021$).

Conclusão: O uso de um questionário simples e validado (QB) para identificar pacientes com risco mais elevado de SAOS pode ajudar a prever o desfecho cardiovascular durante a hospitalização. Além disso, nossos dados sugerem que SAOS é muito comum em pacientes com SCA. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(3) : 313-320)

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono/complicações, questionários, síndrome coronariana aguda.

Abstract

Background: From a mechanistic standpoint, obstructive sleep apnea (OSA) may further disturb cardiovascular homeostasis in the setting of acute coronary syndrome (ACS).

Objective: We sought to investigate if a standardized clinical diagnosis of OSA, in acute coronary syndrome patients, predicts the risk of cardiovascular events during hospitalization.

Methods: In a prospective cohort study, a group of 200 patients diagnosed with ACS between September 2005 and November 2007 were stratified by the Berlin Questionnaire (BQ) regarding the risk for OSA (high or low risk). We tested if the subgroup of high risk for OSA was prone to a higher frequency of cardiovascular events. The primary endpoint evaluated was a composite outcome of cardiovascular death, recurrent cardiac ischemic events, acute pulmonary edema and stroke during hospitalization.

Results: Ninety four (47%) patients assessed by the BQ were likely to have OSA. High risk for OSA was associated with a non-significant higher mortality (4.25% vs 0.94%; $p=0.189$), but a significant higher incidence of composite cardiovascular events (18.08% vs 6.6%; $p=0.016$). In the logistic regression model, multivariate predictors of composite cardiovascular events were age (OR= 1.048; 95% CI 1.008 to 1.090; $p=0.019$), left ventricular ejection fraction (OR= 0.954; 95% CI 0.920 to 0.989; $p=0.010$), and higher risk for OSA (OR= 3.657; 95% CI 1.216 to 10.996; $p=0.021$).

Conclusion: The use of a simple and validated questionnaire (BQ) to identify patients with higher risk for OSA may help in the prediction of cardiovascular outcome during hospitalization. Moreover, our data suggests that OSA is very common in patients with ACS. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(3) : 313-320)

Key words: Sleep apnea, obstructive/complications; questionnaires; acute coronary syndrome.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: José Augusto Barreto-Filho •

Núcleo de Pós-Graduação em Medicina - Universidade Federal de Sergipe - Hospital Universitário - Campus da Saúde Prof. João Cardoso Nascimento Jr
Rua Cláudio Batista, S/N - prédio CCBS/HU - Bairro Sanatório - 49060-100 - Aracaju, SE - Brasil
E-mail: jasbf@cardiol.br

Artigo recebido em 11/08/09; revisado recebido em 01/11/09; aceito em 24/11/09.

Introdução

A apneia obstrutiva do sono (SAOS) é um fator de risco cardiovascular emergente. De um ponto de vista epidemiológico, várias evidências apoiam o fato de que SAOS causa hipertensão^{1,2}, acidente vascular cerebral (AVC)³, insuficiência cardíaca^{4,5} e pode aumentar o risco de fibrilação atrial^{6,7}. Além disso, a SAOS está associada a marcadores precoces de aterosclerose⁸. Além disso, as características distintas da patofisiologia da SAOS em relação ao desequilíbrio de suprimento e demanda de oxigênio sugerem que a hipoxemia associada à apneia pode representar um risco adicional SAOS a pacientes que apresentam síndromes coronarianas agudas (SCA)⁹⁻¹². Entretanto, é surpreendente que pouco se saiba sobre o impacto da SAOS na evolução da SCA.

A polissonografia é o método “padrão-ouro” para diagnosticar a SAOS; entretanto, apresenta limitações potenciais ao seu amplo uso em prática clínica^{6,13}.

O Questionário de Berlim (QB) é um método simples e validado para diagnosticar SAOS na população em geral¹³ e, recentemente, foi também validado em pacientes com doenças cardiovasculares. Dessa forma, testamos o impacto da suspeita clínica através do QB na predição de eventos cardiovasculares durante a hospitalização de pacientes com SCA.

Métodos

Desenho do estudo

Neste estudo prospectivo e observacional, todos os pacientes encaminhados à Unidade de Dor Torácica no Hospital São Lucas em Sergipe, Brasil, de setembro de 2005 a Novembro de 2007 e diagnosticados com SCA foram convidados a responder o QB e acompanhados até a alta hospitalar. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado antes de sua inclusão no estudo.

Pacientes

Os critérios de inclusão consistiram em diagnóstico de SCA definido pelo histórico médico e pelo menos um dos seguintes achados: alterações eletrocardiográficas consistentes com SCA, aumentos seriados nos marcadores de necrose cardíaca e doença arterial coronariana documentada (angiografia coronariana ou detecção de isquemia miocárdica através de método não-invasivo). Os pacientes foram diagnosticados com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI), sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI) ou angina instável, de acordo com as diretrizes atuais^{14,15}. Os pacientes que se recusaram a participar do estudo, aqueles que foram transferidos para outro centro hospitalar ou não foram capazes de responder o questionário foram excluídos.

Avaliação basal

Os dados sobre as características demográficas, histórico médico e hábitos foram obtidos através de um questionário padronizado aplicado por um médico residente treinado (EVSJ) e corroborado por anotações no prontuário médico.

Os dados sobre os fatores de risco incluíam histórico de hipertensão, diabetes melito, dislipidemia, hábito de fumar ou doença cardiovascular prévia, relatados no registro médico ou baseados na terapia atual utilizada pelo paciente. Insuficiência renal foi definida pelos níveis de creatinina acima do limite superior da normalidade na admissão.

A altura e o peso dos pacientes foram registrados e usados para calcular o índice de massa corporal (IMC). Obesidade foi definida como um IMC > 30 kg/m². Achados bioquímicos e eletrocardiográficos, tratamentos e dados do desfecho hospitalar foram coletados. A ecocardiografia foi realizada a pedido do médico responsável pelo paciente e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi analisada de acordo com as diretrizes atuais.

Os pacientes foram considerados como tendo sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) aguda à admissão na presença de estertores ou crepitações nos pulmões, galope S3 e pressão venosa jugular elevada, franco edema agudo de pulmão (EAP) ou choque cardiogênico (definido como hipotensão, medida como pressão arterial sistólica < 90 mmHg e evidência de vasoconstrição periférica).

Risco de SAOS (Questionário de Berlim)

O risco de SAOS foi avaliado através do Questionário de Berlim. Os pacientes foram divididos em alto e baixo risco de SAOS, com base nas respostas de perguntas de sintomas agrupadas em três categorias. Um paciente era considerado como sendo de alto risco para apneia do sono se 2 dos 3 seguintes critérios fossem observados: 1) ronco com duas das seguintes características; mais alto do que a fala, pelo menos 3 a 4 vezes por semana, reclamações de outros sobre o ronco, pausas respiratórias testemunhadas pelo menos 3 a 4 vezes por semana; 2) fadiga no início da manhã e durante o dia, mais de 3 a 4 vezes por semana ou adormecer ao volante; e 3) presença de hipertensão ou obesidade¹³.

Desfecho

Os pacientes foram acompanhados para desfechos (*endpoints*) clínicos e eventos adversos durante a hospitalização índice. Os eventos cardiovasculares de interesse foram morte cardiovascular, eventos isquêmicos recorrentes (angina, infarto ou reinfarto), edema pulmonar agudo (EPA) e AVC. O diagnóstico de isquemia miocárdica recorrente foi baseado em sintomas isquêmicos recorrentes, novas alterações eletrocardiográficas e/ou subsequente elevação nos níveis de CK-MB após uma diminuição a partir de um valor de pico^{14,15}. EPA foi classificado como um desfecho cardiovascular relevante devido à associação epidemiológica e patofisiológica entre SAOS e insuficiência cardíaca⁴. EPA foi definido como a presença de sinais clínicos de insuficiência ventricular esquerda, manifestação de dispneia, sinais de hipóxia e fluido nos pulmões (isto é, ausculta pulmonar revelando estertores e radiografia de tórax mostrando infiltrados pulmonares bilaterais consistentes com congestão). AVC foi definido como o desenvolvimento rápido de sinais clínicos de distúrbio focal (ou global) da função cerebral que duram mais de 24 horas sem outra causa aparente que não a origem vascular.

Análise estatística

As características basais dos pacientes nos dois grupos são expressas como médias (com desvios-padrão) e números (com porcentagens). Pacientes com QB sugestivo de SAOS foram comparados à pacientes com baixa probabilidade de apresentar SAOS através do teste T bi-caudal e teste Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher.

Para estabelecer os efeitos independentes do alto risco de SAOS nos desfechos primários, identificamos potenciais variáveis confundidoras através da aplicação da análise univariada, comparando pacientes com alto e baixo risco de SAOS e pacientes com e sem composto de eventos cardiovasculares. Fatores confundidores significantes ($p < 0,10$) identificados na análise univariada foram incluídos no modelo de regressão logística multivariada. Uma regressão logística *stepwise* foi utilizada para desenvolver um modelo multivariado que identificou o melhor conjunto de variáveis associadas com o composto de eventos cardiovasculares. O modelo multivariado foi construído utilizando o teste de Hosmer-Lemeshow. O procedimento *forward stepwise* foi utilizado para identificar o modelo final. A significância estatística foi estabelecida como $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas com o programa estatístico SPSS para Windows, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Resultados

Características da população do estudo

Um total de 273 pacientes foi selecionado para inclusão no estudo. Desses, 50 recusaram-se a participar, 19 não foram capazes de responder o questionário e 4 foram transferidos para outro hospital, resultando em uma população final de 200 pacientes. As características basais dos pacientes excluídos eram similares àquelas dos participantes do estudo (dados não mostrados).

As características basais da população são mostradas na Tabela 1. Alto risco de SAOS foi identificado em 94 (47%) pacientes. Pacientes com alto risco de SAOS apresentaram uma maior prevalência de hipertensão (92,55 versus 59,43 %; $p < 0,001$), obesidade (40,42% versus 15,09%; $p < 0,001$) e uma tendência a apresentar menor fração de ejeção ($54,67\% \pm 13,67$ versus $58,29\% \pm 13,06$, $p=0,083$). Sinais de ICC na chegada ao Pronto-Socorro, forma de apresentação da SCA e marcadores de necrose cardíaca positivos não foram diferentes. Noventa e um por cento de todos os pacientes (181 pacientes) foram submetidos à angiografia coronariana. Não houve diferenças significantes entre os grupos em relação à prevalência de doença multiarterial e doença arterial coronariana (DAC). Além disso, nenhuma diferença foi observada entre os dois grupos em relação à tratamentos baseados em evidência (Tabela 1).

Características de pacientes com eventos cardiovasculares

Do número total de pacientes, 24 (12%) apresentaram eventos cardiovasculares durante a hospitalização (Tabela 2). A mortalidade total da população foi de 2,5% (05 pacientes). O grupo com maior risco de SAOS apresentou 4,25% (04 pacientes) de mortalidade comparado com 0,94%

(01 paciente) no grupo com baixa probabilidade clínica de SAOS ($p=0,189$).

O grupo com SAOS apresentou 18,08% ($n=17$) de composto de eventos cardiovasculares comparado com 6,6% ($n=07$) no grupo sem suspeita de SAOS ($p=0,016$) (Tabela 1). Pacientes com eventos cardiovasculares apresentaram maior prevalência de hipertensão ($p=0,011$), maior prevalência de história de ICC prévia ($p=0,021$) e sinais de ICC na chegada ao hospital ($p=0,025$), menor fração de ejeção ($p<0,001$), maior prevalência de SCA com supradesnivelamento do segmento ST ($p=0,028$) e idade mais avançada ($p=0,016$). Não houve diferenças significantes entre pacientes com e sem eventos cardiovasculares em relação à prevalência de doença multiarterial e doença coronariana da artéria principal esquerda. Nenhuma diferença foi observada nas estratégias de tratamento ao comparar os dois grupos (Tabela 2).

Associação de suspeita de SAOS e eventos cardiovasculares

Um risco maior de SAOS definido pelo QB permaneceu significativamente associado a composto de eventos cardiovasculares durante a hospitalização após ajustes (Tabela 3). As variáveis idade e fração de ejeção também foram independentemente associadas com eventos CV no modelo multivariado.

Discussão

O novo achado do presente estudo é que o subgrupo de pacientes com SCA e alta suspeita clínica de SAOS pelo QB apresentam maior risco de composto de eventos cardiovasculares durante a hospitalização. Além disso, o estudo também confirma que a incidência de SAOS na presença de SCA é muito maior do que na população em geral^{6,16,17}.

É razoável presumir que a SAOS é um fator de risco cardiovascular emergente^{1,3,4,6-10,18,19}. Entretanto, essa hipótese não é universalmente aceita¹⁶. Além disso, há informações limitadas sobre o papel da SAOS como fator agravante na doença cardiovascular já estabelecida.

A SCA é geralmente causada pela diminuição da perfusão miocárdica como consequência de um trombo que se desenvolve em uma placa rompida. O sinal característico da patofisiologia das SAOS são os episódios intermitentes de hipóxia, causados pelo mecanismo de interrupção de fluxo de ar pelas vias aéreas superiores^{10,17}. A resposta cardiovascular durante a hipóxia, a fim de compensar a dessaturação de oxigênio sistêmico, é complexa e pode estar alterada em condições patológicas^{20,21}. Em pacientes com SCA e SAOS, a associação entre a) grave diminuição no fluxo de sangue coronariano, b) dessaturação aguda de oxigênio durante os episódios apnéicos, c) resposta coronariana diminuída durante a hipóxia causada por disfunção endotelial e aterosclerose e, d) elevação da pressão arterial durante a hipoxemia, aumentando a demanda de oxigênio miocárdico, pode conjuntamente agravar a isquemia miocárdica e resultar em mais danos à função cardíaca. Embora seja tentador supor que a SAOS possa ser um fator de risco para a aterotrombose e agravar o prognóstico da SCA, o conceito ainda precisa ser provado.

Tabela 1 - Características basais dos pacientes em relação à suspeita da síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS)

Variável	Geral (n = 200)	Alto risco para SAOS (n = 94)	Baixo risco para SAOS (n = 106)	p
Dados demográficos				
Idade (anos), média ± DP	63,54 ± 13,11	61,96 ± 14,12	64,92 ± 12,06	0,115
Sexo masculino, n (%)	119 (59,5)	57 (60,64)	62 (58,49)	0,775
Histórico médico				
Hipertensão, n (%)	150 (75,0)	87 (92,55)	63 (59,43)	< 0,001
Diabete melito, n (%)	70 (35,0)	32 (34,04)	38 (35,84)	0,882
Dislipidemia, n (%)	123 (61,5)	59 (62,76)	64 (60,37)	0,772
Obesidade (IMC > 30 kg/m ²), n (%)	54 (27,0)	38 (40,42)	16 (15,09)	< 0,001
Fumantes, n (%)	27 (13,5)	11 (11,70)	16 (15,09)	0,538
Insuficiência renal, n (%)	05 (2,5)	04 (4,25)	01 (0,94)	0,189
DAC prévia, n (%)	80 (40,0)	36 (38,29)	44 (41,50)	0,667
ICP ou CRM prévia, n (%)	46 (23,0)	17 (18,08)	29 (27,35)	0,132
ICC prévia, n (%)	10 (5)	07 (7,44)	03 (2,83)	0,195
AVC prévio, n (%)	15 (7,5)	08 (8,51)	07 (6,6)	0,789
Características da SCA				
SCA com elevação do segmento ST, n (%)	53 (26,5)	26 (27,65)	27 (25,47)	0,750
Marcadores de necrose cardíaca, n (%)	150 (75)	71 (75,53)	79 (74,53)	1,00
Sinais de ICC, n (%)	21 (10,5)	11 (11,7)	10 (9,43)	0,649
Fração de ejeção (%), média ± DP	56,54 ± 13,44	54,67 ± 13,67	58,29 ± 13,06	0,083
Medicamentos usados no primeiro dia				
Aspirina, n (%)	197 (98,5)	93 (98,93)	104 (98,11)	0,632
Clopidogrel, n (%)	160 (80,0)	78 (82,97)	82 (77,35)	0,321
Heparina, n (%)	107 (53,5)	49 (52,12)	56 (52,83)	0,920
β-bloqueadores, n (%)	132 (66,0)	62 (65,95)	69 (65,09)	0,898
Nitratos, n (%)	172 (86,0)	79 (84,04)	94 (88,67)	0,435
Inibidores de ECA, n (%)	60 (30,0)	32 (34,04)	35 (33,01)	0,878
Inibidores de glicoproteína IIb/IIIa, n (%)	05 (2,5)	2 (2,12)	3 (2,83)	0,732
Tratamento durante hospitalização				
ICP, n (%)	109 (54,5)	51 (54,25)	58 (54,71)	1,00
CRM, n (%)	13 (6,5)	08 (8,51)	05 (4,71)	0,390
Apenas terapia médica, n (%)	78 (39,0)	35 (37,23)	43 (40,56)	0,665
Eventos cardiovasculares				
Edema pulmonar agudo, n (%)	10 (5,0)	08 (8,51)	02 (1,88)	0,048
Eventos isquêmicos recorrentes, n (%)	11 (5,5)	09 (9,57)	02 (1,88)	0,048
AVC, n (%)	02 (1,0)	0 (-)	02 (1,88)	0,499
Morte, n (%)	05 (2,5)	04 (4,25)	01 (0,94)	0,189
Eventos compostos, n (%)	24 (12,0)	17 (18,08)	07 (6,60)	0,016

Marcadores de necrose cardíaca indicam CK-MB e/ou Troponina-I positivos. Apenas 166 pacientes foram submetidos à ecocardiografia: 80 do grupo de alto risco e 86 do grupo de baixo risco, p=0,455. Apenas o primeiro evento foi considerado em eventos compostos.

A SAOS está associada com vias substitutas (*surrogate*) e marcadores de aterosclerose prematura^{8,22}. A DAC é mais prevalente em pacientes com SAOS^{18,19} e o índice de distúrbio respiratório é um preditor de mortalidade cardiovascular em pequenas coortes⁹. A apneia do sono tem sido implicada

como causa de angina noturna em pacientes. A angina noturna e o infradesnivelamento do segmento ST apresentam diminuição durante o tratamento da apneia do sono através de CPAP^{10,23}. De forma similar, Hanly e cols.²⁴ notaram que o infradesnivelamento do segmento ST ocorreu em cerca de um

Tabela 2 - Comparação de pacientes em relação a eventos cardiovasculares

Variáveis	Pacientes com eventos CV (n = 24)	Pacientes sem eventos CV (n = 176)	p
Dados demográficos			
Idade (anos), média ± DP	69,58 ± 13,84	62,70 ± 12,83	0,016
Sexo masculino, n (%)	11 (45,83)	108 (61,36)	0,184
Histórico médico			
Hipertensão, n (%)	23 (95,83)	127 (72,15)	0,011
Diabete melito, n (%)	12 (50,0)	58 (32,95)	0,114
Dislipidemia, n (%)	13 (54,16)	110 (62,5)	0,504
Obesidade (IMC > 30 kg/m ²), n (%)	08 (33,33)	46 (26,13)	0,321
Fumantes, n (%)	02 (8,33)	25 (14,20)	0,749
Insuficiência renal, n (%)	01 (4,16)	04 (2,27)	0,476
DAC prévia, n (%)	10 (40,66)	70 (39,77)	1,00
ICP ou CRM prévia, n (%)	07 (29,16)	39 (22,15)	0,444
ICC prévia, n(%)	04 (16,66)	06 (3,40)	0,021
AVC prévia, n (%)	02 (8,33)	13 (7,38)	0,697
Características da SCA			
SCA com elevação do segmento ST, n (%)	11 (45,83)	42 (23,86)	0,028
Marcadores de necrose cardíaca, n (%)	21 (87,5)	129 (73,29)	0,207
Sinais de ICC, n (%)	06 (25)	15 (8,52)	0,025
Questionário Berlim			
Alto risco para SAOS	17 (70,83)	77 (43,75)	0,016
Fração de ejeção (%), média ± DP	47,21 ± 15,26	58,04 ± 12,55	< 0,001
Tratamento durante hospitalização			
ICP, n (%)	14 (58,33)	95 (53,97)	0,828
CRM, n (%)	02 (8,33)	11 (6,25)	0,658
Apenas terapia médica, n (%)	08 (33,33)	70 (39,77)	0,658

Tabela 3 - Preditores multivariados de eventos cardiovasculares

Variável	Odds ratio	IC95%	p
Idade	1,048	1,008 - 1,090	0,019
FEVE	0,954	0,920 - 0,989	0,010
Alto risco para SAOS	3,657	1,216 - 10,996	0,021

FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

terço dos pacientes com SAOS grave. O infradesnivelamento do segmento ST estava acentuadamente atenuado durante CPAP nasal. Entretanto, esses pacientes não apresentavam doença arterial coronariana comprovada e alterações no segmento ST causadas por artefatos relacionadas à padrões de respiração podem ter contribuído. Araújo e cols.²⁵, ao estudarem um grupo de 53 pacientes com doença coronariana estável, não observaram diferença significativa no número ou duração dos episódios isquêmicos durante o sono entre pacientes com SAOS e controles. Além disso, neste estudo não houve alteração no padrão circadiano da isquemia miocárdica na SAOS ou relacionadas com apneia do sono e variabilidade

da frequência cardíaca ou arritmias.

Em estudos de longo termo, SAOS em pacientes com DAC foi associada com um aumento significativo no desfecho composto de morte, infarto do miocárdio (IM) e eventos cerebrovasculares durante um intervalo de seguimento mediano de 5 anos²⁶. Entretanto, nem o índice de dessaturação de oxigênio nem o IAH foram independentemente preditivos dos desfechos únicos de IM ou morte. Em um estudo de caso-controle, houve uma diminuição graduada na probabilidade de infarto agudo do miocárdio (IAM) com o aumento da gravidade da apneia do sono, mesmo após o ajuste para possíveis fatores confundidores²⁷.

Em um estudo de grande coorte, a SAOS estava associada com risco de morte e AVC, mesmo após ajuste pela hipertensão e outros confundidores³. Foi observado que o risco de pacientes com SAOS apresentarem morte cardíaca súbita estava aumentado durante o sono²⁸. O mesmo grupo também mostrou que pacientes com IAM de início noturno apresentavam uma maior probabilidade de ter SAOS²⁹. Coletivamente, os dados apontam para a SAOS como uma condição que pode desencadear morte cardiovascular, AVC e SCA. Embora muito se saiba sobre a associação entre SAOS

e DAC, isquemia miocárdica e infarto, os dados fornecem em sua maioria informações observacionais, embora valiosas.

Estudamos pacientes com SCA que foram admitidos em um único centro cardiovascular. Ao aplicar o QB, foi identificado que 47% da população em geral apresentavam alta probabilidade de ter SAOS. Isso está de acordo com estudos recentes que mostram alta prevalência de SAOS nesse cenário (57% e 66,6%)^{16,18,19}. Considerados juntos, esses números ressaltam a alta frequência de SAOS em pacientes com SCA e a necessidade de conduzir mais pesquisas para entender a interação SAOS-SCA.

Além disso, a modelagem da associação entre SAOS e eventos cardiovasculares para covariadas que são geralmente aceitas como fatores confundidores demonstrou que a suspeita clínica da SAOS estava independentemente associada à eventos cardiovasculares durante a hospitalização. Em nossa população, diferenças nas estratégias de tratamento não explicam a maior prevalência de eventos cardiovasculares em pacientes com SAOS (Tabela 1).

Comparados à pacientes com baixo risco de SAOS, foi demonstrado que alto risco de SAOS estava associado com um aumento no risco do composto de eventos cardiovasculares adversos (por ex., mortalidade cardiovascular, eventos isquêmicos miocárdicos recorrentes, EPA e AVC). É preciso enfatizar que o tamanho da amostra era relativamente pequeno para detectar diferença na mortalidade cardiovascular entre pacientes com e sem SAOS. Entretanto, eventos isquêmicos cardíacos recorrentes e EPA (Tabela 1) foram mais prevalentes em pacientes com SAOS. Além do potencial papel dos episódios hipóxicos ao precipitar eventos cardíacos isquêmicos, também tem sido documentada a associação de SAOS, insuficiência cardíaca e diminuição da função cardíaca^{4,30}. Além disso, a hipóxia pode aumentar a permeabilidade vascular pulmonar através de um mecanismo relacionado à endotelina, aumentando o risco de edema pulmonar³¹.

Essa evidência serviu de base para nossa opção de incluir EPA como um *endpoint* cardiovascular neste estudo prospectivo e pode explicar nosso achado de uma prevalência mais alta de EPA em pacientes com SAOS.

Em um estudo de coorte prospectivo, pacientes com e sem SAOS foram comparados em relação à frequência de IM durante intervalos diferentes do dia, com base no horário de início da dor torácica²⁹. A probabilidade de ter SAOS nos pacientes cujo infarto do miocárdio (IM) ocorreu entre meia-noite e 6 horas da manhã era seis vezes maior do que nos pacientes em quem o IM ocorreu nas 18 horas remanescentes do dia (intervalo de confiança de 95%: 1,3 a 27,3, $p > 0,01$). Entre todos os pacientes que tiveram um IM entre meia-noite e 6 horas da manhã, 91% tinham SAOS. Esses achados sugerem que a SAOS pode ser o fator desencadeante do IM.

Cassar e cols.¹⁹ relataram, em um estudo retrospectivo e observacional, que pacientes com SAOS submetidos à ICP e que continuaram aderentes ao tratamento da SAOS com CPAP, apresentavam menor mortalidade cardiovascular quando comparados com o grupo controle não-tratado, durante um período de seguimento de 5 anos. É necessário enfatizar que 70% dos pacientes foram submetidos à ICP durante o curso de um evento de SCA, mostrando que a SAOS pode ter um

impacto negativo em pacientes que sofreram uma SCA.

Em outro estudo, Yumino e cols.¹⁸ realizaram estudos do sono em todos os pacientes que foram submetidos à ICP durante o curso da SCA. Eles demonstraram que a incidência de eventos cardíacos maiores (ECAM) (morte cardíaca, reinfarto e revascularização de vaso alvo) era maior em pacientes com SAOS (23,5 vs 5,3%; $p=0,02$).

Além disso, eles documentaram que SAOS era um preditor independente de ECAM, maior perda angiográfica tardia e maior taxa de reestenose binária.

Um segundo estudo observacional prospectivo avaliou a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais em homens saudáveis, roncoadores e pacientes com SAOS tratada e não-tratada. Em homens com SAOS grave não-tratada, (IAH > 30), os eventos cardiovasculares fatais e não-fatais estavam aumentados de forma acentuada. Em contraste, os eventos cardiovasculares fatais e não-fatais em pacientes com SAOS tratada se aproximavam dos níveis observados em pacientes roncoadores³².

Um estudo recente relatou conclusões diferentes das nossas. Mehra e cols.¹⁶ analisaram 104 pacientes com SCA e com estudos do sono completos realizados em até 72 horas após a admissão hospitalar. Similar aos nossos dados, eles observaram uma alta prevalência de SAOS (66,4%) na presença de SCA. Entretanto, eles não demonstraram SAOS como sendo um fator preditivo de eventos cardiovasculares durante um período de seguimento de 6 meses. Apesar do mérito por ter realizado polissonografia para diagnosticar SAOS, a ausência de uma definição objetiva dos eventos cardiovasculares relevantes pode ter mascarado o real impacto da SAOS na presença de SCA.

Outra grande limitação de nosso estudo é o fato de não ter sido possível usar a polissonografia, como método “padrão-ouro” para confirmar nossos dados. No estudo de Mehra e cols.¹⁶, nem a probabilidade pré-teste para apneia do sono através do questionário Cleveland, o QB expandido, nem o grau de sonolência subjetiva foram capazes de prever a SAOS. Araújo e cols.²⁵ observaram que 23 pacientes (43,4%) dos 53 classificados como apresentando alto risco de SAOS pelo QB tinham um IAH ≤ 15 . Entretanto, o QB já foi validado em vários cenários clínicos e tem sido utilizado na identificação de pacientes com suspeita de SAOS com razoável sensibilidade e especificidade^{6,13,33}. Gami e cols.⁶ relataram que o risco de FA estava aumentado em pacientes com SAOS identificados através do QB. Recentemente, esses dados foram confirmados pelo mesmo grupo em um estudo maior, usando polissonografia, apoiando o papel do QB no cenário clínico⁷.

Além disso, devido à importância epidemiológica da SCA e os grandes obstáculos econômicos e logísticos para o amplo uso de estudos do sono em pacientes com SCA, novos métodos, simples e acessíveis para identificar pacientes com SAOS são urgentemente necessários.

Um dos pontos fortes do presente estudo inclui a alta prevalência de SCA, a crescente importância epidemiológica da SAOS e os grandes obstáculos logísticos e econômicos para o amplo uso de estudos do sono em todos os pacientes com SAOS.

Conclusões e implicações clínicas

O primeiro grande achado do presente estudo é que quase 50% dos pacientes com SCA também podem apresentar SAOS. O segundo maior achado é que nossos dados sugerem que a apneia obstrutiva do sono é um fator agravante de risco cardiovascular em pacientes com SCA. Dessa forma, pesquisas futuras são necessárias para confirmar nossos dados e, mais importante, para testar os efeitos do tratamento da SAOS nos desfechos (*endpoints*) cardiovasculares durante o curso da SCA. Um estudo clínico randomizado direcionado a esse assunto será essencial para responder essa questão fundamental, especialmente se considerarmos os potenciais efeitos danosos da Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) que também agravam a isquemia miocárdica³⁴.

Finalmente nossos dados demonstram a possibilidade de melhorar nosso modelo de previsão de eventos cardiovasculares durante a hospitalização causada por SCA através do uso de um método simples e acessível.

Referências

1. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342 (19): 1378-84.
2. Dart RA, Gregoire JR, Gutterman DD, Woolf SH. The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing. *Chest.* 2003; 123 (1): 244-60.
3. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005; 353 (19): 2034-41.
4. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (15): 1625-31.
5. Bradley T, Hall M, Ando S, Floras J. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest.* 2001; 119 (6): 1827-35.
6. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagla R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004; 110 (4): 364-7.
7. Gami A, Hodge D, Herges R, Olson EJ, Nykodyn J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (5): 565-71.
8. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MCI, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172 (5): 613-8.
9. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162 (1): 81-6.
10. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34 (6): 1744-9.
11. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2005; 127 (5): 1674-9.
12. Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Ortuno E, Martínez I, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest.* 2005; 127 (1): 15-22.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos cardiologistas da Unidade de Dor Torácica e a Unidade Coronariana do Hospital São Lucas, cuja cooperação tornou esse estudo possível.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo Projeto PIBIC (Programa de Iniciação Científica) do CNPq/UFS.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

13. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999; 131 (7): 485-91.
14. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a summary of the ACC/AHA/Task Force on practice guidelines development in collaboration with American Emergency Physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (7): e1-e157.
15. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand MH, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004; 110 (9): e82-e292.
16. Mehra R, Principe-Rodriguez K, Kirchner L, Strohl KP. Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Medicine.* 2006; 7 (6): 521-8.
17. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328 (17): 1230-5.
18. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kawanishi H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2007; 99 (1): 26-30.
19. Cassar A, Morgenthaler T, Lennon R, Rihal C, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1310-4.
20. Barreto-Filho JAS, Consolim-Colombo FM, Lopes HF, Sobrinho CRM, Guerra-Riccio GM, Krieger EM. Dysregulation of peripheral and central chemoreflex responses in Chagas' heart disease patients without heart failure. *Circulation.* 2001; 104: 1792-8.
21. Barreto-Filho JAS, Consolim-Colombo FM, Guerra-Riccio GM, Santos RD, Chacra AP, Lopes HF, et al. Hypercholesterolemia blunts forearm vasorelaxation and enhances the pressor response during acute systemic hypoxia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (9): 1660-6.
22. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176 (7): 706-12.

23. Franklin KA NJ, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet*. 1995; 345 (8957): 1085-7.
24. Hanly P SZ, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 1993; 71 (15): 1341-5.
25. Araújo CM, Solimene MC, Grupi CJ, Genta PR, Lorenzi-Filho G, Da Luz PL. Evidence that the degree of obstructive sleep apnea may not increase myocardial ischemia and arrhythmias in patients with stable coronary artery disease. *Clinics*. 2009; 64 (3): 223-30.
26. Mooe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164 (10 Pt 1): 1910-3.
27. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990; 336 (8710): 261-4.
28. 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.
29. Kuniyoshi FHS, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, Van der Walt C, Pasalavidijasagon, et al. Day night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(5): 343-6.
30. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Michaels SE, Stamberry E, Nishiyama H, et al. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1995; 122 (7): 487-92.
31. Carpenter T, Schomberg S, Steudel W, Ozimek J, Colvin K, Stenmark K, et al. Endothelin B receptor deficiency predisposes to pulmonary edema formation via increased lung vascular endothelial cell growth factor expression. *Circ Res*. 2003; 93 (5): 456-63.
32. Marin JM CS, 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 (9464): 1046-53.
33. Tasali E, Cauter EV, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (1): 36-42.
34. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, et al. High-dose intravenous isorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (3): 832-7.