

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

**RISCO DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO DETECTADO PELO
QUESTIONÁRIO DE BERLIM ESTÁ ASSOCIADO COM ATEROSCLEROSE
CORONARIANA.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

DANIELA MASSIERER

ORIENTADOR: PROF. DR. DENIS MARTINEZ
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. FLÁVIO DANNI FUCHS

Porto Alegre

2010

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

**RISCO DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO DETECTADO PELO
QUESTIONÁRIO DE BERLIM ESTÁ ASSOCIADO COM ATEROSCLEROSE
CORONARIANA.**

DANIELA MASSIERER

ORIENTADOR: PROF. DR. DENIS MARTINEZ

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. FLÁVIO DANNI FUCHS

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares da
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul para obtenção do título de Mestre.*

Porto Alegre

2010

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares da
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul para obtenção do título de Mestre.*

Porto Alegre

2010

“De tudo, ficaram três coisas:
a certeza que estamos sempre começando,
a certeza que é preciso continuar
a certeza que podemos ser interrompidos
antes de terminar.
Fazer da interrupção
um novo caminho,
fazer da queda um passo de dança,
do medo, uma escada,
do sonho, uma ponte
e da procura, um encontro.”

Fernando Sabino

AGRADECIMENTOS

A minha família, minha mãe Lovane, meu pai Luiz e minha irmã Carine por tudo que sou, de onde trago meus valores, minha índole, meu caráter. Muito obrigada por me apoiarem e estarem sempre ao meu lado. Amo muito vocês.

Ao meu querido amor Adalberto, pelo companheirismo, paciência e compreensão pelos vários finais de semana de envolvimento com a pesquisa. Obrigada Adalberto por completar minha vida, pela dedicação, por me incentivar e apoiar minhas escolhas. “Estamos juntos nessa!”.

Ao meu orientador professor Dr. Denis Martinez, o qual me acolheu e proporcionou a oportunidade de entrar no tão sonhado Mestrado. Obrigada pelos ensinamentos e horas despendidas em prol de meu crescimento intelectual.

À professora Dra Sandra Costa Fuchs, colaboradora e pesquisadora gerenciadora do estudo EROS-DC (Estudo sobre Disfunção Erétil, Obesidade, Sono e Doença Coronariana), pela disponibilidade e dedicação durante todo desenvolvimento do estudo, bem como nas análises e re-análises dos dados e revisão do presente trabalho.

Ao meu co-orientador professor Dr. Flávio Danni Fuchs, por me oportunizar a busca do conhecimento, contribuindo para meu crescimento profissional e para minha incorporação junto ao grupo de pesquisa. Pelo exemplo de profissionalismo e ética, acima de tudo.

Aos colegas pesquisadores, colaboradores e companheiros de trabalho do estudo EROS-DC Vanessa Zen e Charles Riedner.

Aos acadêmicos e bolsistas de iniciação científica Fernando Bourscheidt, Paulo Peroni Pellin, Natan Katz, Márcio Severo Garcia, Karina Biavatti, Isadora Fragonese Antunes e Ana Luisa Zacharias, pela colaboração durante várias etapas da pesquisa.

Aos meus queridos amigos, companheiros nas horas boas e nem tão boas, confidentes, apoiadores e pela compreensão nas horas de ausência e distância em decorrência de minha total imersão na finalização de minha dissertação.

Aos novos amigos que o Mestrado me propiciou, Ana Cláudia Tonelli Oliveira, Ana Maria Steinhorst, Vicente Côrrea Júnior, Sandro Cadaval Gonçalves, Estefânia Wittke. Pessoas de extrema humildade, gentileza, ótimos profissionais e, acima de tudo, colegas que espero levar para o resto de minha vida. Em especial a querida amiga Ana

Cláudia, pelo extremo carinho e por zelar pela saúde de meus familiares e minha saúde, de certa forma fragilizada nesses últimos meses.

Aos colegas e amigos do Cardiolab, pelo apoio, amizade e colaboração para finalização desta etapa de minha vida. À Flávia Ghizzoni, pelos inúmeros auxílios prestados, sempre disposta a me ajudar.

Aos amigos e colegas do Grupo de Pesquisa LIPES, pelo trabalho em grupo com o objetivo de avançar nos estudos na área do sono, multidisciplinarmente, com o objetivo de consolidar o grupo tornando-o referência no Brasil.

Aos funcionários do Serviço de Hemodinâmica, Unidade de Métodos Não-Invasivos e Ambulatório de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, em especial a secretária Sirlei Ferreira.

Às instituições fomentadoras de pesquisa CNPQ, CAPES e FINEP/HCPA por acreditarem na competência e seriedade dos nossos pesquisadores.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	10
Tabelas e figuras da revisão de literatura:	10
Tabelas e figura do artigo em inglês:.....	10
REVISÃO DE LITERATURA	11
1. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	11
1.1 Patologia.....	11
1.2 Prevalência	13
1.3 Fatores de risco.....	14
1.4 Diagnóstico de DAC.....	16
1.4.1 Cineangiografias.....	19
2. DISTÚRBO RESPIRATÓRIO DO SONO (DRS)	25
2.1 Epidemiologia	29
2.2 Fatores de risco.....	31
2.3 Diagnóstico da SAOS.....	32
2.3.1 Diagnóstico clínico	32
2.3.2 Polissonografia	33
2.3.3 Monitores Portáteis.....	34
2.3.4 Avaliação Subjetiva (Questionários)	36
2.3.5. Tratamento da SAOS.....	45
3. ASSOCIAÇÃO ENTRE SAOS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES	48
3.1 Evidências da associação entre SAOS e DAC.....	49
JUSTIFICATIVA	53
HIPÓTESE	53
OBJETIVOS.....	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA	55
ARTIGO EM INGLÊS.....	78
TABELAS E FIGURA DO ARTIGO	93
ANEXO I.....	98

LISTA DE ABREVIATURAS

DAC – Doença Arterial Coronariana

SAOS – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

DCV – Doença Cardiovascular

ApoB – Apolipoproteína B

ApoA1 – Apolipoproteína A-1

ECG – Eletrocardiograma

DRS – Distúrbio Respiratório do Sono

SACS – Síndrome da Apneia Central do Sono

ACS – Apneia Central do Sono

AOS – Apneia Obstrutiva do Sono

RERAs – Respiratory effort-related arousal (Esforço respiratório relacionado ao despertar)

IAH – Índice de Apneia e Hipopneia

RDI – Respiratory Disturbance Index (IDR= Índice distúrbio respiratório)

IA – Índice de Apneia

AASM – American Academy of Sleep Medicine (Academia Americana de Medicina do Sono)

PSG – Polissonografia

EEG – Eletroencefalografia

EOG – Eletroculografia

EMG – Eletromiografia

MVV – Monitor das Variáveis Ventilatórias

IMC – Índice de Massa Corporal

ASA – American Society of Anesthesiologists (Sociedade Americana de Anestesiologistas)

AVC – Acidente Vascular Cerebral

SDE - Sonolência Diurna Excessiva

QB - Questionário Berlim

ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva

OR - Odds Ratio

HR - Hazard Ratio

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure (Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas)

ICP – Intervenção Coronariana Percutânea

IC 95% - Intervalo de Confiança 95%

LISTA DE TABELAS

Tabelas e figuras da revisão de literatura:

Tabela 1. Classificação internacional dos distúrbios do sono, segundo a academia americana do sono. 2nd edition: diagnostic and coding manual.

Figura 1. Critérios diagnósticos para SAOS. Adaptado referência 61.

Figura 2. Ilustração de apneias.

Figura 3. Ilustração de hipopneias.

Tabela 2. Classificação Segundo Academia Americana de Medicina do Sono. Adaptado referência 80.

Tabelas e figura do artigo em inglês:

Figure 1. Flow diagram of subject's recruitment.

Table 1. Demographics and other characteristics of controls and cases with coronary heart disease (CHD).

Table 2. Comparison of OSA risk estimated by Berlin questionnaire in controls and cases stratified by gender and age-groups.

Table 3. Odds ratios and 95% confidence intervals in multinomial regression analysis of risk of Berlin questionnaire associated with coronary artery disease.

Table 4. The association of Berlin questionnaire with coronary artery disease according to confounding factors.*

REVISÃO DE LITERATURA

Os distúrbios respiratórios do sono são altamente prevalentes em pacientes com doença cardiovascular estabelecida. A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) afeta milhões de adultos e está presente em grande proporção de pacientes com hipertensão e com outras doenças cardiovasculares, incluindo a doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular encefálico e fibrilação atrial.¹ Recentemente, mudanças potencialmente aterogênicas associadas à SAOS passaram a ser descritas.² Na presente revisão se objetiva analisar os pontos principais da SAOS e da DAC estável bem como sua correlação.

1. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A doença arterial coronariana (DAC) ocorre por obstrução aterosclerótica das coronárias. A apresentação clínica varia desde angina estável até a morte súbita. Dentro deste espectro encontra-se o infarto agudo do miocárdio com e sem supradesnivelamento de segmento ST no eletrocardiograma e a angina instável, condições atualmente classificadas como síndrome coronariana aguda. O principal sintoma dos quadros isquêmicos é a dor torácica. Na angina estável, a dor é desencadeada pelo esforço e alivia com o repouso ou com nitrato sublingual. Nas síndromes coronarianas agudas, a dor é paroxística, mais prolongada geralmente desencadeada no repouso. Da angina ao infarto agudo do miocárdio, o grau de obstrução das coronárias progride até a completa oclusão.

1.1 Patologia

A aterosclerose é uma afecção crônica das artérias, de natureza multifatorial, caracterizando-se por endurecimento, deformidade e fragilidade das paredes dos vasos e

em decorrência do depósito de diferentes substâncias em suas túnicas íntimas arteriais.³ De acordo com sua fase evolutiva apresenta-se como: estrias gordurosas, que são formações planas, sem repercussão clínica; ou placas fibrolipídicas, formações elevadas na superfície da íntima, potencialmente capazes de determinar manifestações clínicas em função de sua magnitude e de complicações, como fissuras, roturas, hemorragias, trombos, calcificações e necrose.⁴ Além disso, agentes físicos como a hipertensão arterial intensificam as forças de cisalhamento do sangue, causando lesão endotelial.⁵ Esse processo estabelece-se de forma lenta e difusa, culminando, na vida adulta, com o aparecimento de síndromes isquêmicas sintomáticas, podendo manifestar-se através de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e doença vascular periférica.⁶

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 de células endoteliais, de moléculas de adesão vascular, de células mediadoras inflamatórias e de permeabilidade das 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.^{7 8} Células da musculatura lisa migram e proliferam. Há amplificação do recrutamento de leucócitos e agregação plaquetária aderindo ao endotélio com injúria. Com a progressão dessas alterações, as placas acumulam depósitos de lipídeos, levando a maior ativação da cascata da inflamação, perpetuando o ciclo e levando ao revestimento fibrótico desta região e possível calcificação.^{9 10} O resultado final são manifestações clínicas e eventos cardiovasculares agudos decorrentes desta obstrução.^{11 12}

As lesões ateroscleróticas têm evolução mutável, podendo-se interferir na sua progressão e na própria instabilidade das placas, desta forma a identificação adequada dos portadores de fatores de risco cardiovasculares pode contribuir para redução de casos agudos e fatais.

1.2 Prevalência

A doença cardiovascular (DCV) está entre as principais causas de morbimortalidade em diferentes países.¹³ Segundo a Organização Mundial da Saúde, 32% de todas as mortes em mulheres e 27% em homens foi causada por doença cardiovascular, sendo que dos 16,6 milhões de óbitos que ocorrem a cada ano no mundo, por doenças cardiovasculares, 7,2 milhões são relacionados à doença isquêmica (12,2% do total). A projeção é que as mortes por DCV passem de 17,1 milhões, em 2004, para 23,4 milhões, em 2030.^{14 15} Estima-se que esse aumento na mortalidade por cardiopatia isquêmica seja maior em países em desenvolvimento (120% em mulheres e 137% em homens) do que em países desenvolvidos (29% e 48%, respectivamente). Mudanças no estilo de vida associados ao crescimento econômico e urbanização, níveis de fatores de risco, reduções na morbimortalidade por doenças transmissíveis e na mortalidade no parto, sugerem que 80% da carga global de doença cardiovascular ocorrerá em países em desenvolvimento.^{16 17} No Brasil, em 2002, a doença cardiovascular foi responsável por 10,3% das internações através do Sistema Único de Saúde, totalizando 1.216.394 hospitalizações. A cardiopatia isquêmica, especificamente, foi responsável pela realização de aproximadamente 30.666 angioplastias coronarianas com implante de endopróteses coronarianas (*stents*) e 19.909 cirurgias de revascularização do miocárdio, gerando custo de 281 milhões de reais.¹⁸

1.3 Fatores de risco

O desenvolvimento da sintomatologia da DAC tem sido correlacionado a fatores de risco para a aterosclerose, que podem agir sinergicamente ou não. Apenas no início da década de 60 com o estudo de Framingham é que o conceito de fatores de risco foi introduzido para tentar explicar a doença aterosclerótica. Depois disso, estudos epidemiológicos estabeleceram fatores de risco convencionais: hipertensão arterial sistêmica, história familiar de DAC, diabetes mellitus, tabagismo, obesidade, dislipidemia e sedentarismo.^{19 20} Entretanto, somente esses fatores não explicam completamente a etiologia da aterosclerose e, além disso, não estão presentes em muitos casos da DAC, tornando-se necessária a identificação de novos fatores e marcadores de risco da doença aterosclerótica, em particular na previsão de eventos agudos.²¹

Os fatores de risco para DAC são bem conhecidos e têm sido investigados há muitos anos.^{22 23 24} A análise agregada de três estudos com grande número de participantes e seguimento de 21 a 30 anos,²⁵ arrolados no *Chicago Heart Association Detection Project in Industry*,²⁶ *Multiple Risk Factor Intervention Trial*²⁷ e *Framingham Heart Study*,²⁸ com dados originalmente publicados entre a década de 70 a 90, detectou 87% a 100% dos pacientes com doença arterial fatal tinham pelo menos um fator de risco.

Já a análise de mais de 122.000 participantes de 14 ensaios clínicos randomizados internacionais, conduzidos nos anos 90, verificou 80% a 90% dos pacientes com DAC apresentavam fatores de risco convencionais – tabagismo, hipertensão, dislipidemia e diabetes.²⁹

O INTERHEART (*A global study of risk factors for acute myocardial infarction*) ampliou a investigação de fatores de risco para infarto agudo do miocárdio para 52 países.³⁰ Esse estudo detectou razão ApoB/ApoA1 elevada, tabagismo, história de hipertensão arterial, diabetes mellitus, razão cintura-quadril aumentada e presença de

fatores psicossociais como fatores de risco para infarto agudo do miocárdio. Consumo diário de frutas e vegetais, consumo de bebidas alcoólicas três vezes ou mais na semana e atividade física moderada ou vigorosa quatro horas ou mais por semana demonstraram-se fatores protetores. A análise do estudo INTERHEART para países da América Latina (participantes de Argentina, Brasil, Colômbia, Chile, Guatemala e México) confirmou os resultados anteriores com risco atribuível à população de 88%.³¹

O AFIRMAR (*Acute Myocardial Infarction Risk Factor Assessment in Brazil*) caracterizou hipertensão arterial, tabagismo, diabetes, razão cintura-quadril, história familiar de DAC e LDL-colesterol como os principais fatores de risco para infarto agudo do miocárdio na população brasileira.³² Estudo de coorte, realizado em Porto Alegre, incluindo mais de 1000 participantes, já havia mostrado que pressão arterial sistólica, sexo masculino, obesidade, tabagismo e consumo abusivo de bebidas alcoólicas estavam associados, independentemente, com mortalidade por doença cardiovascular (desfecho composto compreendeu episódio de infarto do miocárdio fatal ou não fatal, AVC, insuficiência cardíaca, e os casos de morte súbita).³³ Estudo realizado por Fuchs e col,³⁴ mostrou que mulheres expostas a quatro ou cinco fatores de risco agregados tinham cerca de sete vezes mais chance de apresentar doença cardiovascular, do que aquelas com um ou nenhum fator de risco. Neste estudo, doença cardiovascular englobou infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, cirurgia de revascularização do miocárdio e AVC auto-relatados.

Em 2009, estudo realizado na população australiana verificou tabagismo, obesidade central, medida pela razão cintura-quadril, e razão colesterol total-HDL, juntamente com a pressão arterial sistólica, como fortes preditores de morte por DAC e doença cardiovascular.³⁵

1.4 Diagnóstico de DAC

Para a maioria dos pacientes, o diagnóstico de DAC é baseado na combinação de história clínica, na presença de fatores de risco e de exames complementares. O exame considerado padrão áureo para o diagnóstico é a cineangiocoronariografia, no entanto este exame, por ser invasivo, dispendioso e com risco não desprezível, fica reservado a poucos pacientes em investigação inicial.

Geralmente a história clínica e exame físico aliados ao eletrocardiograma (ECG) e raio-X de tórax são suficientes para discernir quem necessitará maior investigação. Vários testes não invasivos estão atualmente disponíveis para elucidação diagnóstica e sua indicação bem como escolha baseia-se na probabilidade de existir a doença. A característica da dor, típica (precordial, desencadeada por esforço ou estresse, que alivia com repouso ou nitrato sublingual e com duração inferior a 10 minutos), atípica (dor precordial sem relação com esforço, prolongada e sem alívio com repouso ou nitrato) e dor de origem não cardíaca mesclados com idade e gênero fornecem uma boa idéia da probabilidade pré-teste de quem ainda não sofreu infarto agudo do miocárdio. Os fatores de risco como hipertensão, tabagismo, dislipidemia também aumentam consideravelmente a probabilidade de DAC, sendo o diabetes o preditor mais forte de lesão.

Os testes diagnósticos não invasivos mais utilizados para diagnosticar cardiopatia isquêmica são: ECG de esforço (teste ergométrico); ecocardiograma com esforço ou sob estresse farmacológico e a cintilografia miocárdica com esforço ou sob estresse farmacológico. A escolha do teste depende fundamentalmente da probabilidade pré-teste e da capacidade do paciente realizar esforço e do ECG de repouso. O teste ergométrico é o mais amplamente utilizado por ser opção fácil, simples e de baixo custo.

Nos testes não invasivos, um resultado positivo no indivíduo com probabilidade pré-teste baixa, eleva a probabilidade de DAC de 5% para 21%, com considerável fração de pacientes com teste falsamente positivo. Em sujeitos com probabilidade pré-teste alta, o ganho diagnóstico com teste não invasivo também é ínfimo e nestes pacientes um teste negativo não exclui a doença. Já em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária (50%) um teste positivo eleva a chance de DAC para mais de 80%.

O cateterismo cardíaco continua sendo o exame “padrão-ouro” para o diagnóstico de obstrução das artérias coronárias, porém, além de ser incômodo aos pacientes, traz riscos de complicações graves. O desenvolvimento de tomógrafos ultra-rápidos e novos algoritmos de reconstrução permitem imagens estáticas das artérias coronárias. A análise destas imagens nos permite excluir doença coronária, identificar placas moles e calcificadas e se já há estreitamento significativo do calibre das artérias coronárias. Dentre as principais indicações da angiotomografia das artérias coronárias, resalta-se: avaliação de coronárias anômalas; avaliação de pacientes com probabilidade intermediária de DAC e com testes funcionais não diagnósticos ou conflitantes; avaliação de pacientes com baixa probabilidade pré-teste de DAC, mas com teste funcional positivo; e estudo de pacientes com limitação para a realização de cateterismo.

A ressonância magnética cardíaca é um exame com extensa aplicação na prática cardiológica e nas doenças vasculares. Não utiliza radiação ionizante, o contraste endovenoso é baseado no gadolínio e permite diversas informações em um só exame. Em um único exame, se obtêm análise da anatomia estrutural cardíaca, da função, perfusão e viabilidade miocárdica. As principais indicações são o estudo: viabilidade miocárdica; função sistólica global e segmentar; massas e volumes ventriculares; perfusão e isquemia miocárdica; trombos intracavitários; complementar à

ecocardiografia em situações selecionadas de cardiopatias congênitas. Atualmente não se encontra indicação de tomografia computadorizada na análise inicial dos casos suspeitos de coronariopatia, útil para os casos sintomáticos cuja probabilidade é intermediária a partir de exames não-invasivos.³⁶

Estes procedimentos diagnósticos, isolados ou sequenciais, aliados ao quadro clínico fornecem boa informação sobre a probabilidade de doença, bem como prognóstico, sendo muitas vezes suficientes para determinar a terapêutica que na maioria dos casos é conservadora.

Os casos em que ocorrer as seguintes possibilidades abaixo descritas devem ser submetidos ao exame de diagnóstico definitivo, a cineangiocoronariografia (grau de recomendação IIa).

1 - teste francamente positivo com mau prognóstico

a) Teste ergométrico: infradesnivelamento do ST maior ou igual a 2 mm; infradesnivelamento do segmento ST maior que 1 mm no primeiro estágio; infradesnivelamento do segmento ST com duração maior que 5 minutos na recuperação; diminuição da pressão sistólica acima de 10 mm Hg.

b) Cintilografia miocárdica: hipoperfusão múltipla em mais de um território vascular; hipoperfusão extensa; captação pulmonar do radiofármaco; dilatação ventricular transitória após exercício.

c) Ecocardiograma de estresse: hipocontratilidade transitória em múltiplas regiões; alto escore de alterações de contratilidade; dilatação cardíaca grave.

2 - Testes não invasivos com diagnóstico incerto nos quais o benefício do diagnóstico de certeza suplanta o risco e o custo da angiografia;

3 - Pacientes que não podem ser submetidos a testes não invasivos por incapacidade física, doença ou obesidade mórbida;

4 - Pacientes que apresentam exigência ocupacional para um diagnóstico definitivo;

5 - Pacientes muito jovens no início dos sintomas com testes de imagem não invasivos ou outros parâmetros clínicos sugerindo causa não aterosclerótica para isquemia miocárdica (anomalia de artéria coronariana, doença de Kawasaki, dissecção primária coronariana, vasculopatia induzida por radiação);

6 - Pacientes com suspeita de espasmo coronariano nos quais o teste provocativo pode ser necessário.^{37 38}

1.4.1 Cineangiocoronariografia

O cateterismo cardíaco consiste em introduzir um cateter até o coração, através de artéria periférica localizada nos membros superiores ou na região da virilha. Este cateter é posicionado nas artérias coronárias e no ventrículo esquerdo, realizando-se injeções de substância contrastante (cineangiocoronariografia e ventriculografia). Define a anatomia coronária, através da visualização angiográfica dos vasos coronarianos. Os termos cineangiocoronariografia, cinecoronariografia e coronariografia têm o mesmo significado.

Em pacientes sintomáticos, com provas funcionais positivas para isquemia ou quando essas são indefinidas na presença de sintomas importantes, está indicado o procedimento para embasar a decisão terapêutica. Essa, geralmente baseia-se em avaliação clínica, sintomas do paciente, comprometimento e extensão das lesões nas artérias coronárias. O emprego de padrões técnicos adequados, protocolos padronizados e a execução do procedimento por profissional experiente tornam o método seguro, com baixa taxa de complicações. Os riscos estão relacionados à gravidade da DAC e uso de contrastes radiológicos.

Mesmo assim, devido ao seu caráter invasivo, complicações potenciais maiores podem ocorrer, tais como morte, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico, com taxas de incidência de 1 em cada 1.000 exames.³⁹ Outra dificuldade do método se trata da concordância interobservador e de sua acurácia. Relatos de concordâncias variam de 65%⁴⁰ a 86%.⁴¹ Já a acurácia tem sido mensurada através de estudos comparativos entre o resultado da angiografia coronariana com os achados patológicos *post mortem*, observando-se taxas de concordância de 79%⁴² a 89%.⁴⁰

A indicação de cineangiocoronariografia é feita quando o potencial benefício supera os riscos, seja pela definição da condição cardíaca do paciente ou obtenção de informações para a tomada da decisão terapêutica, tratamento medicamentoso exclusivo e revascularização percutânea ou cirúrgica. A avaliação do comprometimento das artérias coronárias através de escores de gravidade faz parte do processo de decisão sobre condutas terapêuticas e inúmeros desses têm sido desenvolvidos para este propósito.

No entanto, nem sempre este exame é indicador confiável do significado funcional das estenoses coronarianas devido aos limites de resolução e pode ser ineficaz em determinar placas que são propensas a desencadear o evento coronariano agudo. O uso rotineiro da cineangiocoronariografia, sem testes não-invasivos prévios, não é aconselhável, exceto nos casos com probabilidade elevada de doença significativa, em parte devido ao custo elevado, e também devido à morbimortalidade associada.

A indicação de procedimentos invasivos sem critérios e sem exames prévios têm levado proporções de pacientes com resultado de artérias coronárias normais ou não-significativas de doença coronariana após cineangiocoronariografia. A literatura sugere taxas de angiografia coronariana normal que chegam a 20% do total e são ainda maiores em mulheres.⁴³

Cineangiocoronariografia é o padrão-áureo para diagnóstico de cardiopatia isquêmica, por caracterizar anatômica e funcionalmente a DAC. A angiografia digital permite quantificar com certa precisão o grau de oclusão arterial e faz-se necessária antes da revascularização para identificar as áreas que deverão ser tratadas. Muitas formas de quantificação têm sido descritas. A principal compreende a presença ou não de uma estenose coronariana significativa, como sugerido pelo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Study (BARI Study),⁴⁴ que consiste na presença de uma estenose com redução de 50% ou mais da luz coronariana em relação ao diâmetro vascular imediatamente anterior. Ellis *et al.*⁴⁵ classificam estenoses “de alto grau” como aquelas que apresentam mais de 80% de redução do diâmetro vascular na angiografia quantitativa digital, ou mais de 90% na análise angiográfica não-digital.

Nos casos de doença coronariana crônica, a quantificação da extensão da coronariopatia tem sido aferida predominantemente de duas formas, essencialmente quantitativas. A primeira forma é a mais simples e amplamente utilizada,⁴⁶ consistindo do número de vasos que apresentam pelo menos uma lesão estenótica significativa.⁴⁷ A outra forma é o chamado escore de Gensini, que busca estimar a quantidade de miocárdio comprometida por cada lesão.⁴⁸

O escore de Gensini consiste da pontuação angiográfica que reflete o papel da placa baseado na angiografia coronariana quantitativa, levando em consideração a gravidade da estenose em cada segmento coronariano de acordo com o seu grau e a importância anatômica do vaso acometido. No entanto, lesões em bifurcações, tortuosas e calcificadas não são pontuadas. Reduções do diâmetro vascular de 25%, 50%, 75%, 90%, 99% e oclusões completas são pontuadas com escores de 1, 2, 4, 8, 16 e 32, respectivamente. Ainda, para cada segmento vascular em que a estenose coronariana se encontrar, é aplicado um fator multiplicador funcional, de acordo com a área de sua perfusão miocárdica. Então, para cada estenose presente na angiografia é multiplicado o

escore de estenose pelo fator multiplicador, sendo que o somatório destes resultados fornece o escore de Gensini.

A base de dados do estudo *Coronary Artery Surgery Study* (CASS) permitiu avaliar o valor prognóstico de diferentes escores angiográficos, realizada em 8.773 pacientes com pelo menos DAC mínima, não submetidos à cirurgia ou o foram posteriormente. A análise do percentual de estreitamento de segmentos arteriais foi estimada visualmente.⁴⁵

Seguem definições e características dos oito índices de extensão da doença detectada através de arteriografia coronariana:

1. Número de vasos com doença. Esse índice varia de zero a três vasos com doença, considerando 70%, ou mais de redução no diâmetro interno da artéria coronária direita, descendente anterior ou artéria circunflexa. Redução de 50% ou mais no diâmetro interno do tronco da coronária esquerda é considerada doença de dois vasos. Pacientes com artéria coronária direita, descendente anterior ou circunflexa com redução no diâmetro inferior a 70% e redução menor de 50% no tronco da coronária esquerda são classificadas como apresentando escore zero. Nesse caso, os pacientes são considerados como tendo DAC mínima ou moderada.

2. Número de segmentos arteriais proximais com doença. Este índice varia de zero a três segmentos proximais doentes. O critério para presença de segmentos proximais doentes é o mesmo do índice anterior e o escore também varia de zero a três, porém é restrito a análise da porção proximal dos vasos.

3. Escore de segmentos arteriais proximais. O escore varia de zero a sete. O critério para presença de obstrução é o mesmo usado para o número de vasos com doença, descrito no índice um e restrito a porção proximal. O escore reflete ambos, número de segmentos proximais com doença e a localização do vaso afetado. Nesse escore, o grau de estenose da artéria coronária descendente anterior recebe maior

pontuação do que estenose da artéria circunflexa proximal ou coronária direita proximal. Escore sete é dado quando três segmentos proximais, com ou sem tronco da coronária esquerda, estão acometidos.

4. Índice Friesinger. O escore varia de 0 a 15, avaliando-se separadamente, com pontuação de zero a cinco, cada uma das três artérias coronárias principais. - Escore zero: indica ausência de anormalidades; - escore um: estreitamento trivial do lúmen, inferior a 29%; - escore dois: estreitamento localizado (de 30 a 68%); - escore três: estreitamentos múltiplos (de 30-68%); - escore quatro: estreitamento do lúmen (de 69 a 100%), sem oclusão de 100% em segmentos proximais; - escore cinco: oclusão total de um segmento proximal.⁴⁹

5. Escore de Gensini modificado. Pesos são atribuídos para cada segmento de coronária, em relação ao tamanho e importância, e os que irrigam regiões maiores do miocárdio recebem maior peso. Atribui peso maior para estreitamento luminal mais grave. Para cada segmento os dois pesos são multiplicados e a soma constitui o escore de Gensini modificado.⁵⁰

6. Índice do *National Heart and Chest Hospital* (NHCH). Baseado no diagrama esquemático da árvore arterial coronariana é calculado pelo produto da fração de abertura luminal dos segmentos em cada ramo da árvore.⁵¹

7. O Índice *National Heart and Chest Hospital* (NHCH) modificado. Usa o produto da fração de abertura luminal como no índice NHCH dando maior peso à artéria descendente anterior do que a circunflexa.

8. Escore de segmentos arteriais. Derivado da soma ponderada dos estreitamentos luminiais de segmentos específicos das artérias coronárias. Segmentos levados em consideração são o tronco da coronária esquerda, ramos proximal e médio da artéria coronária descendente anterior, ramos proximal e médio da coronária direita,

proximal e distal da artéria circunflexa e primeira marginal obtusa. O tronco da coronária esquerda e os três segmentos proximais receberam maior peso.

A consolidação dos procedimentos terapêuticos de revascularização miocárdica determinou a necessidade de padronização dos métodos de quantificação da obstrução coronariana. O escore SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery*), é o mais recente e parece estar sendo progressivamente mais utilizado em novas aplicações. Análise do ensaio clínico SYNTAX evidenciou a capacidade desse escore predizer desfechos em pacientes submetidos à terapia de revascularização percutânea, levando em consideração o impacto funcional da circulação coronariana com todos seus componentes anatômicos, incluindo a presença de bifurcações, oclusões totais, trombos, calcificações e vasos de pequeno calibre.^{52 53} Esse estudo foi desenhado para comparar a terapia de revascularização percutânea com endoprótese coronariana recoberta *versus* cirurgia de revascularização, em pacientes com DAC em três vasos ou lesão de tronco de coronária esquerda.⁵³

O escore SYNTAX baseia-se em algoritmo angiográfico compreensivo, incorporando várias classificações angiográficas validadas, baseadas na morfologia e localização da DAC.⁵⁴ O escore SYNTAX reflete o padrão de aterosclerose coronariana e a dificuldade técnica da intervenção percutânea, visto que seu propósito original foi servir como ferramenta para auxiliar na decisão sobre duas terapias de revascularização: percutânea ou cirúrgica. Cada lesão coronariana com obstrução luminal maior ou igual a 50% em vasos com diâmetro maior ou igual a 1,5 mm são pontuadas, entretanto o papel da placa não é avaliado.

O escore SYNTAX leva em consideração a análise visual das artérias coronárias, com boa reprodutibilidade, tendo impacto nos desfechos em pacientes submetidos à angioplastia após dois anos. Entretanto, não tem efeito sobre os desfechos

após revascularização cirúrgica.^{55 56} Esse escore gradua lesões coronarianas em relação ao impacto funcional, localização e complexidade, gerando escore numérico. Estudo realizado em dois centros italianos comparou pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda submetidos à revascularização percutânea e cirúrgica divididos em dois grupos: escore SYNTAX menor ou igual a 34 ou superior a 34. Ao término do estudo, a revascularização percutânea apresentou mortalidade similar à revascularização cirúrgica em pacientes com escore SYNTAX menor ou igual a 34. Entretanto, nos pacientes com escore SYNTAX superior a 34 a revascularização percutânea apresentou uma mortalidade significativamente maior comparada à terapia cirúrgica.⁵³

Diante do acima exposto, diversos critérios têm sido utilizados em diferentes estudos que avaliam e quantificam estenoses coronarianas significativas. Assim, a definição de coronariopatia deve ser analisada cuidadosamente para resultados possam ser adequadamente comparados, diminuindo vieses decorrentes de variadas definições.

2. DISTÚRPIO RESPIRATÓRIO DO SONO (DRS)

Distúrbio respiratório do sono (DRS) é o termo usado para descrever um espectro de distúrbios respiratórios que ocorrem durante o sono.⁵⁷ Dos DRS as duas principais categorias são a síndrome da apneia central do sono (SACS) e a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). A tabela 1 exemplifica a classificação de acordo com a Academia Americana do Sono.⁵⁸

Tabela 1. Classificação internacional dos distúrbios do sono, segundo a academia americana do sono. 2nd edition: diagnostic and coding manual.⁶⁰

Síndrome da apneia central do sono

Apneia central do sono primária

Outras apneias centrais do sono devido à condição médica

Padrão de respiração Cheyne-Stokes

Respiração periódica de alta altitude

Apneia central do sono devido à condição não médica

Cheyne-Stokes ou alta altitude

Apneia central do sono devido à droga ou substância

Outro distúrbio respiratório relacionado ao sono, devido à droga ou substância

Apneia do sono primária na infância (Apneia do sono formalmente primária do recém-nascido)

Síndrome da apneia obstrutiva do sono

Apneia do sono adulto

Apneia do sono pediátrica

A principal diferença entre apneias centrais e obstrutivas é o mecanismo fisiopatológico que promove o distúrbio respiratório. Apneia central envolve a parada do estímulo proveniente do controle ventilatório central (perda de esforço respiratório). Apneia obstrutiva ocorre por obstrução da via aérea superior em seu segmento colapsável, na faringe. Pode ser causada tanto por anormalidade anatômica como por controle anormal dos músculos que mantêm a permeabilidade das vias aéreas superiores.⁵⁷

A síndrome da apneia do sono caracteriza-se por múltiplos episódios de cessações da respiração durante o sono, suficientes para causar hipoxemia e hipercapnia arterial. Cada apneia termina com despertar transitório e a repetição leva à fragmentação do sono. O sono interrompido perde sua arquitetura normal, altera os estágios do sono e provoca respostas exacerbadas do sistema nervoso autônomo.^{59 60}

Os episódios de apneia do sono são classificados como apneia central do sono (ACS), obstrutiva (AOS), ou mista. O critério de diferenciação entre elas (AOS e ACS) é a presença concomitante ou ausência de esforço respiratório, respectivamente.

A AOS é caracterizada por interrupções repetitivas da ventilação durante o sono causada pelo colapso no nível da faringe, interrompendo o fluxo de ar, apesar da manutenção dos esforços inspiratórios.^{61 62 63} Já a ACS é causada por disfunção dos

centros neurais que regulam a respiração, ocorrendo principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca^{64 65 66 67 68} e as apneias mistas são eventos caracterizados por ACS inicial seguidos pelo componente obstrutivo.⁶⁹

A síndrome clínica mais frequente, definida como SAOS, inclui AOS e sintomas associados. Para preencher os critérios diagnósticos de SAOS o paciente deve apresentar tanto sintomas subjetivos quanto presença de eventos respiratórios obstrutivos documentados pela polissonografia. A **Figura 1** demonstra as possíveis associações de sintomas com a presença de eventos. O achado de mais de 15 eventos/hora também caracteriza diagnóstico de SAOS mesmo na ausência de sintomas.

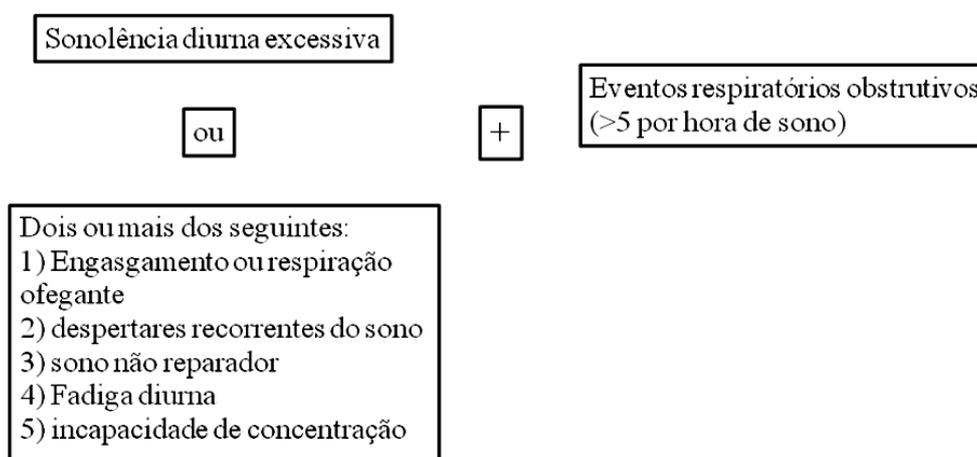


Figura 1. Critérios diagnósticos para SAOS. Adaptado referência 61.

Os eventos respiratórios obstrutivos podem incluir *apneias*, *hipopneias* ou *esforços respiratórios relacionados ao despertares (RERAs)* em inglês). Abaixo estão definidos os eventos supracitados. *Apneia e hipopneia*: Diminuição no fluxo ou dos movimentos da parede torácica de amplitude menor que 10% (apneia) ou 70% (hipopneia) da linha de base. Estes eventos devem durar pelo menos 10 segundos. Eles estão associados tanto com dessaturação > 3% ou despertar. Apneias (**figura 2**) e hipopneias (**figura 3**) diferem quanto ao grau de obstrução da faringe, entretanto têm fisiopatologia e impacto clínico semelhante.

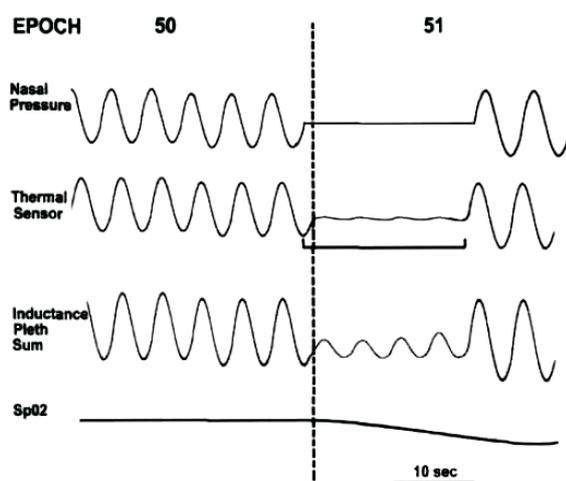


Figura 2.

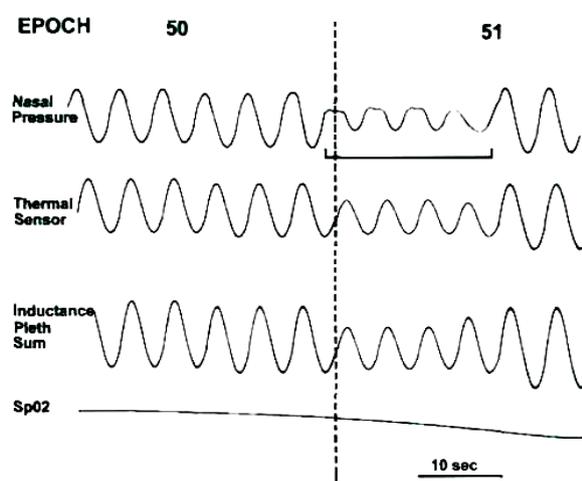


Figura 3.

Índice de apneia e hipopneia (IAH): Número total de apneias e hipopneias divididos pelas horas de sono. É a medida mais utilizada para reportar os resultados polissonográficos.

Esforços respiratórios relacionados ao despertares (RERAs): Sequência de respirações caracterizada pelo aumento do esforço respiratório levando a despertares no sono, porém que não satisfazem os critérios de apneia ou hipopneia. Estes eventos devem preencher os critérios seguintes: (1) Padrão da pressão esofágica progressivamente mais negativa, terminando em súbita mudança na pressão para nível menos negativo e despertar; (2) O evento perdura por 10 segundos ou mais.

Índice distúrbio respiratório (IDR ou RDI em inglês): Número total de apneias, hipopneias e RERAs divididos pelas horas de sono.⁵⁹ Parâmetro também popularmente utilizado para relatar os achados polissonográficos.

Os sinais e sintomas mais comuns da SAOS são ronco e sonolência diurna excessiva (SDE), além de pausas respiratórias testemunhadas durante o sono.^{70 71 72} Sabe-se que a SDE está relacionada com a fragmentação do sono e conseqüentemente privação do sono crônica.⁷³ Essas alterações, além de causar aumento no risco de acidentes de trabalho e automobilísticos,^{74 75} também resultam em prejuízos no desempenho dos estudos, no trabalho, nas relações familiares e sociais dos pacientes com SAOS.^{76 77}

A Academia Americana de Medicina do Sono, leva em consideração, como critério de gravidade da SAOS, duas categorias, uma quantitativa baseada no IAH e outra, qualitativa determinada pela sonolência diurna (**Tabela 2**).⁷⁸ A classificação da gravidade é fundamentada pelo componente mais grave.

Tabela 2. Classificação segundo Academia Americana de Medicina do Sono. Adaptado referência 80.

Categoria	IAH (eventos/hora sono)	Sonolência excessiva diurna ou episódios de sono involuntário durante atividade.
Leve	5-15	Rara
Moderado	15-30	Moderada
Grave	>30	Exige cuidado

2.1 Epidemiologia

A prevalência da SAOS varia de acordo com a medida e os critérios utilizados para definir a condição⁷⁸ bem como as características da população estudada.⁷⁹ Segundo o estudo realizado por Young T e cols.,⁸⁰ encontrou-se IAH $\geq 5/h$ em 9% das mulheres e 24% dos homens, com idade entre 30 e 60 anos. Os autores consideraram como critério para SAOS, além do IAH $\geq 5/h$, a presença de sonolência excessiva diurna avaliada por duas questões concebidas pelos autores. Assim, apenas 4% dos homens e 2% das mulheres preencheram critérios para síndrome. Estes dados, porém, estão desatualizados. Em primeiro lugar, o estudo iniciou a coleta de dados em 1988, antes da obesidade nos Estados Unidos atingir as proporções atuais de epidemia. Em segundo lugar, a tecnologia de detecção de eventos respiratórios utilizada na época está superada.

Recentemente, estudo⁸¹ avaliou a SAOS na população adulta de São Paulo, usando dados do censo 2000 para coletar na cidade amostra representativa de 1000 indivíduos. Os autores encontraram a surpreendente prevalência SAOS em 32,8% da população. Importante salientar: a taxa encontrada neste estudo é de 5 a 10 vezes mais alta que estudos prévios. Algumas das possíveis explicações para estas diferenças são o uso de cânula nasal (detecta 16% mais eventos respiratórios) além do diagnóstico da SAOS baseado nos critérios mais recentes da AASM,⁵⁸ de 2005 que inclui RERAs no IAH (ampliando o leque de sintomas) e não exige presença de sintomas para diagnóstico quando IAH $> 15/h$.

Na população européia, pesquisas desenvolvidas na Espanha, chegaram a conclusão que 26% dos homens e 28% das mulheres tinham IAH ≥ 5 e 14% dos homens e 7% das mulheres tinham IAH ≥ 15 , dentre a população com idade entre 30-70 anos.⁸² Já na população asiática estima-se que a prevalência de SAOS (definida por IAH ≥ 5) seja de 4,5 % em homens e 3,2% nas mulheres.⁸³

Estes dados sugerem que a SAOS é prevalente em vários países e em diferentes grupos étnicos e raciais, entretanto, a maioria dos indivíduos com SAOS são assintomáticos.⁷⁸ Esse fator pode ter implicações na saúde pública, porque as relações entre SAOS e doenças cardiovasculares não parecem estar relacionadas à presença de sintomas da SAOS.⁸⁴

Yumino *et al.*⁸⁵ encontraram prevalências de AOS e de ACS de 37% e de 23%, respectivamente entre pacientes portadores de insuficiência cardíaca e disfunção sistólica, utilizando como escore IAH ≥ 10 , em instituição para tratamento clínico otimizado da insuficiência cardíaca.

2.2 Fatores de risco

Algumas características associadas à SAOS incluem sexo masculino,⁸⁶ meia-idade,⁸² obesidade,⁸⁷ circunferência cervical aumentada, roncos habituais, SDE, fadiga, sono não reparador e apneia observada.^{78 63 79} A presença de algumas particularidades anatômicas também colabora para a suspeição da doença, como retrognatia, palato mole rebaixado, hipertrofia tonsilar e macroglossia.⁸⁸

A prevalência e gravidade de SAOS são provavelmente mais altas nos grupos etários mais velhos.^{82 89} Porém estudos demonstram haver pico de prevalência em indivíduos de meia-idade, com declínio após a idade de 65 anos.⁹⁰ Assumindo que muitas doenças cardiovasculares se agravam com a idade, a coexistência de SAOS com doença cardiovascular é comum, às vezes tornando difícil determinar se SAOS ocasiona doenças cardiovasculares ou se é apenas efeito secundário.⁹¹ As alterações anatômicas da faringe relacionadas à idade podem levar a colapsabilidade das vias aéreas superiores⁹² o que explica, em parte, o aumento da prevalência da SAOS nos idosos.

Segundo os dados de Tufik *et al.*,⁸¹ homens de 20 a 29 anos são dez vezes mais propensos do que as mulheres a ter SAOS, embora a diferença entre os gêneros desapareça gradativamente após a menopausa.⁹³ Este aumento na prevalência de SAOS pós-menopausa ocorre, principalmente, em mulheres sem terapia de reposição hormonal, sobretudo, ainda permanece inferior a dos homens na mesma faixa de idade.^{94 95}

Assim como o avanço da idade, também o ganho de peso é forte fator predisponente ao agravamento da SAOS.⁸⁷ A obesidade afeta negativamente a função respiratória, devido ao acúmulo de gordura no pescoço, podendo interferir no lúmen da faringe e influenciar seu colapso

durante o sono.⁹⁶ Além disso, a frequência de eventos respiratórios durante o sono é diretamente proporcional ao aumento do peso corporal, ganho de peso de 10% aumenta o risco de desenvolver SAOS (moderada a grave) em seis vezes.⁸⁷ O aumento da prevalência da SAOS nos países ocidentais, paralelo ao aumento progressivo na constância de sobrepeso e obesidade, repercute nas estimativas observadas em vários estudos populacionais demonstrando 70% dos pacientes com SAOS são obesos.⁹⁷ A correlação entre a obesidade e o IAH é menor na Ásia que nos indivíduos caucasianos, sugerindo que fatores raciais e a própria prevalência de obesidade podem afetar a prevalência da SAOS.^{90 98}

A obstrução nasal é fator interessante na causação da SAOS. A resistência nasal aumentada exige pressão inspiratória mais negativa, exacerbando a probabilidade de colapso. Curiosamente, porém, a desobstrução nasal, não reduz o IAH.⁹⁹

Tabagismo igualmente pode aumentar o risco para desenvolvimento de SAOS, possivelmente por causar estreitamento faríngeo, como resultado de inflamação. Fatores hereditários também aumentam o risco por razões não totalmente esclarecidas.^{100 101}

O diagnóstico é definido pela associação da clínica com critérios polissonográficos. Deste modo, a importância do diagnóstico e posterior tratamento da SAOS se deve ao fato de ela ser uma das principais causas de sonolência diurna excessiva, além de poder contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares graves.

2.3 Diagnóstico da SAOS

2.3.1 Diagnóstico clínico

O encaminhamento adequado pelo médico para estudo do sono começa com o histórico do paciente e exame físico. As queixas mais comuns dos pacientes são sonolência diurna, sono não-reparador e insônia de manutenção do sono. Os familiares do paciente reclamam do roncar noturno e muitas vezes, percebem as pausas respiratórias.¹⁰²

A impressão clínica, utilizando combinação de sintomas, exame físico e outros dados objetivos, é utilizada para estratificar pacientes de risco e permite encaminhá-los para investigação diagnóstica mais acurada.¹⁰³ Achados do exame físico, tais como escore Mallampati, hiperplasia tonsilar, e estreitamento lateral peritonsilar têm sido associados com o SAOS independente do índice de massa corporal ou da circunferência do pescoço.^{104 105} Obesidade foi estimada em até 40% dos casos dos distúrbios respiratórios do sono, nos Estados Unidos.¹⁰⁶ Ronco, quando associado à alta prevalência de SAOS, tem valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 63% e 56%, respectivamente.¹⁰⁷ Apneias presenciadas e hipersonolência (separadamente ou juntos) em outros estudos tiveram valores preditivos positivos e negativos que vão de 40 a 60%.¹⁰⁸ O uso de oximetria noturna domiciliar somente como ferramenta de triagem para SAOS tem sensibilidade de apenas 31% e pode levar a subestimação da gravidade da doença.¹⁰⁹ Combinações dos fatores acima modestamente aumentam a capacidade preditiva de modelos diferentes para níveis de 60-70%.

A impressão clínica baseada somente nos sintomas, porém, tem baixa sensibilidade (50-60%) e baixa especificidade (63-70%)¹¹⁰ para o diagnóstico dos distúrbios do sono, carecendo, para sua confirmação, do uso de exame objetivo como a polissonografia.¹⁰³

2.3.2 Polissonografia

A polissonografia é o padrão áureo para diagnóstico de SAOS. O teste é realizado durante a noite, no laboratório do sono, quando vários parâmetros fisiológicos são monitorados enquanto o paciente dorme na clínica do sono. Os sinais coletados podem ser classificados em quatro grupos principais: aqueles relacionados ao reconhecimento de sono [Eletroencefalograma (EEG); eletrooculograma (EOG); eletromiograma (EMG) submentoneano], ao monitoramento de arritmias cardíacas (ECG), à respiração (fluxo, esforço tóraco-abdominal e oximetria) e à detecção de transtornos de movimento (EMG de pernas, braços e masseteres). O fluxo pode ser monitorado de diferentes formas, incluindo termistor oro-nasal, pletismografia indutiva ou sistema de cânula nasal com transdutor de pressão. O termistor é pouco sensível, pois fornece dados de temperatura,

permitindo apenas inferir o fluxo de ar.¹¹¹ A monitorização da pressão nasal tornou-se o método preferido para a detecção de eventos respiratórios porque o sinal de fluxo se aproxima das medições do fluxo de ar obtido com pneumotacógrafo, o método padrão para medição do fluxo de ar.^{112 113} Os dados de fluxo aéreo e movimentos torácicos e abdominais, junto com a saturação de oxigênio, revelam o desempenho respiratório e quantificam o número de apneias e hipopneias durante o sono.

Atualmente, a polissonografia noturna ainda é exame oneroso para os sistemas públicos de saúde e inexistente na maioria dos centros de atenção primária,¹¹⁴ tornando-se indisponível para a população. Em hospitais públicos, existem longas listas de espera para realização do mesmo, isso faz com que alternativas diagnósticas simples sejam mais utilizadas.

2.3.3 Monitores Portáteis

Comparados a polissonografia, os monitores portáteis são menos dispendiosos, não necessitam de técnicos para operá-los e avaliam os pacientes em seu ambiente natural, na sua própria cama. Por outro lado, são mais propensos a falsos diagnósticos, pois não permitem a distinção entre apneia central e obstrutiva, não informam os estágios do sono e não detectam outros problemas não relacionados à respiração. Ainda assim, os monitores portáteis são úteis em diagnosticar e filtrar pacientes de alto risco para SAOS, pois, o tipo obstrutivo representa a maioria dos casos nas clínicas de sono. Na Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), porém, a prevalência de apneia central chega a 40%.¹¹⁵

A Academia Americana de Medicina do Sono publicou em 2007 parâmetros regulatórios de prática para testes de “screening”, com dispositivos portáteis para diagnóstico da SAOS. Esses explicitam que a monitorização portátil pode ser usada como alternativa ao exame de polissonografia (PSG) para o diagnóstico de SAOS em pacientes com probabilidade pré-teste elevada de SAOS (moderada a grave) e deve ser realizada apenas em conjunto com avaliação completa do sono.¹¹⁶

A polissonografia portátil engloba diversos dispositivos que monitoram vários parâmetros, desde a simples oximetria de pulso até a monitorização completa, adotada na polissonografia de laboratório, porém é realizada sem supervisão de técnico. Os monitores são classificados em 4 níveis:¹¹⁷

Nível I- polissonografia padrão. Descrito acima.

Nível II- polissonografia Ampla. Parâmetros medidos: PSG com no mínimo 7 canais (EEG, ECG ou FC, EMG mentoniana, EOC, fluxo aéreo, esforço respiratório e saturação de oxigênio).

Nível III- teste de apneia do sono portátil modificada. Parâmetros medidos: mínimo 4 canais [ventilação ou fluxo aéreo (no mínimo 2 canais de movimento respiratório ou movimento e fluxo aéreo), FC ou ECG e saturação de oxigênio].

Nível IV- gravador contínuo de um ou dois bioparâmetros. Parâmetros medidos: 1 ou 2 canais (saturação de oxigênio ou fluxo aéreo).

Quando comparados à polissonografia, apresentaram sensibilidade de 88 a 100% e especificidade de 79 a 88%.^{118 119} O dispositivo de Monitorização das Variáveis Ventilatórias (MVV), Somnocheck, foi comparado com a PSG e obteve sensibilidade de 97% e especificidade de 100% para IAH ≥ 10 como diagnóstico de SAOS.¹²⁰ Em recente revisão sobre o emprego de monitores portáteis na identificação da síndrome em questão, pondera-se, em centros onde a PSG não é facilmente disponível, que a utilização de monitores portáteis para identificação de pacientes com SAOS pode ser útil e tornar mais precoce o diagnóstico.^{121 122}

Diversas pesquisas já avaliaram a acurácia do monitor portátil comparado ao padrão-áureo no diagnóstico da SAOS.¹²³ Recentemente, estudo de validação do monitor portátil tipo III realizado encontrou sensibilidade de 96% e especificidade de 64% para o diagnóstico de SAOS em população com suspeita clínica de apneia do sono. Desta forma, comprovando que o monitor portátil possibilita correto diagnóstico e manejo da doença além de ser aplicável com logística facilitada, menor custo e com boa acurácia.^{124 125}

Monitores portáteis também não são largamente utilizados e pouco disponíveis no sistema público. Desta forma, ferramentas de filtro devem ser consideradas na avaliação de pacientes

independente da sua doença de base. O uso da combinação de sinais e sintomas clínicos, modelos clínicos preditivos ou questionários padronizados podem ajudar a prever e identificar pacientes com alto-risco para ocorrência de SAOS, particularmente naqueles com doenças cardiovasculares.

2.3.4 Avaliação Subjetiva (Questionários)

Diferentes questionários são utilizados para fins de diagnóstico clínico de rotina, no acompanhamento da resposta ao tratamento estabelecido, em estudos de pesquisa clínica e epidemiológicos. São principalmente internacionais e poucos foram validados para o português. Podem estimar e prever a gravidade dos distúrbios do sono, fornecendo assim informações de triagem para os exames diagnósticos objetivos.

São vários os enfoques dados nesses questionários, alguns avaliam a latência do sono (tempo para seu início), outros a qualidade, aspectos comportamentais, sonolência diurna, e também o risco para a ocorrência da SAOS.

Dentre eles podemos citar:

Sleep Apnea Scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ)

Escala de 12 itens relacionados aos distúrbios respiratórios foi validada em grande número de pacientes. Composto por oito questões e quatro outros itens relacionados a peso, tabagismo, idade e índice de massa corporal (IMC: peso (kg) / altura (m²), que geram escore bruto. O escore total estende-se de 0 a 60. Douglass *et al.* calculou as curvas ROC para o SA-SDQ e sugeriu pontos de corte de 36 para homens e 32 para as mulheres.¹²⁶

Sleep Disorders Questionnaire

Este questionário foi usado na coleta de dados do Estudo de coorte “Sleep Heart Health Study”, iniciado em 1988.⁸⁰ O questionário consiste de questões quantitativas e qualitativas avaliando os hábitos e problemas relacionados ao sono. Os itens do questionário foram adaptados de outras pesquisas de sono aplicados em amplas populações. A partir de 6 perguntas utilizando escala de 5 pontos (além da categoria “não sei”) os participantes foram classificados em roncadores.¹²⁷ Este instrumento foi utilizado somente nesta coorte. Algumas publicações referentes

a esta não descrevem sucintamente o método e não apresentam em si suas questões e categorias de frequência.

Pittsburgh Sleep Quality Index

Validado em população psiquiátrica,¹²⁸ questionário auto-aplicado que avalia a qualidade do sono e distúrbios no intervalo de tempo de um mês, fornecendo índice de gravidade e natureza do distúrbio. Dezenove itens individuais que avaliam sete domínios, os quais incluem: qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono habitual, distúrbios do sono, uso de medicação para dormir e disfunção diurna. Cada domínio é pontuado numa escala de 0 (melhor) a 3 (pior), e estes subescores são somados para produzir escore total global que varia de 0 (melhor) a 21 (pior).

Mini-sleep Questionnaire (MSQ)

Instrumento desenvolvido por Zomer *et al.*,¹²⁹ é usado para avaliar a qualidade subjetiva do sono através da escala que mede a frequência de dificuldade do sono. Composto por dez domínios que avaliam insônia e sonolência diurna excessiva. A versão original foi composta de sete itens que estimam sintomas de hipersonia, e um sobre manutenção do sono. Após, três itens a respeito dos sintomas de insônia foram adicionados. Cada item é pontuado na escala variando de 1 (nunca) a 7 (sempre) e o escore total para cada subescala é definido como a soma aritmética das notas de seus itens. A soma total da pontuação é dividida em quatro níveis de dificuldade para dormir: 10-24 pontos, boa qualidade de sono; 25-27 pontos, dificuldade de sono leve; 28-30 pontos, dificuldade de sono moderada; e ≥ 31 pontos, dificuldade de sono severa. A pontuação total oferece a estimativa de qualidade do sono, escores mais elevados refletem mais problemas de sono. A versão em Português do MSQ foi publicada recentemente,¹³⁰ na qual foram avaliadas as propriedades psicométricas, consistência interna e confiabilidade da tradução.

Sleep Quality Scale (SQS)

Questionário desenvolvido por grupo coreano¹³¹ com o objetivo de avaliar a qualidade do sono em pacientes com insônia e na população geral. Composto de 28 itens, graduados em uma escala de quatro pontos, tipo Likert, categorizado em 6 componentes, os quais incluem: disfunção

diurna, restauração após o sono, dificuldade em adormecer, dificuldade em levantar, satisfação com o sono e dificuldade na manutenção do sono. O escore varia de 0 a 84, com maior escore indicando qualidade do sono diminuída. Este instrumento inclui mais itens relacionados à disfunção diurna e função restauradora do sono do que outras escalas incluindo a de Pittsburgh Sleep Quality Index.

O mesmo grupo validou recentemente a escala em pacientes com SAOS e demonstrou alta confiabilidade para medir a qualidade do sono nesses pacientes.¹³² No entanto o estudo apresenta limitações (tamanho amostral reduzido e maioria dos indivíduos era do sexo masculino) que prejudicam a qualidade psicométrica do questionário.

STOP Questionnaire

A Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) recomenda a realização do “checklist” como ferramenta de rotina para triagem de pacientes em perioperatório com SAOS. É constituído por 12 itens para adultos e 14 itens para as crianças.¹³³ O “checklist” faz parte do consenso, porém não foi validado em qualquer população de doentes.

A mesma sociedade desenvolveu e validou o STOP Questionnaire em pacientes cirúrgicos como ferramenta de filtro para SAOS. Ferramenta de triagem auto-administrada inclui quatro perguntas sim/não. Sua sigla significa: S (snoring)- ronco; T (tiredness)- cansaço; O (observed you stop breathing)- paradas na respiração observadas; P (blood pressure)- pressão arterial.¹³⁴ Neste mesmo trabalho os autores apresentaram o modelo de escore alternativo incorporando IMC, idade, circunferência do pescoço e gênero ao STOP Questionnaire, chamado de STOP-Bang. [BANG= **B** (BMI); **A** (Age); **N** (Neck circumference); **G** (Gender)].

O STOP-Bang foi desenvolvido com o objetivo de melhorar ainda mais a sensibilidade do questionário STOP para detectar mais pacientes com SAOS, especialmente SAOS moderada e grave. A sensibilidade e valor preditivo negativo (VPN) são significativamente mais elevados usando o STOP-Bang. As sensibilidades com IAH > 5, > 15, > 30 foram 83,6; 92,9 e 100%, respectivamente, o VPN correspondentes foram 60,8; 90,2 e 100%.¹³⁴

O estudo foi realizado com intuito de validar o QB e o ASA checklist como ferramentas de filtro para SAOS em pacientes cirúrgicos e compará-los ao STOP Questionnaire.¹³⁵ Os autores encontraram respostas similares ao questionário STOP, tanto do QB quanto do ASA checklist, demonstrando nível de sensibilidade moderadamente elevado, variando de 65,6% a 87,2% para diferentes pontos de corte do IAH. O QB apresentou alta sensibilidade para SAOS moderada a grave (78,6-87,2%), entretanto a especificidade foi baixa e não significativa.

Snoring Questionnaire

Composto por três diferentes questões com o objetivo de produzir dados sobre ronco e comportamentos relacionados, como possíveis indicadores de SAOS. Foi aplicado em pacientes encaminhados a clínicas do sono.

As questões aplicadas foram: (1) Com que frequência durante a noite de alguma forma você ronca?; (2) Com que frequência durante a noite você ronca alto e sofre interrupções?; (3) Com que frequência durante a noite, você prende a respiração, ou parar de respirar durante o sono?. Cada pergunta podia ser respondida da seguinte forma: (1) nunca; (2) poucas vezes, (3); às vezes; (4) muito frequentemente; (5) geralmente (sempre ou quase sempre); ou deixado em branco.¹³⁶

Sleep Questionnaire

Descrito por Haraldsson 1992,¹³⁷ o questionário é baseado na definição de SAOS pela Associação Americana de Sono de 1979. Consiste de cinco perguntas com respostas codificadas de 0 a 4 [0= não sei; 1= raramente ou nunca; 2=ocasionalmente; 3= frequentemente (várias vezes na semana); 4= incessantemente]. As respostas de frequentemente ou incessantemente constituíam sim se caracterizando como sintoma constante, ao passo que nunca ou ocasionalmente constituíam não.

As questões utilizadas para o diagnóstico clínico do SAOS foram: 1) Você ronca dormindo?; 2) Já lhe falaram que você para de respirar várias vezes durante o sono?; 3) você sofre de despertar no meio do sono?; 4) você tem dificuldade em adormecer, ou voltar a adormecer

depois de um despertar no meio do sono?; 5) você anda tão cansado que adormece contra vontade durante o dia?

O auto-relato é uma ferramenta diagnóstica de SAOS sensível, entretanto leva a alta incidência de interpretações falso-positivas. Ronco pesado pode causar distúrbios do sono e sonolência diurna, porém, quando associado com relato de paradas na respiração ou frequentes despertares do sono leve, há o registro de suspeitada de SAOS.

Escala de sonolência de Epworth (ESE)

A ESE avalia a probabilidade de adormecer em 8 diferentes situações, ativas e passivas. O escore alcança valor máximo de 24, sendo considerados anormais valores acima de 10. A ESE foi validada em estudos com polissonografia e mostrou fraca correlação entre o escore aferido pelo questionário e o distúrbio do sono diagnosticado.^{138 139} É reativamente estável quando reaplicada em controles saudáveis e é capaz de detectar variações da sonolência diurna excessiva em pacientes submetidos a tratamento, particularmente em pacientes com SAOS. A ESE apresenta alguns problemas, por exemplo, algumas situações apresentadas na presente escala são ambíguas. Além disso, a sonolência excessiva pode variar considerando-se a mesma situação, dependendo da duração ou do momento do dia em que é realizada.¹⁴⁰

Questionário Berlim

O instrumento denominado Questionário Berlim (QB), foi desenvolvido por especialistas em apneia do sono reunidos em Berlim, Alemanha, em 1996. São analisados itens remetidos a presença e frequência de comportamento do ronco, sonolência ou cansaço ao acordar-se e história de obesidade ou hipertensão. A presente dissertação baseia-se na avaliação deste questionário.

A primeira validação do QB trouxe onze questões organizadas em três categorias, cinco perguntas relacionadas ao ronco e à cessação da respiração na categoria 1; quatro questões relacionadas com sonolência diurna na categoria 2; uma pergunta sobre pressão arterial elevada, e uma pergunta a respeito do IMC na categoria 3. Quando duas das três categorias são classificadas como positivas (sintomas persistentes e frequentes) para o paciente, este é classificado como sendo de alto risco para AOS.¹⁴¹

Importante ressaltar que há sugestões de modificações na interpretação do questionário, assim como utilização de critérios ligeiramente diferentes adaptados as características da população que se pretende estudar, como, por exemplo, a exclusão da dos itens presença de hipertensão e obesidade (presentes na categoria 3), sugerida por Nardone DA.¹⁴² Ou ainda como foi utilizado por Gus M *et. al*, o qual desconsiderou a pergunta relacionada à presença de hipertensão, já que a população em estudo era portadora desta doença. Assim, o autor adaptou a categoria 3, classificando-a como resposta positiva com base na presença de $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$.¹⁴³

O desempenho preditivo do QB para SAOS varia entre diferentes populações de pacientes. Em indivíduos de atenção primária, a sensibilidade e especificidade foram de 86% e 77%, respectivamente (IDR > 5/h), e sensibilidade de 54% e especificidade de 97% (IDR > 15/h) avaliados por monitor portátil domiciliar de SAOS.¹⁴¹

Em pacientes de nível terciário pré-selecionados através de 4 questões de filtro e excluídos todos aqueles com quaisquer sintomas típicos de SAOS ou comorbidades que poderiam aumentar significativamente o risco de SAOS, foi aplicada versão modificada do QB. Este apresentou sensibilidade de 86% e especificidade de 95%, com IAH > 5/h.¹⁴⁴

Ahmadi N *et al.*,¹⁴⁵ aplicaram o QB em 130 pacientes de clínicas do sono, objetivando determinar a especificidade e sensibilidade do questionário comparado aos IDR obtidos pela polissonografia. Observaram que o QB identificou 76 (58,5%) pacientes em alto risco para SAOS, porém a polissonografia identificou somente 34 (26,2%) dos 130 pacientes com IDR > 10. Além disso, o QB apresentou valor preditivo muito baixo. A sensibilidade e especificidade do questionário de Berlim foram de 68% e 49% com IDR > 5; 62% e 43% com IDR > 10 e de 57% e 41% com IDR > 15. Desta forma, demonstrando que o questionário não é instrumento apropriado para identificação de pacientes com SAOS em clínicas do sono. Este estudo apresenta diversas limitações, tais como: natureza retrospectiva, prontuários selecionados de forma consecutiva no sistema, a grande maioria apresentava queixa de sonolência diurna excessiva, o que sabidamente pode alterar a sensibilidade e especificidade do teste. Além disso, seus resultados diferem dos

existentes na literatura, nos quais o QB demonstrou detectar SAOS com alta sensibilidade e especificidade.^{141 144 146}

Hiestand *et al.*¹⁴⁷ identificou, em entrevista por telefone em amostra significativa da população americana, que dos 1.506 respondedores, 26% dos participantes enquadraram-se nos critérios de alto risco para SAOS de acordo com o QB. Ou seja, um em cada quatro indivíduos da amostra representativa de adultos parece ter alto risco para SAOS, com o risco crescente até a idade de 65 anos.

Friedman M *et al.*¹⁴⁸ realizaram estudo transversal retrospectivo em centro de atenção terciária. O objetivo foi determinar a sensibilidade e especificidade do QB e outro escore de sono para prever a SAOS, além de propor nova ferramenta de triagem incorporando fatores subjetivos e objetivos. Para prever $IAH \geq 5/h$, a sensibilidade e especificidade foram, respectivamente, 0,615 e 0,226 para o QB. Os autores ressaltam algumas limitações do estudo, tais como: somente foram analisados os dados dos questionários dos pacientes que se submeteram a PSG; número de pacientes que foram diagnosticados com SAOS leve pela PSG foi relativamente pequeno e não houve grupo controle para teste do algoritmo proposto. A ferramenta de “screening” proposta pelos autores, que incorpora medidas subjetivas e objetivas em uma única equação preditiva, demonstrou altas taxas de sensibilidade e especificidade e 82,5% dos diagnósticos foram preditos com acurácia.

Estudo de coorte prospectivo foi realizado em pacientes consecutivos com AVC isquêmico agudo. Foi avaliado o risco e presença de SAOS nestes pacientes e examinada a correlação da síndrome com alguns fatores de risco e desfechos. O QB identificou 105 pacientes (60,4%) com alto risco para SAOS. Aqueles com diagnóstico prévio de SAOS tiveram maior probabilidade de morte no primeiro mês após o AVC (risco relativo 5,3; IC95% 1,4-20,1) comparados com aqueles sem SAOS.¹⁴⁹

Gantner D *et al.*¹⁵⁰ realizou estudo na população chinesa com alto risco cardiovascular para avaliar a acurácia diagnóstica de dois métodos para diagnóstico de SAOS (QB e dispositivo de monitoramento domiciliar- oximetria e registros de pressão nasal). Alto risco cardiovascular foi

definido como indivíduos que tiveram evento cardiovascular anterior, ou pelo menos dois dos seguintes sintomas: história de hipertensão, idade acima de 55 anos, fumante atual, diabetes mellitus e $IMC \geq 27$. QB apresentou valores de razão de probabilidade positiva e negativa no limite, indicando restrita utilidade diagnóstica global nesta população. Os autores justificam os resultados devido ao fato da alta prevalência de hipertensão (95%) encontrada dentre os indivíduos em estudo. Entretanto a sensibilidade do QB para detecção de SAOS moderada-grave foi de 0,92 e valor preditivo negativo de 0,81. Estes valores poderiam contribuir para a redução do número de exames do sono necessários para identificar pacientes com SAOS moderada-grave, como para a participação em ensaios clínicos.

O QB também já foi aplicado em outras amostras clínicas de indivíduos. Chilukuri K *et al.*¹⁵¹ definiram a presença de SAOS pelo QB com o intuito de determinar se alto risco de SAOS (pelo QB), poderia prever a eficácia da ablação por cateter na fibrilação atrial. Observaram alta prevalência da SAOS (44%) em pacientes com fibrilação atrial, avaliado pela QB. Pacientes com alto risco para SAOS têm alta taxa de recorrência de fibrilação, quando comparados aos pacientes de baixo risco após ablação por cateter.

Recentemente o QB foi aplicado no contexto de hipertensão resistente. Alto risco no QB associou-se independentemente a hipertensão resistente [Odds Ratio (OR) 4,1; IC95% 1,80-9,31; $p < 0,01$], ajustado para gênero, idade, IMC, e duração da hipertensão. A sensibilidade e especificidade do QB para o diagnóstico de SAOS foi de 85,5% (75,3-92,0%) e 65,0% (52,0-76,0%), respectivamente.¹⁴³

Revisão sistemática publicada em 2010 avaliou e identificou questionários disponíveis para “screening” de SAOS.¹⁵² Os estudos deveriam preencher os seguintes critérios: 1) ter utilizado questionário baseado no paciente como ferramenta de rastreamento de SAOS em indivíduos adultos (≥ 18 anos); 2) acurácia do questionário avaliada, comparando seus resultados com os resultados de PSG noturna; 3) SAOS claramente definida pelo IAH, índice de apneia (IA), ou índice de distúrbio respiratório (IDR) ≥ 5 ; 4) informação devidamente apresentada permitindo a construção da tabela de contingência 2 X 2; 5) questionário e texto completos escritos em inglês.

Dez estudos (n=1484 pacientes) preencheram os critérios de inclusão. O QB foi o questionário mais comum (quatro estudos), seguido do questionário de sono Wisconsin (dois estudos). Dos estudos conduzidos exclusivamente em população com distúrbios do sono, sensibilidade agrupada foi de 72,0% (IC95% 66,0-78,0%; $I^2=23,0\%$) e especificidade agrupada de 61,0% (IC95% 55,0-67,0%; $I^2=43,8\%$). Já os estudos realizados com pacientes sem história de distúrbios do sono, sensibilidade sumarizada foi de 77,0% (IC95% 73,0-80,0%; $I^2=78,1\%$) e especificidade sumarizada de 53,0% (IC95% 50-57%; $I^2=88,8\%$).

Para prever a existência de SAOS ($IAH \geq 5$) o Wisconsin tem a maior sensibilidade e o QB tem a maior especificidade. Entretanto, a validade destes estudos é incerta, devido aos potenciais efeitos de pré-triagem e o risco de viés de verificação. Em termos de predição de SAOS moderada ou grave, o STOP-Bang e o QB tiveram a maior sensibilidade e especificidade, respectivamente. Os questionários STOP e STOP-Bang demonstraram validade metodológica elevada, razoável acurácia e recursos fáceis de usar. Enfatiza-se na revisão supracitada que o risco de viés de verificação não pode ser eliminado dos estudos incluídos na presente revisão, principalmente devido a informações insuficientes.

Em 2009, metanálise foi realizada com o objetivo de avaliar os testes clínicos de “screening” para SAOS.¹⁵³ A proposta do estudo foi de identificar a melhor abordagem para predição clínica de SAOS, comparando resultados dos testes clínicos na exatidão do diagnóstico e gravidade da doença. O QB e o Sleep Disorders Questionnaire foram os questionários mais precisos. No entanto, existe alto grau de heterogeneidade metodológica e taxa de falso-negativos em todos os questionários e na maioria dos modelos de predição clínica, sendo possível que proporção significativa de pacientes com SAOS não será identificada pelos questionários e a maioria dos modelos clínicos. Embora as análises cumulativas fossem realizadas para todas as características dos testes, a grande heterogeneidade impediu explicação mais específica dos resultados agrupados. Em termos gerais, os modelos clínicos tiveram marginalmente melhor odds ratio diagnóstico agrupado do que os modelos de questionários para predição do diagnóstico de

SAOS (OR diagnóstico agrupado 10,49 vs 5,02) e predição de severidade (OR diagnóstico agrupado 17,24 vs 10,12).

2.3.5. Tratamento da SAOS

Existem várias alternativas terapêuticas para tratamento da SAOS, entretanto todas devem ser avaliadas caso a caso. A abordagem cirúrgica, com traqueostomia ou ampliação das vias aéreas superiores pode ser considerado no grupo de pacientes com anormalidades anatômicas específicas, como retrognatismo, tonsilas hipertróficas, que exijam correção ou que sejam refratários ao tratamento convencional. Abstinência de álcool e sedativos, terapia posicional e tratamento da obstrução nasal também são opções terapêuticas. A redução do peso corporal é opção terapêutica para SAOS, podendo levar a redução da gravidade da SAOS,^{154 155} melhora da eficiência do sono e diminuição do ronco. A perda de peso é eficaz na obesidade mórbida, podendo normalizar o número de eventos respiratórios, em pessoas com baixo peso, porém, não terá qualquer efeito.

Recente meta-análise avaliou 12 estudos (n=342 pacientes), os quais deveriam preencher o critério de ter realizado PSG antes e pelo menos três meses após cirurgia bariátrica. A cirurgia resultou em redução significativa na gravidade da SAOS (definida pelo IAH).¹⁵⁶

No ano de 2009 pesquisadores finlandeses publicaram ensaio clínico randomizado com acompanhamento de pacientes com sobrepeso durante um ano. Demonstraram que dieta de baixa caloria e aconselhamento de modificação no estilo de vida acarreta redução significativa de peso (grupo intervenção: $-10,7 \pm 6,5$ Kg vs grupo controle: $-2,4 \pm 5,6$ Kg; $p= 0,001$) em pacientes com SAOS leve, além de promover diferença estatisticamente significativa na variação média do IAH entre os grupos estudados (grupo intervenção: $-4,0 \pm 5,6$ vs grupo controle: $0,3 \pm 8,0$; $p= 0,017$).¹⁵⁷ O seguimento de dois anos desta amostra indicou que as mudanças na dieta e estilo de vida mantiveram-se sustentadas, refletindo na perpetuação da melhoria dos sintomas associados à SAOS.¹⁵⁸

A apneia é mais exacerbada e prevalente na posição supina, com alguns pacientes apresentando SAOS apenas nessa postura.^{159 160} Para os indivíduos com este problema específico,

técnicas comportamentais com objetivo de manter o indivíduo em decúbito lateral durante o sono podem oferecer benefício.

O tratamento mais eficaz para SAOS grave é a pressão positiva contínua na via aérea (CPAP).^{161 162} O dispositivo consiste de máscara nasal ligada ao ventilador que mantém a pressão positiva fixa para impedir o colapso das vias aéreas superiores. Desta forma, age eliminando os eventos respiratórios, corrigindo a saturação de oxihemoglobina e a macroestrutura do sono. A pressão prescrita do CPAP é baseada na pressão necessária para eliminar todos os roncos, apneias e hipopneias durante todas as fases do sono e nas variadas posições do corpo, obtida durante polissonografia.

O uso de CPAP é indicado para o tratamento da SAOS moderada a grave e para pacientes com SAOS leve e sintomas associados e/ou doença cardiovascular subjacente.^{163 164} O tratamento com CPAP resolve ou melhora a arquitetura do sono, sonolência diurna, função cognitiva, humor, qualidade de vida e doença cardiovascular.¹⁶⁵ Várias revisões,^{166 167} e metanálises,¹⁶⁸ além dos parâmetros de prática da AASM sustentam que o tratamento clínico da SAOS melhora significativa os sintomas diurnos (sonolência), noturnos (apneia) e da qualidade de vida.

O tratamento só é eficiente se houver adesão. O nível de incorporação está relacionado com a gravidade da doença¹⁶⁹ e é comparável à adesão do paciente a outras terapias de doenças crônicas.¹⁷⁰ Pacientes com SAOS leve podem ter menor comprometimento da função cognitiva e sintomas diurnos, tornando imperceptível a melhora com o tratamento e consequente abandono do aparelho.

Kribbs e col.¹⁷¹ observaram que dos pacientes com SAOS tratados com CPAP, apenas 46% usaram o aparelho por no mínimo quatro horas em pelo menos 70% de todas as noites. Taxas de adesão mais elevadas podem ser conseguidas através de abordagem educacional e suporte ao paciente. As principais causas de abandono do tratamento estão relacionadas a dificuldades de adaptação a máscara e ao próprio dispositivo, alto custo do aparelho, intolerância a pressões elevadas e efeitos secundários como boca seca e/ou garganta, irritação nasal, lesão tecidual facial, dor mandibular, dentre outras.

O tratamento com aparelho intra-oral é alternativa eficaz para pacientes com SAOS leve a moderada que não toleram o tratamento com CPAP.⁹³ Estes aparelhos são presos aos dentes promovendo avanço mandibular e, conseqüentemente, da língua. Usados durante o sono, impedem deslocamento dorsal da língua e o colapso dos tecidos moles da orofaringe aumentando o espaço aéreo e a estabilidade das vias aéreas.

O uso de dispositivos orais pode reduzir os escores do IAH e sonolência diurna, além de melhorar os níveis da pressão arterial.^{172 173} Ensaio clínico randomizado cruzado avaliou o uso do aparelho oral durante 4 semanas. Foi utilizado outro aparelho similar projetado como placebo em 61 pacientes com SAOS (IAH > 10/h). Houve redução de 50% na média do IAH avaliado pela PSG e redução de 3,3 e 3,4 mm Hg, respectivamente, para PA sistólica e diastólica no período tratado em relação ao grupo placebo.¹⁷⁴

Esta alternativa não-invasiva produz resultados positivos dentro de curto período de tempo. Estes aparelhos são de fácil manuseio e fabricação, de ação reversível, baixo custo e bem tolerados pelos pacientes. Embora não tão eficazes quanto o CPAP na redução da SAOS, ronco e melhorada função diurna, tem papel no tratamento do ronco e SAOS.

Os procedimentos cirúrgicos disponíveis incluem remoção de tonsilas (eficaz principalmente na população pediátrica), ressecção da úvula e palato mole para ampliar a orofaringe (uvulopalatofaringoplastia, uvulopalatoplastia assistida por laser) e modificações estruturais para aumentar a permeabilidade nasal. Opções cirúrgicas mais radicais incluem reconstrução craniofacial (avanço maxilo-mandibular) e traqueostomia.¹⁷⁵

Revisão publicada em 2005 pela Cochrane¹⁷⁶ concluiu que os estudos disponíveis não suportam o uso da cirurgia para pacientes com SAOS porque não foi demonstrado benefício significativo. Estudos comparando aparelhos orais ao CPAP ou a uvulopalatofaringoplastia (UPPP) demonstram que os aparelhos reduzem IAH em 42%, CPAP em 75% e UPPP em 30%.¹⁷⁷

3. ASSOCIAÇÃO ENTRE SAOS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Há décadas se reconhece a SAOS como problema de saúde pública.¹⁷⁸ Na cardiologia, porém, apenas nos últimos anos as associações profissionais como a American Heart Association e o American College of Cardiology publicaram revisões sobre a associação entre SAOS e cardiopatia. Sobretudo, ainda não há recomendações para busca de SAOS como parte da rotina de avaliação do risco cardiovascular ou tratamento da SAOS como forma de prevenção ou tratamento de doenças cardiovasculares.⁷⁸

Pacientes com apneia do sono têm risco aumentado de hipertensão arterial sistêmica,^{179 180} ¹⁸¹ arritmias cardíacas,^{146 182 183} hipertensão arterial pulmonar,^{184 185} insuficiência ventricular direita e esquerda,^{186 187 188} infarto agudo do miocárdio,^{189 190} AVC^{191 192 193 194 195} e de morte súbita^{196 197} durante o sono.

A prevalência de SAOS é mais alta em populações com doenças cardiovasculares (DCV),¹⁹⁸ como hipertensão arterial (30-83%),^{199 200} insuficiência cardíaca (12-53%),^{201 202 203} doença isquêmica cardíaca (30 -58%),^{204 205} e AVC (43-91%).^{206 207 208} No entanto, possíveis variáveis confundidoras necessitam ser consideradas e a coexistência dessas comorbidades com SAOS não demonstram causalidade. Porém, dados epidemiológicos sustentam o conceito da SAOS contribuir na iniciação ou progressão de várias doenças cardiovasculares.⁸⁴

Além disso, vários fatores etiológicos presentes em ambas as doenças dificultam a distinção entre as consequências diretas da SAOS e do seu papel no agravamento da doença cardiovascular concomitante. Todavia, o papel independente da SAOS na morbidade e mortalidade cardiovascular está bem estabelecido.²⁰⁹

Estudos de casos-controle e epidemiológicos demonstram associação significativa entre SAOS e DCV.²¹⁰ Nestes estudos o odds ratio foi maior para indivíduos com SAOS moderada a grave. Os autores sugerem a necessidade de limiar mínimo de SAOS (~25-30 eventos/hora sono) com dessaturações de oxigênio significativas para ocasionar DCV.²¹¹

A fisiologia cardiovascular é modificada devido ao estresse periódico e repetitivo imposto pela SAOS. Esses estresses têm origem mecânica, hemodinâmica, autonômica, neural e

inflamatória.⁶⁰ Os mecanismos subjacentes à doença cardiovascular em pacientes com SAOS são ainda pouco compreendidos. O processo seria multifatorial, incluindo hiperatividade do sistema nervoso simpático,^{212 213 214 215} ativação seletiva das vias inflamatórias,^{216 217 218 219} disfunção endotelial,^{220 221 222} resistência à insulina e distúrbio do metabolismo lipídico.^{123 223 224 225}

3.1 Evidências da associação entre SAOS e DAC

Estudos prévios de base populacional já demonstravam associação entre ronco habitual e aumento significativo de risco para *angina pectoris*, infarto do miocárdio e AVC.^{226 227 228} Acredita-se que a hipóxia intermitente induzida pelas apneias seja o principal fator aterogênico.²²⁹
230

Autores suecos acompanharam 408 pacientes com DAC submetidos à avaliação polissonográfica, durante período mediano de 5,1 anos. Eles observaram aumento relativo de 70% para desfechos combinados de morte, infarto do miocárdio e eventos cerebrovasculares (AVC e ataque transitório isquêmico) com índice de dessaturações de oxigênio ≥ 5 . Também notaram SAOS aumentou independentemente o risco para eventos cerebrovasculares (Hazard Ratio= 2,98; IC95% 1,43-6,20; $p=0,004$)²⁰⁵ Recentemente o mesmo grupo publicou trabalho com acompanhamento de 10 anos de 392 pacientes com DAC aferida por angiografia coronariana e examinados por polissonografia noturna. O estudo objetivava avaliar a relação da SAOS com AVC, morte e IAM. SAOS foi definida por IAH ≥ 5 /h. AVC ocorreu em 47 (12%) dos 392 pacientes durante todo seguimento. Pacientes com IAH 5-15/h e com IAH ≥ 15 /h tiveram 2,44 e 3,56 vezes mais risco de AVC, respectivamente, comparados aqueles sem apneia, independente de fatores de confusão como idade, gênero, IMC, função ventricular esquerda, diabetes mellitus, hipertensão, intervenção arterial coronariana, fibrilação atrial, AVC isquêmico transitório prévio e tabagismo. Desfechos morte e IAM não foram relacionados com SAOS.²³¹

Estudos publicados no ano de 2005 relacionaram modulação autonômica às alterações agudas e crônicas da SAOS.^{232 233} Os eventos hipoxêmicos repetitivos em decorrência da apneia promovem oscilação da atividade simpática, estendendo-se durante a vigília, podendo contribuir

para o desenvolvimento de aterosclerose ou para progressão no caso de lesões ateroscleróticas pré-existentes devido à formação de oxi-radicais, proliferação intimal e dano tecidual.^{234 235}

Acredita-se que estes fatores possam contribuir para o aumento nas taxas de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares em pacientes com SAOS.^{192 236 237} No estudo de Peker *et al.*²³⁸ pacientes com SAOS apresentaram aumento na possibilidade de desenvolver DCV independente da idade, IMC, pressão arterial e tabagismo, com redução desta possibilidade frente ao tratamento eficiente da SAOS.

Outro importante estudo observacional com acompanhamento de 10 anos avaliou eventos cardiovasculares fatais (morte por infarto do miocárdio ou AVC) e não-fatais (infarto do miocárdio ou AVC não fatais, cirurgia de *bypass* arterial coronariano e angiografia coronariana transluminal percutânea). Participaram do estudo 1651 indivíduos, dentre eles, roncoadores, pacientes com SAOS não tratada, pacientes em tratamento com CPAP e homens saudáveis recrutados da comunidade. A análise multivariada mostrou que o risco para eventos cardiovasculares fatais (OR 2,87; IC95% 1,17-7,51) e não-fatais (OR 3,17; IC95% 1,12-7,51) estava significativamente elevado em pacientes com SAOS não tratada comparados a controles saudáveis.²³⁹

Mooe *et al.*²⁴⁰ encontrou prevalência de 37% (IAH \geq 10/h) em 142 homens com DAC avaliados angiograficamente comparados a indivíduos controles hígidos pareados por idade. Em 1999, outro estudo demonstrou altas taxas de prevalência de SAOS em pacientes com DAC, que variam de 14 a 37%,²⁴¹ corroborando com os achados prévios.

Estudos com análise angiográfica sugerem que a SAOS pode contribuir para a gravidade da DAC,²⁴² além de considerar a apneia como fator de risco agudo, responsável pelo rompimento de placas vulneráveis, com conseqüente infarto agudo do miocárdio (IAM).²⁴³ Grupo alemão analisou a associação da SAOS com perda luminal após intervenção coronariana percutânea (ICP). Perda luminal tardia, marcador de reestenose e remodelamento do vaso, foram determinados através de angiografia coronariana quantitativa após 6,9 \pm 3,1 meses. Demonstraram que perda luminal tardia foi significativamente mais elevada em pacientes com IAH $>$ 10/h (0,7 \pm 0,69 mm vs.

0,38 ± 0,37 mm, p = 0,01), concluindo que pacientes com SAOS e DAC têm alto grau de perda luminal tardia.²⁴⁴

Outro indicador de aterosclerose subclínica (calcificação das artérias coronárias) também foi avaliado em estudo publicado. Os autores utilizaram tomografia computadorizada para quantificar os escores de calcificação. Os pacientes avaliados não apresentavam nenhuma história de DAC. A calcificação estava presente em 67% dos pacientes com SAOS e 31% dos pacientes sem SAOS (p <0,001). Observou-se relação dose-resposta entre a gravidade da SAOS e calcificação das artérias coronárias, entretanto, a chance de calcificação foi estatisticamente diferente apenas em indivíduos com SAOS grave.²⁴⁵

No estudo de Peker *et al.*²⁰⁴ autores demonstraram correlação independente entre SAOS e DAC em 62 pacientes que necessitaram de cuidados intensivos para *angina pectoris* ou infarto do miocárdio. Após cinco anos de acompanhamento destes pacientes, 59 pacientes com DAC e SAOS finalizaram o estudo. IAH foi único preditor independente de mortalidade cardiovascular.²³⁶

Já os dados do Sleep Heart Health Study¹⁸⁰ revelaram modesto, porém significativo, aumento do risco de 1,2 (IC 95% 0,99-1,62) de DAC autoreferida nos pacientes com IAH ≥ 30/h comparados aqueles com IAH < 1,5/h. Talvez este efeito possa ter sido atenuado devido ao pequeno número de pacientes que se encontravam no quartil mais elevado de IAH.

Yumino *et al.*²⁴⁶ encontraram alta prevalência de SAOS (57%) em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos à ICP. Nesses pacientes SAOS mostrou-se ser preditor independente de desfechos angiográficos e clínicos (morte cardíaca, reinfarto do miocárdio ou revascularização do vaso) após ICP.

Aboyans *et al.*²⁴⁷ estudaram 40 homens, submetidos à polissonografia 37 ± 9 dias após o IAM e mostraram que a prevalência de SAOS foi significativamente mais elevada nos pacientes com IAM durante a manhã, no período entre 06:00h e 11:59h, sugerindo os distúrbios respiratórios do sono como “gatilho” do IAM.

Turmel J *et al.*²⁴⁸ avaliaram a influência da SAOS no volume da placa aterosclerótica coronariana através do 3D-IVUS (ultra-som tridimensional intravascular) em pacientes com DAC

estável. Foram avaliados 19 pacientes (12 com IAH \geq 15/h e 7 com IAH $<$ 15/h). Os pacientes com IAH \geq 15 apresentaram maior volume de placa aterosclerótica coronariana ($238 \pm 69 \text{mm}^3$ vs $169 \pm 64 \text{mm}^3$; $p=0,0047$). Além disso, também observaram a relação positiva entre fragmentação do sono e volume da placa aterosclerótica.

Franklin *et al.*,²⁴⁹ na análise transversal da coorte do Sleep Heart Health Study, estudaram pacientes com angina noturna e observaram que 9 de 10 pacientes apresentaram SAOS e os sintomas e sinais eletrocardiográficos de isquemia diminuíram durante tratamento com CPAP. Alterações do segmento ST durante o sono foram encontradas em portadores de SAOS mesmo na ausência de DAC, associados com apneias prolongadas e revertidos com uso do CPAP.²⁵⁰

Trabalho prospectivo com “follow up” mediano de 87 meses avaliou o impacto do tratamento da SAOS sobre a taxa de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC. Foram arrolados pacientes com DAC e SAOS, 25 pacientes para grupo tratamento (21 com CPAP e 4 cirurgia das vias aéreas superiores) e 29 sem tratamento específico para SAOS. O desfecho, que compreendia doença cardiovascular, síndrome coronariana aguda, hospitalização por insuficiência cardíaca ou necessidade de revascularização miocárdica, ocorreu em 6/25 pacientes com tratamento (24%) e 17/29 pacientes sem tratamento (58%), $p < 0,01$. O tratamento da SAOS reduziu significativamente o risco de ocorrência do desfecho composto (razão de risco 0,24; IC95% 0,09-0,62; $p < 0,01$), e em cada um dos seus componentes.²⁵¹

Em estudo similar, 107 pacientes com SAOS realizaram tratamento com CPAP. Comparados com grupo controle, mortalidade cardiovascular durante período de follow-up médio de 7 anos foi menos frequente em pacientes tratados com CPAP (1,9% vs 14,8% mortes; $p=0,009$), porém não foram encontradas diferenças significativas no desenvolvimento de novos casos de hipertensão, doença cardíaca ou AVC.¹⁹⁷ Agora são necessários dados de ensaios clínicos randomizados para confirmar ou refutar esses achados.

Considerando os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da DAC incluindo genéticos, tabagismo, diabetes, hipercolesterolemia, obesidade, sedentarismo, hipertensão,

inflamação sistêmica e idade⁷⁹ serem comuns em pacientes com SAOS, torna-se difícil estudar seus respectivos papéis causais independentemente.

Estudos de caso-controle relataram alta prevalência de SAOS em indivíduos com DAC. Em contraste, grandes estudos populacionais não detectaram associação independente entre SAOS e DAC.^{252 192} Os estudos que demonstram associação de SAOS com DAC, na maioria, apresentam dados limitados devido a vieses de seleção, pequeno número de participantes ou ainda ausência de grupo controle.²⁵³ Possível explicação para divergência nesses achados são as diferenças na gravidade da DAC. Todos os participantes nos estudos anteriores (de caso-controle) tinham DAC clinicamente manifesta, ao passo que nos estudos populacionais, DAC subclínica pode não ter sido identificada.

JUSTIFICATIVA

A polissonografia noturna, padrão-ouro para diagnóstico de SAOS, não está disponível na maioria dos centros de atenção primária. Como consequência, instrumentos de diagnóstico preliminar devem ser considerados na avaliação de pacientes com cardiopatias. O uso da combinação de sintomas, sinais e questionários padronizados podem ajudar a prever a ocorrência de SAOS em pacientes com doenças cardiovasculares.

Diante do acima exposto, percebe-se a deficiência da literatura em termos de métodos diagnósticos simplificados. Decidiu-se realizar estudo epidemiológico com o objetivo de estudar a relação do risco de SAOS no Questionário de Berlim com DAC avaliada por meio de cineangiocoronariografia.

HIPÓTESE

A associação existente entre apneia do sono e DAC pode ser detectada de forma simples por instrumento auto-aplicado validado.

OBJETIVOS

Geral

Avaliar a capacidade do questionário de Berlim de detectar o risco de SAOS em casos de DAC submetidos a cateterismo cardíaco.

Específicos

1. Avaliar a prevalência de risco para apneia do sono em casos com DAC, comparada à prevalência em coorte da população de Porto Alegre.
2. Avaliar a prevalência de risco para apneia do sono em casos com pelo menos uma artéria com estenose de mais de 50% do lúmen, comparada à prevalência em casos de DAC com lesões menores ou sem lesão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Somers VK, White DP, Amin R, et al; 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. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Resp J*. 2006;28:596-602.
3. Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group I. *Circulation*. 2000;101(1):E3-E11.
4. Giannini SD. Aterosclerose e dislipidemias. São Paulo: BG, 1998, 283p.
5. Fuster V. The Vulnerable Atherosclerotic Plaque. Understand, Identification and Modification. American Heart Association [Monograph series], 1999.
6. Holman RL, McGill Jr HC, Strong JP, et al. The natural history of atherosclerosis. *Am J Path*. 1958;34:209-235.
7. Lima JA, Desai MY, Steen H, et al. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. *Circulation*. 2004;110(16):2336-2341.
8. Khurana R, Simons M, Martin JF, et al. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal. *Circulation*. 2005;112(12):1813-1824.

9. Wasserman EJ, Shipley NM. Atherothrombosis in acute coronary syndromes: mechanisms, markers, and mediators of vulnerability. *Mt Sinai J Med.* 2006;73(1):431-439.
10. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111(25):3481-3488.
11. Peter JH, Koehler U, Grote L, et al. Manifestations and consequences of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 1995;8(9):1572-1583.
12. Chan HS, Chiu HF, Tse LK, et al. Obstructive sleep apnea presenting with nocturnal angina, heart failure, and near-miss sudden death. *Chest.* 1991;99(4):1023-1025.
13. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Boston, Mass: Harvard School of Public Health; 1996.
14. World Organization Health. Global burden of disease: 2004 update. URL: http://www.who.int/pmnch/topics/add_publications/gbd2004update/en/
15. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Organização Mundial da Saúde (OMS). Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília; 2003.
16. Lopez A, Mathers C, Ezzati M, et al. Global burden of disease and risk factors. New York, NY: The World Bank and Oxford University Press; 2006.
17. Gaziano T. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. *Circulation.* 2005;112:3547-3553.
18. Araujo DV, Ferraz MB. Economic impact of chronic ischemic cardiopathy treatment in Brazil. The challenge of new cardiovascular technology inclusion. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(1):1-2.
19. Vogel RA. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. *Clin Cardiol.* 1997;20(5):426-432.
20. Kannel WB, Wilson PWF. An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am.* 1995;79:951-971.

21. Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III20-6.
22. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. *Am Heart J*. 1986;112(4):825-836.
23. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med*. 1984;76(2A):4-12.
24. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 2005;28:385-390.
25. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-897.
26. Stamler J, Dyer AR, Shekelle RB, et al. Relationship of baseline major risk factors to coronary and all-cause mortality, and to longevity: findings from long-term follow-up of Chicago cohorts. *Cardiology*. 1993;82(2-3):191-222.
27. McFate Smith W. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. The Multiple Risk Factor Intervention Group. *Ann N Y Acad Sci*. 1978;304:293-308.
28. Margolis JR, Gillum RF, Feinleib M, et al. Community surveillance for coronary heart disease: the Framingham Cardiovascular Disease Survey. Methods and preliminary results. *Am J Epidemiol*. 1974;100(6):425-436.
29. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904.
30. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.

31. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, et al; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Latin America: The INTERHEART Latin American Study. *Circulation*.2007;115:1067-1074.
32. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, et al; AFIRMAR Study Investigators. Risk Factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J*. 2003;146:331-338.
33. Moraes RS, Fuchs FD, Moreira LB, et al. Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort study. *Int J Cardiol*.2003; 90:205-211.
34. Fuchs SC, Moreira LB, Camey SA, et al. Clustering of risk factors for cardiovascular disease among women in Southern Brazil: a population-based study. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(2):S285-93.
35. Dhaliwal SS, Welborn TA. Central obesity and cigarette smoking are key determinants of cardiovascular disease deaths in Australia: a public health perspective. *Prev Med*. 2009;49(2-3):153-157.
36. Bowman AW, Kantor B, Gerber TC. Coronary computed tomographic angiography: current role in the diagnosis and management of coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119(6):381-90.
37. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina).*Circulation*.1999;99(21):2829-48.
38. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107(1):149-58.
39. Batyraliev T, Ayalp MR, Sercelik A, et al. Complications of cardiac catheterization: a single-center study. *Angiology*. 2005;56(1):75-80.

40. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, et al. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation*. 1976;53(4):627-632.
41. Trask N, Califf RM, Conley MJ, et al. Accuracy and interobserver variability of coronary cineangiography: a comparison with postmortem evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3(5):1145-1154.
42. Schwartz JN, Kong Y, Hackel DB, et al. Comparison of angiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1975;36(2):174-178.
43. Jong P, Mohammed S, Sternberg L. Sex differences in the features of coronary artery disease of patients undergoing coronary angiography. *Can J Cardiol*. 1996;12:671-677.
44. Botas J, Stadius ML, Bourassa MG, et al. Angiographic correlates of lesion relevance and suitability for percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study (BARI). *Am J Cardiol*. 1996;77(10):805-814.
45. Ellis S, Alderman E, Cain K, et al. Prediction of risk of anterior myocardial infarction by lesion severity and measurement method of stenosis in the left anterior descending coronary distribution: a CASS Registry Study. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(5):908-916.
46. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. 1983;71:1854-1866.
47. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation*. 1990;82(4):1193-1202.
48. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51:606-608.
49. Friesinger GC, Page EE, Ross RS. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians*. 1970;83:78-92.
50. Gensini GG. Coronary arteriography. Futura Publishing Co.: Mount Kisco, NY, 1975: 271-274.

51. Feuerlicht J, Stone DL, Cattel MR, et al. A computer aided assessment of an index for scoring coronary angiograms. *Computers in Cardiology (IEEE Computer Society Conference)*, 1979; 461.
52. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: Design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J*. 2006;151:1194-1204.
53. 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;360:961-972.
54. 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.
55. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the SYNTAX study. *Euro Intervention*. 2009;5(1):50-56.
56. Lemesle G, Bonello L, de Labriolle A, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients undergoing coronary artery bypass grafting for three-vessel coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73(5):612-617.
57. Banno K, Kryger MH. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med*. 2007;8:400-426.
58. American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders. 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American academy of sleep medicine, 2005.
59. 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.
60. Bhadriraju S, Kemp CR Jr, Cheruvu M, et al. Sleep apnea syndrome: implications on cardiovascular diseases. *Crit Pathw Cardiol*. 2008;7(4):248-253.
61. Drazen JM. Sleep apnea syndrome. *N England Med*. 2002;346(6):390.

62. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(7):1433-1439.
63. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N England J Med.* 2002;347(7):498-504.
64. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: part II: central sleep apnea. *Circulation.* 2003;107:1822-1826.
65. Caples SM, Wolk R, Somers VK. Influence of cardiac function and failure on sleep-disordered breathing: evidence for a causative role. *J Appl Physiol.* 2005;99:2433-2439.
66. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest.* 2007;131:595-607.
67. Olson LJ, Somers VK. Sleep apnea: implications for heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2007;4:63-69.
68. Javaheri S. Heart failure and sleep apnea: emphasis on practical therapeutic options. *Clin Chest Med.* 2003;24:207-222.
69. Khayat R, Patt B, Hayes D Jr. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: Obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease. *Heart Fail Rev.* 2009;14(3):143-153.
70. Carskadon MA, Dement W. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p. 13-23.
71. Antonelli Incalzi R, Marra C, Salvigni BL, et al. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome? *J Sleep Res.* 2004;13(1):79-86.
72. Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N England J Med.* 1996;334(2):99-104.
73. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(12):2147-2165.
74. Ellen RL, Marshall SC, Palayew M, et al. Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2006;2(2):193-200.

75. Tregear S, Reston J, Schoelles K, et al. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(6):573-581.
76. Mulgrew AT, Ryan CF, Feetham JA, et al. The impact of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness on work limitation. *Sleep Med*. 2007;9:42-53.
77. Canani SF, John AB, Raymundi MG, et al. Prevalence of sleepiness in a group of Brazilian lorry drivers. *Public Health*. 2005;119:925-929.
78. Logan AG, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(3):182-188.
79. Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(4):R1671-83.
80. Young T, Palta M, Dempsey J. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N England J Med*. 1993;328:1230-1235.
81. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-446.
82. Duran J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:685-689.
83. Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(10):1108-1113.
84. Bradley DT, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373:82-93.
85. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2009;15(4):279-285.
86. Redline S, Kump K, Tishler PV, et al. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):722-726.
87. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-3021.

88. Schwab RJ, Parirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:522-530.
89. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al; Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep- disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:893-900.
90. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1217-1239.
91. Butt M, Dwivedi G, Khair O, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2010;139(1):7-16.
92. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med.* 2006;119(1):72.e9-14.
93. Friedman O, Logan AG. The price of obstructive sleep apnea-hypopnea: hypertension and other ill effects. *Am J Hypertens.* 2009;22(5):474-483.
94. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev.* 2003;7(5):377-389.
95. Lamberg L. Menopause not always to blame for sleep problems in midlife women. *JAMA.* 2007;297(17):1865-1866.
96. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2005;99:2440-2450.
97. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, hypertension. *Hypertension.* 2003;42:1067-1074.
98. Villanueva AT, Buchanan PR, Yee BJ, et al. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 2005;9:419-436.
99. Sériès F, St Pierre S, Carrier G. Effects of surgical correction of nasal obstruction in the treatment of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(5 Pt 1):1261-1265.

100. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*.2004;291:2013-2016.
101. Buxbaum SG, Elston RC, Tishler PV, et al. Genetics of the apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans: I. Segregation analysis. *Genet Epidemiol*. 2002;22:243-253.
102. Ross SD, Sheinrait IA, Harrison KJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of Sleep apnea. *Sleep*. 2000;23:519-532.
103. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, et al. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*.2007;132:325-337.
104. Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, et al. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006;29:903-908.
105. Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea: the importance of oropharyngeal structures. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:740-748.
106. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99:1592-1599.
107. Deegan PC, Nolan P, Carey M, et al. Effects of positive airway pressure on upper airway dilator muscle activity and ventilatory timing. *J Appl Physiol*. 1996;81:470-479.
108. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28:499-521.
109. Ryan PJ, Hilton MF, Boldy DA, et al. Validation of British Thoracic Society guidelines for the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: can polysomnography be avoided? *Thorax*. 1995;50:972-975.
110. Redline S, Stohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med*. 1998;19:1-19.
111. Bahammam A. Comparison of nasal prong pressure and thermistor measurements for detecting respiratory events during sleep. *Respiration*.2004;71(4):385-390.

112. Condos R, Norman RG, Krishnasamy I, et al. Flow limitation as a noninvasive assessment of residual upper-airway resistance during continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:475-480.
113. Hosselet JJ, Norman RG, Ayappa I, et al. Detection of flow limitation with a nasal cannula/pressure transducer system. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1461-1467.
114. Pang KP, Terris DJ. Screening for obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Am J Otolaryngol.* 2006;27:112-118.
115. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1101-1106.
116. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(7):737-747.
117. Practice parameters for 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):372-377.
118. Fleury B, Rakotonanahary D, Hausser-Hauw C, et al. A laboratory validation study of the diagnostic mode of the autoset system for sleep-related respiratory disorders. *Sleep.* 1996;19:502-505.
119. Mayer P, Meurice JC, Philip-Joet F, et al. Simultaneous laboratory-based comparison of ResMed Autoset with polysomnography in the diagnosis of sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1998;12(4):770-5.
120. Ficker JH, Wiest GH, Wilpert J, et al. Evaluation of a portable recording device (Somnocheck) for use in patients with suspected obstructive sleep apnoea. *Respiration.* 2001;68:307-312.
121. Li CK, Flemons WW. State of home sleep studies. *Clin Chest Med.* 2003;24:283-95.

122. Boehlecke B. Controversies in monitoring and testing for sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med.* 2001;7:372-380.
123. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J.* 2007;29:156-178.
124. Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LF, et al. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest.* 2009;135:330-336.
125. Lee-Chiong, T (2010). *Best of sleep medicine 2010: An Annual Collection of Scientific Literature.* Denver, Colorado: CreateSpace.
126. Douglass AB, Bornstein R, Nino-Murcia G, et al. The Sleep Disorders Questionnaire. I. Creation and multivariate structure of SDQ. *Sleep.* 1994;17:160-167.
127. Quan SF, Howard BV, Iber C, et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep.* 1997;20(12):1077-1085.
128. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
129. Zomer J, Peled A-H, Rubin E, et al (1985) Mini-sleep Questionnaire (MSQ) for screening large populations for EDS complaints. In: Koella WP, Rütger E, Schulz H (eds) Sleep '84: Proceedings of the Seventh European Congress on Sleep Research. Fischer, Stuttgart, pp 467-470.
130. Falavigna A, de Souza Bezerra ML, Teles AR, et al. Consistency and reliability of the Brazilian Portuguese version of the Mini-Sleep Questionnaire in undergraduate students. *Sleep Breath.* 2010 Jul 24. [Epub ahead of print]
131. Yi H, Shin K, Shin C. Development of the Sleep Quality Scale. *J Sleep Res.* 2006;15:309-316.
132. Yi H, Shin K, Kim J, et al. Validity and reliability of Sleep Quality Scale in subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *J Psychosom Res.* 2009;66:85-88.
133. Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, et al. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: A report by the American Society of

- Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology*. 2006;104:1081-1093.
134. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108:812-821.
135. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology*. 2008;108(5):822-830.
136. Bliwise DL, Nekich JC, Dement WC. Relative validity of self-reported snoring as a symptom of sleep apnea in a sleep clinic population. *Chest*. 1991;99(3):600-608.
137. Haraldsson PO, Carenfelt C, Knutsson E, et al. Preliminary report: validity of symptom analysis and daytime polysomnography in diagnosis of sleep apnea. *Sleep*. 1992;15(3):261-263.
138. Johns MW. A new method for measuring daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-545.
139. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992;15:376-381.
140. Bittencourt LRA, Silva RS, Santos RF, et al. Excessive daytime sleepiness. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(Supl I):16-21.
141. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131:485-491.
142. Nardone DA. Risk for obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 2000;132(9):758; author reply 759.
143. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, et al. Risk for obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, But Not Daytime Sleepiness, Is Associated with Resistant Hypertension: A Case-control Study. *Am J Hypertens*. 2008;21:832-835.
144. Sharma SK, Vasudev C, Sinha S, et al. Validation of the modified Berlin questionnaire to identify patients at risk for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Indian J Med Res*. 2006;124:281-90.

145. Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, et al. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath.* 2008;12:39-45.
146. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004;110(4):364-367.
147. Hiestand DM, Britz P, Goldman M, et al. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll. *Chest.* 2006;130:780-786.
148. Friedman M, Wilson MN, Pulver T, et al. Screening for obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: Subjective and objective factors. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 2010;142:531-535.
149. Mansukhani MP, Bellolio MF, Kolla BP, et al. Worse Outcome after Stroke in Patients with Obstructive Sleep Apnea: An Observational Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010 Jul 24. [Epub ahead of print]
150. Gantner D, Ge JY, Li LH, et al. Diagnostic accuracy of a questionnaire and simple home monitoring device in detecting obstructive sleep apnoea in a Chinese population at high cardiovascular risk. *Respirology.* 2010;15(6):952-60.
151. Chilukuri K, Dalal D, Marine JE, et al. Predictive value of obstructive sleep apnoea assessed by the Berlin Questionnaire for outcomes after the catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2009;11(7):896-901.
152. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth.* 2010;57(5):423-438.
153. Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2009;110(4):928-939.
154. Fritscher LG, Mottin CC, Canani S, et al. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obes Surg.* 2007;17:95-99.

155. Haines KL, Nelson LG, Gonzalez R, et al. Objective evidence that bariatric surgery improves obesity-related obstructive sleep apnea. *Surgery*. 2007;141:354-358.
156. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(6):535-542.
157. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, et al; Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(4):320-327.
158. Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, et al. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr*. 2010 Aug 11.[Epub ahead of print]
159. Penzel T, Möller M, Becker HF, et al. Effect of sleep position and sleep stage on the collapsibility of the upper airways in patients with sleep apnea. *Sleep*. 2001;24(1):90-95.
160. Neill AM, Angus SM, Sajkov D, et al. Effects of sleep posture on upper airway stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):199-204.
161. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1(8225):862-865.
162. White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD001106.
163. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, et al. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest*. 1999;115(3):863-866.
164. Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1751-8.
165. Freedman N. Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Clin Chest Med*. 2010;31:187-201.
166. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001106.

167. Gay P, Weaver T, Loube D, et al. Positive Airway Pressure Task Force; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29(3):381-401.
168. Patel SR, White DP, Malhotra A, et al. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003; 163:565-71.
169. Yetkin O, Kunter E, Gunen H. CPAP compliance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2008;12:365-367.
170. Stepnowsky CJ Jr, Moore PJ. Nasal CPAP treatment for obstructive sleep apnea: developing a new perspective on dosing strategies and compliance. *J Psychosom Res*. 2003;54(6):599-605.
171. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:887-895.
172. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, et al. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004435.
173. Otsuka R, Ribeiro de Almeida F, Lowe AA, et al. The effect of oral appliance therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2006;10:29-36.
174. Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Sleep*. 2004;27(5):934-941.
175. Ballard RD. Management of patients with obstructive sleep apnea. *J Fam Pract*. 2008;57(8 Suppl):S24-30.
176. Sundaram S, Bridgman SA, Lim J, et al. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;4:CD001004.
177. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2007;11(1):1-22.
178. Phillipson EA. Sleep apnea: a major public health problem. *N England J Med*. 1993;382:1271-1273.

179. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 2000;160:2289-2295.
180. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA.* 2000;283:1829-1836.
181. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:178-184.
182. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):910-916.
183. Olmetti F, La Rovere MT, Robbi E, et al. Nocturnal cardiac arrhythmia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2008;9:471-472.
184. Bady E, Achkar A, Pascal S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax.* 2000;55(11):934-939.
185. Marrone O, Bonsignore MR. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 2002;6(3):175-193.
186. Usui K, Parker JD, Newton GE, et al. Left ventricular structural adaptations to obstructive sleep apnea in dilated cardiomyopathy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1170-1175.
187. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengül H, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function. *Eur Respir J.* 2005;26:283-288.
188. Varol E, Akcay S, Ozaydin M, et al. Influence of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function: sleep apnea and myocardial performance index. *Heart Vessels.* 2010;25(5):400-404.
189. Bartels NK, Börgel J, Wieczorek S, et al. Risk factors and myocardial infarction in patients with obstructive sleep apnea: impact of beta2-adrenergic receptor polymorphisms. *BMC Med.* 2007;5:1.

190. Peled N, Abinader EG, Pillar G, et al. 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):1744-1749.
191. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1447-1451.
192. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:19-25.
193. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353:2034-2041.
194. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke.* 2006;37:2317-2321.
195. Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, et al. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist.* 2010;16(4):269-73.
196. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005;352:1206-1214.
197. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest.* 2005;127:2076-2084.
198. Selim B, Won C, Yaggi HK. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin Chest Med.* 2010;31(2):203-220.
199. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, et al. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1985;103:190-195.
200. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:2271-2277.
201. Ferrier K, Campbell A, Yee B, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest.* 2005;128:2116-2122.

202. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol.* 2006;106:21-28.
203. Chan J, Sanderson J, Chan W, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest.*1997;111:1488-1493.
204. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J.* 1999;14:179-184.
205. Mooe T, Franklin KA, Holmstrom K, et al. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1910-1913.
206. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep.* 1999;22:217-223.
207. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, et al. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke.*1996;27:252-259.
208. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep.* 2003;26:293-297.
209. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000132.
210. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev.* 2010;90:47-112.
211. Punjabi NM, Newman AB, Young TB, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(10):1150-1155.
212. Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, et al. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol.* 1995;79:581-588.
213. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension.*1998;32:1039-1043.
214. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998;98:772-776.

215. Zoccal DB, Bonagamba LG, Oliveira FR, et al. Increased sympathetic activity in rats submitted to chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol.* 2007;92:79-85.
216. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2002;105:2462-2464.
217. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, et al. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J.* 2005;46:801-809.
218. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.*2004;126:1473-1479.
219. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation.*2005;112:2660-2667.
220. 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;102:2607-2610.
221. 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;169:348-353.
222. Sanders MH. Article reviewed: Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2001;2(3):267-268.
223. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25:735-741.
224. Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:670-676.
225. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, et al. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest.* 2005;127:716-721.
226. Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, et al. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet.* 1985;1(8434):893-896.

227. Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, et al. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br Med J*. 1987;294(6563):16-19.
228. Leineweber C, Kecklund G, Janszky I, et al. Snoring and progression of coronary artery disease: the Stockholm female coronary angiography study. *Sleep*. 2004;27(7):1344-1349.
229. Volgin DV, Kubin L. Chronic intermittent hypoxia alters hypothalamic transcription of genes involved in metabolic regulation. *Auton Neurosci*. 2006;126-127:93-99.
230. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, et al. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(10):1683-1692.
231. Valham F, Mooe T, Rabben T, et al. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation*. 2008;118(9):955-960.
232. Guilleminault C, Poyares D, Rosa A, et al. Heart Rate variability, sympathetic and vagal balance and EEG arousals in upper airway resistance and mild obstructive sleep apnea syndromes. *Sleep Med*. 2005;6(5):451-457.
233. Smith ML, Neidermaier ON, Hardy SM, et al. Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. *J Auton Nerv Syst*. 1996;56:184-190.
234. Gainer JL. Hypoxia and atherosclerosis: re-evaluation of an old hypothesis. *Atherosclerosis*. 1987;68(3):263-266.
235. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16(8 Suppl):S15-21.
236. Peker Y, Hedner J, Kralezi H, et al. Respiratory disturbance index- an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):81-86.
237. Imadojemu VA, Gleeson K, Gray KS, et al. Obstructive apnea during sleep is associated with peripheral vasoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(1):61-66.
238. Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(2):159-165.

239. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-1053.
240. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest*. 1996;109(3):659-663.
241. Schäfer H, Koehler U, Ewig S, et al. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology*. 1999;92(2):79-84.
242. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, et al. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest*. 2003;124(3):936-941.
243. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, et al. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336(8710):261-264.
244. Steiner S, Schueller PO, Hennersdorf MG, et al. Impact of obstructive sleep apnea on the occurrence of restenosis after elective percutaneous coronary intervention in ischemic heart disease. *Respiratory Research*. 2008;9:50.
245. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, et al. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest*. 2008;133(4):927-933.
246. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, et al. 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.
247. Aboyans V, Cassat C, Lacroix P, et al. Is the morning peak of acute myocardial infarction's onset due to sleep-related breathing disorders? A prospective study. *Cardiology*. 2000;94(3):188-192.
248. Turmel J, Sériès F, Boulet L-P, et al. Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome: An intravascular ultrasound study. *Intern J Cardiol*. 2009;132:203-209.
249. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, et al. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet*. 1995;345(8957):1085-1087.

250. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, et al. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 1993;71(15):1341-1345.
251. Milleron O, Pillière R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J.* 2004;25:728-734.
252. Hla KM, Young T, Finn LA, et al. Electrocardiographically indicated cardiovascular disease in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 2008;12:251-258.
253. Lüthje L, Andreas S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Medicine Reviews.* 2008;12:19-31.

ARTIGO EM INGLÊS

Risk of obstructive sleep apnea detected by the Berlin questionnaire is associated with coronary atherosclerosis

Daniela Massierer, PT; Denis Martinez, MD, PhD; Sandra C. Fuchs, MD, PhD; Paulo Peroni Pellin; Márcio Severo Garcia; Karina Biavatti; Ana Luisa Zacharias; Isadora SS; Marco Wainstein, MD, PhD; Leila Beltrami Moreira, MD, PhD; Jorge Pinto Ribeiro, MD, PhD; Flávio D. Fuchs, MD, PhD.

From the Division of Cardiology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Drs Martinez, Wainstein, Ribeiro and Fuchs); Postgraduate Program in Cardiology (Drs Martinez, Wainstein, Fuchs SC, Moreira, Ribeiro and Fuchs FD; and Massierer D) of Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil and Faculty of Medicine of Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

This study was funded by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); 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.

E-mail addresses:

dmassierer@hcpa.ufrgs.br; dm@ufrgs.br; scfuchs@terra.com.br; paulo.pellin@ufrgs.br;
marciosgarcia@terra.com.br; kabiavatti@yahoo.com.br; analuisamed@hotmail.com;
isadorafa@gmail.com; lmoreira@hcpa.ufrgs.br; mvwainstein@uol.com.br; jpribeiro@cpovo.net

Corresponding author e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

ABSTRACT

Background: Obstructive sleep apnea (OSA) has been increasingly recognized as an independent risk factor for coronary heart disease (CHD), CHD but remains frequently underdiagnosed on population basis. We investigated if the risk for OSA identified by the Berlin questionnaire, a validated screening test for OSA, is associated with CHD diagnosed by coronary angiography in a case-control study.

Methods: Cases were patients referred for elective coronariography. They were additionally classified in cases with CHD significant lesion (stenosis $\geq 50\%$ in any epicardial coronary) or not. Controls were individuals without CHD selected from a population-based sample and matched for age and gender. All subjects responded to Berlin Questionnaire.

Results: A positive Berlin Questionnaire was identified in 135 (41.2%) individuals out of 328 cases, in comparison with 151 (34.4) individuals out of 439 control subjects. In a multinomial logistic analysis, the risk for OSA identified by the Berlin questionnaire was independently associated with CHD exclusively in cases with lesions of at least 50% (OR 1.53; 95%CI 1.02-2.30; P=0.04). In individuals with significant lesions, the risk for OSA was higher in younger subjects (40-59 years) (OR 1.76; IC95% 1.05-2.97; P=0.03) and in women Berlin questionnaire (OR 3.56; IC95% 1.64-7.72; P=0.001).

Conclusion: High risk for OSA identified by the Berlin questionnaire is associated with risk for significant coronary artery lesions.

Coronary heart disease (CHD), a leading cause of morbidity and mortality,¹ and obstructive sleep apnea are highly prevalent in populations.² OSA has been identified as an independent risk factor for CHD in some^{3 4} but not all studies.⁵ OSA and CHD share several risk factors, and it is still disputed if OSA is a direct risk for vessel damaging⁶ and cardiovascular disease at all.^{7 8} Angiographic analyses suggest that OSA may contribute to the severity of CHD.^{9 10} OSA may be a triggering for the rupture of vulnerable plaques, with consequent myocardial infarction.^{11 12} OSA has been an independent predictor of angiographic and clinical outcomes in CHD, such as cardiac death, myocardial infarction and reinfarction or vessel revascularization after percutaneous coronary intervention.^{13 14}

Polysomnography (PSG) is considered the gold standard for OSA diagnosis.¹⁵ Its availability, however, may be limited; besides being expensive, PSG demands overnight qualified technical attendance as well as skilled and time-consuming interpretation of data. To circumvent these problems questionnaires have been developed to screen for OSA.¹⁶ They are easily administered, inexpensive, applicable in large surveys, and useful to diagnosing patients with OSA. The Berlin Questionnaire is a recognized self-reported instrument designed to identify OSA patients in primary care population. Berlin questionnaire it includes questions on obesity, hypertension, snoring, daytime sleepiness and fatigue.¹⁷ We identified that an adapted version of the questionnaire was able to identify that a high risk for OSA was an independent risk factor for resistant hypertension.¹⁸

We hypothesized that the association between OSA and CHD can be detected by a self-administered validated questionnaire, which have not been employed in this setting to date. The aim of our study was to assess the ability of the Berlin questionnaire to detect the association between OSA and CHD.

METHODS

This is a case-control study. Cases were patients referred for elective coronary angiography for diagnostic purposes. The laboratory is reference for secondary care facilities and for patients

from our hospital. Patients had class I to II stable angina or had an evidence of ischemia in non-invasive test. They were enrolled between May 2007 and April 2009 at the Division of Hemodynamics in our institution. Patients with prior treatment of coronary artery disease by angioplasty or surgery, current or previous malignancy, chronic disabling disease, major surgery in the last two years, and men under treatment for erectile dysfunction were excluded. Cases were additionally classified according to severity of CHD by quantitative digital angiography in patients with or without significant lesion, defined as $\geq 50\%$ stenosis in major epicardial vessels or their branches.

Controls were selected from a population-based study conducted between 2005 and 2008 that investigated 1858 adult residents of the city of Porto Alegre, capital of southern Brazilian state of Rio Grande do Sul. Details and methods of this study were described elsewhere.¹⁹ Among 1210 individuals aged 40 years or older, a random sample of 439 frequency matched by age and gender to the cases were selected. Controls with history of cardiovascular disease, defined by a medical history of myocardial infarction, heart failure, stroke or coronary artery bypass grafting and self-reported *angina pectoris* were excluded.

Procedures

Traditional cardiovascular risk factors, socioeconomic, demographic were assessed using the same standardized questionnaire used both in control subjects as in the cases, through interviews conducted by trained research assistants. Demographic data were gathered by self-report skin color and questions pertaining to education (years of schooling). Blood pressure and anthropometric measurements were taken on the day of interview. Variables studied include: 1) age; 2) Smokers were characterized by lifetime consumption of at least 100 cigarettes, and pack-years of smoking was calculated by multiplying the number of pack smoked per day by the number of years smoked²⁰ (Absent or < 20 , and ≥ 20 packs-year); and 3) abusive consumption of alcoholic beverages (men ≥ 30 g ethanol/day, women ≥ 15 g ethanol/day).²¹

Blood pressure was measured with OMRON equipment, model CP - 705, with the patient sitting; the average of three measurements was used in the analysis. Hypertension was defined as systolic

pressure \geq 140 mm Hg, diastolic pressure \geq 90 mm Hg or use of blood pressure-lowering medications.

Diabetes mellitus was detected by the report of a physician's diagnosis of diabetes or use of antidiabetic agents.

Anthropometric assessment was performed by certified research assistance with the participant wearing light clothing without shoes and the average of two or three measurements was used in the analysis. Weight and height were measured in a scale to the nearest 100 g with a scale (Plenna[®], model TINN 00088 Plenna - S.A., São Paulo, Brazil), and height (cm) was measured maintaining the Frankfort plane, to the nearest 0.1cm. Circumferences were measured with an inelastic tape measure to the nearest millimeter over light clothing. Waist circumference was measured at the midpoint between the lower costal rib and superior iliac crest. Body mass index (BMI) was calculated as [weight (kg) / height (m)²].

Berlin Questionnaire

All subjects answered Berlin questionnaire. The Berlin questionnaire is composed of three symptom categories, five questions related to snoring and cessation of breathing in category 1, four issues daytime sleepiness in category 2; a question about high blood pressure and a question about the BMI in category 3. In category 1 and 2, high risk was defined as persistent symptoms (>3-4 times/week). In category 3, high risk was defined as a hypertension (\geq 140/90 mm Hg or use of medicine) or a body mass index \geq 30 kg/m².

Patients and control subjects were classified as being at high risk of having OSA if scores were positive on two or more categories. Subjects who denied frequent symptoms, did not report symptoms, or scored positive for only one category were classified as low-risk for OSA.

Coronary angiography

Coronary angiography was performed in all cases. The procedure was performed by transfemoral access, according to the Seldinger technique, using Axion Artis equipment (Siemens, Germany) by experienced cardiologists. The diagnosis of significant lesion was established by quantitative analysis of the major epicardial vessels - branch, anterior descending artery, circumflex and right

coronary artery - and branches with a diameter ≥ 3 mm - obtuse marginal arteries, posterolateral, first diagonal, diagonal second, apical and posterior descending. Evaluation of the images was done independently by two cardiologists and disagreements were settled by a third interventional cardiologist. Stenosis was detected, as well as the percentage of stenosis in relation to the diameter, through digital quantitative analysis. Significant coronary artery disease was defined as stenosis $\geq 50\%$ in at least one coronary artery.

Statistical analysis

The sample size was calculated to detect an odds ratio of at least 2.0 with $p \alpha=0.05$ and 80% power, assuming a prevalence of Berlin questionnaire positive of 35% in controls and 50% in cases, with a ratio between cases and controls of 2.5:1. Thus, the required sample size was 126 cases and 315 controls. In order to maintain the power in the multivariate analysis, we increased the sample size for 439 controls and 328 cases. Data were expressed as mean \pm SD. The differences between means were compared using Student's t-test. Chi-square test was used to compare proportions. T-test and ANOVA was for the identification of intergroup differences. Odds ratio and confidence intervals for significant lesion in high-risk Berlin questionnaire were calculated in a multinomial regression analysis, adjusting for age, gender, skin color, education, smoking, alcohol beverage consumption and diabetes mellitus. This method enables the calculation of odds ratios considering a dependent-variable with more than two categories.

Analyses were conducted using the Statistical Package for Social Sciences (version 16.0; SPSS®, Chicago, IL). A probability of α error $< 5\%$ was considered significant.

The study was approved by the Ethics Committee of our institution, which is accredited by the Office of Human Research Protections as an Institutional Review Board. All participants signed an informed consent form.

RESULTS

The flow chart of the selection of cases and controls, including the reasons and proportion of exclusions, is presented in the figure 1. A total of 328 individuals with CHD, aged 36 to 82 years,

were characterized as cases and classified according to the presence or absence of significant stenosis. The reasons for coronary angiography included angina pectoris in 54.9% of cases, a previous acute myocardial infarction (15.2%), chest pain with positive exercise testing (16.5%) or positive nuclear myocardial perfusion scan (2.1%), dyspnea precipitated by exertion (3.3%), atypical chest pain (0.8%), abdominal pain on exertion (0.4%) and other indications (6.5%). Of the 328 cases, 167 had no significant lesion (<50% stenosis) and 161 had significant lesion ($\geq 50\%$ stenosis) in at least one epicardial coronary artery. The age range of the control group was 40 to 76 years.

Demographics and other characteristics of cases and controls are showed in Table 1. There were no significant between-group differences in gender and smoking. Cases had higher systolic and diastolic blood pressure, age, BMI, waist circumference and prevalence of hypertension and diabetes. Cases had fewer years of formal education. The proportion of individuals with a positive Berlin questionnaire was higher in cases than in controls (41.2% vs 34.4%; $p=0.03$, respectively). Therefore the subsequent analyses were done with cases stratified by the magnitude of coronary artery disease.

The risk for OSA detected by the Berlin questionnaire was more tightly associated with CHD in individuals aged 40-59 years as well as among women (Table 2). Table 3 shows the OR and confidence intervals of risk for OSA in the Berlin questionnaire associated with CHD stratified age-groups and gender. In both crude and adjusted multinomial regression analysis, younger patients (40-59 years) with high risk in Berlin questionnaire are more likely to have significant coronary lesions in the cardiac catheterization than patients of similar age with low risk for OSA in Berlin questionnaire. This association in elderly subjects was non-significant. The same phenomenon can be seen among women (OR adjusted 3.56; $p= 0.001$), but not men.

In a multinomial logistic analysis, comparing the results of coronary angiography (presence or absence of significant lesion) with a positive response at high risk Berlin questionnaire, perceives that individuals without lesion (<50%) have no significant association with high risk for OSA in Berlin questionnaire. However individuals with significant lesions, high risk for OSA in the Berlin

questionnaire was significantly associated with the presence of $\geq 50\%$ stenosis ($p= 0.004$), even in other models with isolate and clustering risk factors, such as: age, gender, skin color, education, smoking, alcohol beverage consumption and diabetes, this association remained (OR crude 1.71 vs. OR adjusted 1.53, $p = 0.04$) statistically significant (Table 4).

DISCUSSION

In this case-control investigation, the risk for OSA identified by the Berlin questionnaire was higher in cases with suspected coronary heart disease than in and matched controls representative of healthy individuals of the community. The risk was higher in cases with proved coronary atherosclerotic lesions, particularly for younger individuals and women. To the best of our knowledge, this is the first demonstration of the performance of the Berlin questionnaire to capture the association between OSA and CHD on population basis.

The association between OSA, diagnosed by full polysomnography, and CHD has been reported in several contexts. OSA was present among 9 of 10 ischemic patients who suffered from nocturnal *angina pectoris*.²² In 1996 Moee T *et al.* had shown that OSA is particularly common among patients with coronary artery disease, with prevalence as high as 37% among men and 30% among women.²³ Lee *et al.* included a homogeneous group of patients after a first acute myocardial infarction. Using $AHI \geq 15/h$ as cutoff, the authors found 65.7% prevalence of OSA.²⁴ In other study, the authors reported 43% prevalence of OSA.²⁵ Employing lower AHI cutoff ($AHI > 10/h$) the prevalence of OSA ranged from 57 to 66.4%.^{26 27 28} OSA is common but underdiagnosed; the health consequences can be substantial.

Berlin questionnaire has been applied in other samples of individuals with cardiac diseases. Chilukuri K *et al.*²⁹ observed prevalence of 44% of high risk for OSA in patients with atrial fibrillation evaluated by Berlin questionnaire. Patients with high risk of OSA have a high recurrence rate of atrial fibrillation when compared to patients at low risk after catheter ablation. In truly controlled and truly resistant hypertension, the prevalence was 44% and 80%, respectively. Moreover, Berlin questionnaire performance for OSA diagnosis showed a sensitivity of 85.5% and

specificity 65.0% for the diagnosis of OSA in patients with resistant hypertension.¹⁸ Drager *et al.* found similar performance of the Berlin questionnaire in the hypertensive population.³⁰ The prevalence in our study is lower than that. This may be due to the fact that the pathway leading to CHD involves hypertension.³¹

Among our control population 34.4% had high risk for OSA in Berlin questionnaire. This value is consistent with the literature, as in primary care populations high risk of OSA is identified in 26.3–37.5% of patients surveyed.^{17 32} Hiestand identified in a telephone interview of a significant sample of the U.S. population, of 1506 americans responders, 26% of participants were within the criteria of high risk for OSA in accordance with the Berlin questionnaire.³³ The largest study in Brazilian population found similar prevalence of OSA in the general population, using PSG and OSA was diagnosed according to the criteria of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) proposed by AASM.³⁴ In the age range studied by Tufik *et al.*² the prevalence of OSA is even higher than that found in this study (49.3% vs34.4%, respectively).

The present study also confirm that high risk for OSA in Berlin questionnaire is associated with coronary stenosis ($\geq 50\%$), independent of confounding variables, such as age, gender, and BMI. Previous studies have shown OSA to be associated with coronary risk factors^{31 35 36 37 38 39} and patients⁹ with known symptomatic coronary artery disease by angiography. We did not include hypertension in the full model. Both BMI and hypertension are criteria defining high risk in Berlin questionnaire. Therefore, the independent variables cannot include factors however accounted for in the dependent variable.

Redline *et al.* suggested that women are less likely to report typical snoring symptoms or overt apnea than men.⁴⁰ Significant predominance of male subjects occurred in the group without lesion ($<50\%$), but not in the group with significant lesions ($\geq 50\%$). This probably reflects the tendency to underdiagnosed CHD in women.⁴¹ CHD is considered a disease of men and women tend to ignore their symptoms. Therefore, the prevalence of high risk in Berlin questionnaire in the females with significant lesions may be underestimated. OSA is more common in men than women, until the age of 60 years. Above that age, the gender difference is negligible.^{2 42} We

demonstrated that in subjects with 40-59 years high risk in Berlin questionnaire was associated with significant coronary lesion, but not in the elderly group. This may be due to the fact that aging process is sufficient to produce atherosclerosis even without the participation of OSA.

Simple diagnosis instruments such as Berlin questionnaire are gaining increasing consideration. The high prevalence of OSA in the general population made the present cost of and the waiting time for PSG unacceptable. The ability to screen large populations of patients for OSA, particularly cardiovascular patients, without having to perform PSG is essential.

OSA treatment with CPAP prevents cardiovascular outcomes.^{43 44} The incidence of cardiovascular complications is increased in untreated OSA and is reduced with CPAP use.^{43 45} A short-term randomized controlled trial showed that treatment of OSA with CPAP improved early signs of atherosclerosis,⁴⁶ supporting the hypothesis that sleep apnea is independently associated with atherosclerosis.

This study was not designed to estimate the diagnostic performance of the Berlin questionnaire in the CHD population. Its utility, however, seems to be adequate. The Berlin questionnaire is brief and easy to administer and might be considered for routine use in outpatient clinics. To refer patients with high risk of OSA for further investigation and possible CPAP therapy, can improve the outcome of CHD.⁴³ The Berlin questionnaire is able to detect association between OSA risk and coronary lesions in cases of CAD undergoing cardiac catheterization.

Limitations

Although the gold standard for diagnosis of sleep apnea is an overnight polysomnography, this is an expensive, time-consuming method and, even when available, underutilized.⁴⁷ Berlin questionnaire cannot be taken as a diagnostic tool of OSA, but its effective screening properties can help to reduce the deficit of diagnosis of OSA on population basis. The selection of controls from patients undergoing cardiac catheterization in one service may be not representative of free-living individuals with CHD. The alternative, to detect cases in a representative sample of the population would be difficult. Moreover, it would be difficult to obtain a informed consent for coronariography without a medical indication.

In conclusion, high risk for OSA identified by the Berlin questionnaire is associated with risk for significant coronary artery lesions. In addition, this association is also observed in younger individuals and women. The use of this questionnaire in outpatient clinics could help to screen patients with OSA and therefore to afford its treatment and the prevention of clinical coronary heart disease.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded, in part, by National Council of Technological and Scientific Development (CNPq); the National Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS/Brazil) – CNPq/Brazil; Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES); and FIPE-Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil.

Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to declare.

REFERENCES

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104(22):2746-2753.
2. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-446.
3. Lüthje L, Andreas S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Medicine Reviews*. 2008;12:19-31.
4. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, et al. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest*. 2008;133(4):927-933.
5. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-360.
6. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):613-618.
7. Pack AI, Gislason T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 51(5): 434-451.
8. Hla KM, Young T, Finn LA, et al. Electrocardiographically indicated cardiovascular disease in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2008;12:251-258.
9. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, et al. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest*. 2003;124(3):936-941.
10. Turmel J, Sériès F, Boulet L-P, et al. Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome: An intravascular ultrasound study. *Intern J Cardiol*. 2009;132:203-209.
11. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14(2):131-136.
12. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):343-346.
13. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, et al. 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.
14. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J*. 1999;14:179-184.
15. 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.

16. Pouliot Z, Peters M, Neufeld H, et al. Using self-reported questionnaire data to prioritize patients for polysomnography. *Sleep*. 1997;20:232-236.
17. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131:485-491.
18. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, et al. Risk for obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, But Not Daytime Sleepiness, Is Associated with Resistant Hypertension: A Case-control Study. *Am J Hypertens*. 2008;21:832-835.
19. Fuchs SC, Moreira LB, Camey SA, et al. Clustering of risk factors for cardiovascular disease among women in Southern Brazil: a population-based study. *Cad Saude Publica*. 2008;24(2):S285-293.
20. Bornaards CM, Twisk JW, Snel J, et al. Is calculating pack-years retrospectively a valid method to estimate life-time tobacco smoking? A comparison between prospectively calculated pack-years and retrospectively calculated pack-years. *Addiction*. 2001;6(11):1653-1661.
21. Moreira LB, Fuchs DF, Moraes RS, et al. Alcoholic beverage consumption and association factors in Porto Alegre, a southern Brazilian city: a population-based survey. *J Stud Alcohol*. 1996;57:253-259.
22. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, et al. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet*. 1995;345(8957):1085-1087.
23. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med*. 1996;101(3):251-256.
24. Lee CH, Khoo SM, Tai BC, et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest*. 2009;135(6):1488-1495.
25. Nakashima H, Katayama T, Takagi C, et al. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006; 27:2317-2322.
26. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.
27. Lorenzi-Filho G, Drager LF. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis: a new paradigm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1219-1221.
28. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:1290-1297.
29. Chilukuri K, Dalal D, Marine JE, et al. Predictive value of obstructive sleep apnoea assessed by the Berlin Questionnaire for outcomes after the catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2009;11(7):896-901.

30. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1135-1139.
31. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342:1378-1384.
32. Netzer N, Hoegel J, Loubé D, et al. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care. *Chest.* 2003;124:1406-1414.
33. Hiestand DM, Britz P, Goldman M, et al. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll. *Chest.*2006;130:780-786.
34. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester, IL, 2005.
35. Schafer H, Koehler U, Ewig S, et al. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology.* 1999;92:79-84.
36. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172:1590-1595.
37. Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J.* 2006; 27:121-127.
38. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79:1036-1046.
39. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.*2003; 290:1906-1914.
40. Redline S, Kump K, Tishler PV, et al. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J RespCrit Care Med.* 1994;149:722-726.
41. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med.* 1996;334(20):1311-1315.
42. Ye L, Pien GW, Weaver TE. Gender differences in the clinical manifestations of obstructive sleep apnea.*Sleep Med.* 2009;10:1075-1084.
43. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; 365:1046-1053.
44. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, et al. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:1310-1314.

45. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, et al. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1274-1280.
46. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):706-712.
47. Young T, Evans L, Finn L, et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997;20(9):705-706.

TABELAS E FIGURA DO ARTIGO

Table 1. Demographics and other characteristics of controls and cases with coronary heart disease (CHD).

	Controls (n= 439)	Cases (n= 328)	P value
Gender			0.762
Male	274 (62.4)	209 (63.7)	
Female	165 (37.6)	119 (36.3)	
Age (years)	56.3 ± 9.5	58.3 ± 9.2	0.004
Skin color			0.006
White	327 (74.5)	214 (65.2)	
Education (years)	8.9 ± 5.1	6.2 ± 4.1	<0.001
Alcoholic beverages consumption			<0.001
Abstemious or social	282 (64.2)	301 (91.8)	
<i>Abusive</i>	157 (35.8)	27 (8.2)	
Smoking (packs/years)			0.653
Absent or < 20	165 (37.6)	129 (39.3)	
≥ 20	274 (62.4)	199 (60.7)	
Systolic BP (mm Hg)	131.6 ± 23.2	139.6 ± 22.2	<0.001
Diastolic BP (mm Hg)	80.6 ± 12.8	82.6 ± 13.3	0.034
Hypertension			<0.001
Yes	210 (47.8)	263 (80.2)	
No	229 (52.2)	65 (19.8)	
Diabetes mellitus			0.001
Yes	51 (11.6)	65 (19.9)	
No	388 (88.4)	261 (80.1)	
Body Mass Index (kg/m ²)	26.9 ± 4.86	28.5 ± 4.9	<0.001
Waist Circumference	92.5 ± 13.3	95.4 ± 11.2	0.002
High Risk in Berlin questionnaire	151 (34.4%)	135 (41.2)	0.033

* Data are presented as number (%) or mean ± SD; BP: blood pressure.

Table 2. Comparison of OSAS risk estimated by Berlin Questionnaire in cases and controls stratified by gender and age-groups.

	Controls (n= 439)	Cases (n= 328)		P value
		No significant lesion (n=167)	Significant lesion (n= 161)	
40-59 years				
High Risk n (%)	85 (29.8)	37 (39.4)	48 (49.5)	0.015
60-90 years				
High Risk n (%)	66 (42.9)	22 (30.1)	28 (43.8)	0.07
Men				
High Risk n (%)	110 (40.1)	46 (36.2)	36 (43.9)	0.5
Women				
High Risk n (%)	41 (24.8)	13 (32.5)	40 (50.6)	< 0.001

No significant lesion: < 50% stenosis; Significant lesion: ≥ 50% stenosis.

Table 3. Odds ratios and 95% confidence intervals in multinomial regression analysis of risk of Berlin questionnaire associated with coronary heart disease.

	Unadjusted OR (95% CI)		Adjusted OR (95% CI)	
	No significant lesion	Significant lesion	No significant lesion	Significant lesion
40-59 years (n= 476)				
Low Risk	1.0	1.0	1.0*	1.0*
High Risk	1.53 (0.94-2.48)	2.31 (1.44-3.70)	1.21 (0.73-2.02)	1.76 (1.05-2.97)
P value	0.09	0.001	0.5	0.03
60-90 years (n= 291)				
Low Risk	1.0	1.0	1.0*	1.0*
High Risk	0.58 (0.32-1.04)	1.04 (0.58-1.87)	0.59 (0.29-1.08)	1.28 (0.65-2.51)
P value	0.07	0.9	0.08	0.5
Men (n= 483)				
Low Risk	1.0	1.0	1.0**	1.0**
High Risk	0.85 (0.55-1.31)	1.17 (0.71-1.92)	0.74 (0.47-1.18)	1.08 (0.64-1.82)
P value	0.5	0.5	0.2	0.8
Women (n= 284)				
Low Risk	1.0	1.0	1.0**	1.0**
High Risk	1.46 (0.69-3.08)	3.10 (1.76-5.46)	1.66 (0.64-3.30)	3.56 (1.64-7.72)
P value	0.3	<0.001	0.3	0.001

No significant lesion: < 50% stenosis; Significant lesion: ≥ 50% stenosis.

* OR adjusted for: gender, skin color, education, smoking, alcohol beverage consumption, and Diabetes.

** OR adjusted for: age, skin color, education, smoking, alcohol beverage consumption, and Diabetes.

Table 4. The association of Berlin questionnaire with coronary artery disease according to confounding factors*

	Controls (n= 439)	Cases			
		No significant lesion (n= 167)		Significant lesion (n= 161)	
		OR (95% CI)	OR (95% CI)*	P value	OR (95% CI)*
Berlin questionnaire	1.00	1.04 (0.72-1.51)	0.8	1.71 (1.18-2.46)	0.004
Model 1: Berlin questionnaire + age (years)*	1.00	1.01 (0.69-1.47)	1.0	1.69 (1.17-2.45)	0.005
Model 2: Model 1+ male gender*	1.00	0.96 (0.66-1.41)	0.9	1.77 (1.22-2.57)	0.003
Model 3: Model 2 + skin color (white)*	1.00	0.96 (0.65-1.40)	0.8	1.76 (1.21-2.56)	0.003
Model 4: Model 3 + education (years)	1.00	0.93 (0.63-1.36)	0.7	1.62 (1.10-2.38)	0.01
Model 5: Model 4 + smoking (pack-years)*	1.00	0.93 (0.63-1.36)	0.7	1.62 (1.10-2.39)	0.01
Model 6: Model 5 + alcoholic beverage consumption (abusive)*	1.00	0.88 (0.59-1.31)	0.5	1.53 (1.02-2.30)	0.04
Model 7: Model 6 + Diabetes mellitus	1.00	0.87 (0.58-1.31)	0.5	1.53 (1.02-2.30)	0.04

No significant lesion: < 50% stenosis; Significant lesion: ≥ 50% stenosis.

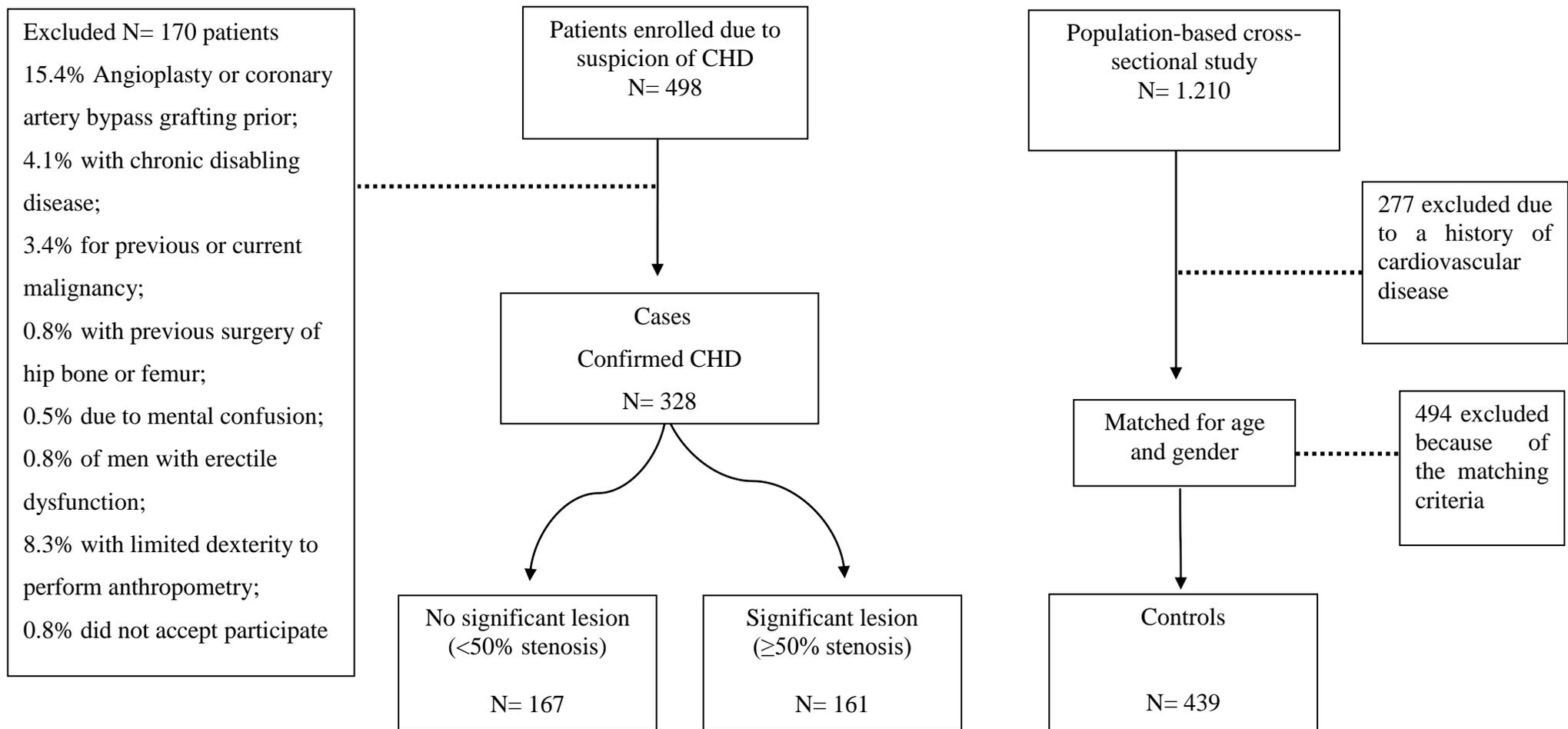


Figure 1. Flow diagram of subject's recruitment.

