

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é um distúrbio respiratório do sono com uma prevalência crescente na sociedade ocidental. Diversos estudos demonstram a associação entre SAOS e doença cardiovascular. A coexistência de hipertensão arterial, obesidade e SAOS, patologias que partilham mecanismos fisiopatológicos, constitui uma constelação de factores de risco cardiovascular frequente.

**Objectivos:** Estudar uma população com patologia coronária isquémica e clínica suspeita de distúrbio respiratório do sono. Pretende-se quantificar a prevalência de SAOS neste grupo e definir o perfil epidemiológico destes doentes.

**Metodologia:** Estudo retrospectivo, a partir da consulta de processos clínicos. Seleccionaram-se doentes com diagnóstico de qualquer forma clínica de patologia coronária isquémica, com internamento no Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, e que fizeram estudo polissonográfico no Laboratório do Sono do mesmo hospital.

**Resultados:** Foram consultados 40 processos clínicos e seleccionados 37 doentes; 94,6% dos doentes eram do sexo masculino, com uma idade média de 65,8 anos e um Índice de Massa Corporal (IMC) médio de  $30,9 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$ . Em relação aos hábitos pessoais, 37% eram fumadores ou ex-fumadores, 81,4% apresentavam consumo de álcool e 25% referiam consumo de benzodiazepinas. A hipertensão arterial (94,4%) e diabetes tipo 2 (35,1%) foram as co-morbilidades mais frequentemente encontradas. 21,6% dos doentes apresentaram um Índice de Apneia-Hipopneia (IAH) entre 5,0 e 14,9/h (SAOS ligeira), 24,3% entre 15,0 e 29,9/h (SAOS moderada) e 37,8% superior a 30,0/h (SAOS grave).

Obtiveram-se correlações significativas entre IAH e IMC ( $p = 0.03$ ), IAH e biótipo compatível ( $p = 0,026$ ), IAH e presença de hábitos etílicos ( $p = 0.03$ ) e IMC e a presença de diabetes tipo 2 e de hipercolesterolemia ( $p = 0,003$  e  $p = 0,047$ , respectivamente).

**Conclusões:** SAOS foi diagnosticada em 83,8% da população analisada, sendo a forma mais grave a mais comum (37%). Verificou-se uma elevada prevalência de outras co-morbilidades, como hipertensão arterial, obesidade e diabetes tipo 2, igualmente contributivas para o risco cardiovascular. A gravidade do distúrbio respiratório do sono relacionou-se directamente com o IMC, o biótipo e os hábitos alcoólicos. São necessários mais estudos para compreender o impacto do tratamento com CPAP e de outras estratégias na diminuição do risco cardiovascular, particularmente de eventos isquémicos agudos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono; Estudo Polissonográfico, Doença Coronária Isquémica, Obesidade, Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial.

## ABSTRACT

**Introduction:** Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a breathing-related sleep disorder increasingly encountered in an aging occidental population. There is strong evidence that OSA is a risk factor for cardiovascular disease. Arterial hypertension, type 2 diabetes, obesity and OSA frequently coexist and interact, sharing pathophysiologic mechanisms and forming a common constellation of cardiovascular risk factors.

**Objectives:** To study the clinical and polysomnographic features of a population with different clinical forms of coronary ischemia and suspicion of OSA, evaluated with polysomnography (2004-2009). To verify the prevalence of OSA in this group.

**Methodology:** Retrospective analysis of clinical files of patients who underwent Polysomnography in the Sleep Laboratory of Coimbra University Hospital and had past history of cardiovascular events or *Angina Pectoris*, reported by the Cardiology Department of the same hospital.

**Results:** 40 clinical files were assessed and 37 patients were included: 94,6% of the patient were males, with a mean age of 65,8 years and an average Body Mass Index (BMI) of  $30,9 \pm 3,8\text{kg/m}^2$ . 37% were current or former smokers, 81,4% had regular alcoholic consumption and 25% referred daily sedative intake. Arterial hypertension and type 2 diabetes were among the most common associated pathologies, present in 94,4% and 35,1% of the individuals, respectively. 21,6% presented with an Apnea Hypopnea Index (AHI) between 5,0 and 14,9/h (mild OSA), 24,3% between 15,0 and 29,9/h (moderate OSA) and 37,8% equal or superior to 30,0/h (severe OSA). Significant correlations were found between AHI and BMI ( $p = 0,03$ ), AHI and compatible biotype ( $p = 0,026$ ), AHI and alcohol consumption ( $p = 0,03$ ), BMI and type 2 diabetes and hypercholesterolemia ( $p = 0,003$  and  $p = 0,047$ , respectively).

**Conclusions:** OSA was present in 83,8% of the analyzed population, with the severe form as the most common. Arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes were highly prevalent, also contributing to the cardiovascular risk. The severity of OSA seems to correlate to BMI, biotype and alcohol consumption. More studies are necessary to fully understand the impact of CPAP treatment in lowering cardiovascular risk, particularly ischemic cardiac events.

**KEY-WORDS:** Obstructive Sleep Apnea, Polysomnographic Study, Ischemic Heart Disease, Obesity, Type 2 Diabetes, Arterial Hypertension.

## Introdução

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é um distúrbio respiratório do sono com uma prevalência crescente no contexto actual de aumento da incidência da obesidade na população ocidental <sup>[17, 14]</sup>. A prevalência parece difícil de definir, variando muito em diferentes estudos. Estudos epidemiológicos alargados demonstraram que a SAOS afecta cerca de 16% dos homens e 5% das mulheres entre os 30 e os 65 anos <sup>[8]</sup>.

Esta perturbação é caracterizada pelo colapso (parcial ou total) da via aérea superior durante o sono, resultando em hipoventilação alveolar, diminuição da pO<sub>2</sub> arterial e aumento da pCO<sub>2</sub> arterial. A estimulação dos quimiorreceptores leva a despertares superficiais que alteram a arquitectura do sono, podendo resultar em hipersonolência diurna <sup>[27, 47]</sup>. A SAOS é a causa médica mais comum de sonolência diurna excessiva (SDE) <sup>[14]</sup>.

Diferentes factores podem predispor ao colapso da via aérea por estreitamento da faringe, como a posição corporal, o tónus diminuído dos músculos da faringe, a depressão da estimulação respiratória e a diminuição dos reflexos respiratórios que acontece a todas as pessoas durante o sono não REM (NREM) <sup>[27]</sup>.

Clinicamente, a SAOS pode ser definida pela presença de sonolência diurna associada a dois ou mais dos seguintes sintomas: roncopatia severa, apneias nocturnas, despertares nocturnos, sono não reparador, fadiga diurna e dificuldade de concentração <sup>[41]</sup>.

Para o diagnóstico definitivo é essencial a execução de um estudo polissonográfico <sup>[39]</sup>, em que a presença de um índice de apneia/hipopneia (IAH) por hora de sono superior a 5 com documentação de microdespertares acompanhados de

esforço respiratório é diagnóstica <sup>[41]</sup>. Uma apneia, neste contexto, é definida como uma interrupção do fluxo aéreo por um período de 10 segundos ou mais com persistência do esforço abdominal e torácico, enquanto a hipopneia se caracteriza por uma redução de 50% do fluxo aéreo oronasal, com uma duração semelhante a uma apneia e que se acompanha de um despertar transitório não consciente e/ou dessaturação da oxihemoglobina de pelo menos 4% <sup>[14]</sup>.

A SAOS é classificada com base no RDI (*Respiratory Disturbance Index*) ou no IAH (Índice de Apneia-Hipopneia) em ligeira, moderada ou grave em função dos *cutpoints* 5, 15 e 30, respectivamente <sup>[51]</sup>.

Diversos estudos mostram a associação entre SAOS e coronariopatia isquémica, arritmias cardíacas, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca <sup>[8, 9, 35, 37]</sup>. Durante os episódios de obstrução, o *stress* agudo é induzido pela hipoxémia, reoxigenação, oscilações da pressão intratorácica e excitação do sistema nervoso central. Existe evidência que os mecanismos cardiovasculares homeostáticos em indivíduos com SAOS estão perturbados, o que é demonstrado por anomalias do sistema nervoso simpático durante o dia <sup>[12, 17, 34]</sup>. A hipertensão arterial (HTA) tem uma prevalência extremamente elevada entre os doentes com SAOS, habitualmente de difícil controlo (apesar de intervenções no estilo de vida, medicação e CPAP) <sup>[39, 46]</sup>. A activação simpática crónica parece ser o mecanismo chave que liga a SAOS à doença cardiovascular (DCV) <sup>[50]</sup>. Por outro lado, verifica-se que a SAOS está associada a disfunção endotelial, aumento da proteína C reactiva e da expressão de citocinas, aumento da concentração do fibrinogénio e diminuição da actividade fibrinolítica, o que pode revelar um mecanismo alternativo para esta associação <sup>[35, 37]</sup>. De considerar ainda as interações e a frequente coexistência entre a hipertensão, obesidade e SAOS, partilhando mecanismos fisiopatológicos e consequências cardiovasculares <sup>[7, 24, 35, 50]</sup>.

O presente trabalho pretende estudar uma população com patologia coronária isquémica que teve referenciação para a Consulta do Sono por suspeita clínica de distúrbio respiratório do sono. O objectivo é não só quantificar a prevalência de SAOS neste grupo, como também definir o perfil epidemiológico destes doentes.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A recolha e a análise de dados deste estudo retrospectivo tiveram como base a consulta aleatória e sequencial de 40 processos clínicos, seleccionados a partir do registo de doentes que realizaram Estudo Poligráfico do Sono (EPS), entre 2004 e 2009, e que constavam no ficheiro do Laboratório de Estudos do Sono, da Unidade de Fisiopatologia Respiratória do Departamento de Ciências Pneumológicas e Alergológicas dos HUC (Hospitais da Universidade de Coimbra). Tendo em conta o objectivo deste trabalho, o critério de selecção foi o internamento em Cardiologia ou na UCIC (Unidade de Cuidados Intensivos de Cardiologia), com diagnóstico de qualquer forma clínica de patologia cardíaca isquémica (Angina Estável, Angina Instável, Enfarte Agudo do Miocárdio).

Destes 40 processos clínicos, excluíram-se 3, em virtude de terem sido posteriormente classificados como não tendo coronariopatia isquémica, após observação pela especialidade de Cardiologia. A amostra seleccionada (n=37) foi estudada através de diversas variáveis: sexo, idade, profissão, co-morbilidades, hábitos pessoais (medicamentosos, tabágicos e etílicos), Índice de Massa Corporal (IMC), SDE confirmada pela escala de Epworth (*Epworth Sleepiness Scale*), clínica (alterações neurocognitivas, sono não reparador, cefaleias matinais, fadiga crónica, sensação de asfixia nocturna, roncopatia), categoria diagnóstica, parâmetros polissonográficos (IAH/RDI), Frequência Cardíaca (FC), índice de dessaturação, saturações média e mínima de oxigénio, categoria diagnóstica na Cardiologia, idade do primeiro internamento, hora de admissão no Serviço de Urgência (se o diagnóstico é uma Síndrome Coronária Aguda) e alterações no cateterismo.

A análise estatística dos dados foi realizada através dos programas *Excel 2007* e *SPSS para Windows* versão 17.0. Dado ser uma amostra de pequena dimensão, que não



segue a distribuição de Gauss, foram aplicados testes não paramétricos. As variáveis foram correlacionadas através dos testes *Chi-Square*, *Mann-Whitney* e *Kruskal-Wallis*, tendo sido considerado estatisticamente significativo um valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Descrição da amostra

Foram realizados 3101 estudos polissonográficos de 2004 a 2009, verificando-se que 37 doentes tinham internamentos anteriores em Cardiologia ou UCIC dos HUC com o diagnóstico de Coronariopatia Isquémica (Angina Estável, Angina Instável ou Enfarte Agudo do Miocárdio).

Nesta amostra, predominam indivíduos do género masculino (94,6%), com idades compreendidas entre os 44 e 81 anos (média  $65,81 \pm 9,82$  anos). Na tabela I, encontra-se a distribuição de profissões dos indivíduos desta amostra.

Profissões	Frequência Absoluta	Percentagem (%)
Motorista	7	18,9
Construtor Civil	7	18,9
Empresário	4	10,8
Operário fabril	3	8,1
Agricultor	2	5,4
Administrativo	2	5,4
Doméstica	2	5,4
Técnico Superior de Saúde	2	5,4
Desconhecido	8	21,6

Tabela I – Distribuição por profissões

O IMC médio foi  $30,9 \pm 3,8\text{kg/m}^2$  (mínimo 21 e máximo 40). Verificou-se um elevado número de indivíduos obesos (63,9%) e com peso excessivo, correspondendo aproximadamente a 97% dos doentes (Figura 1).

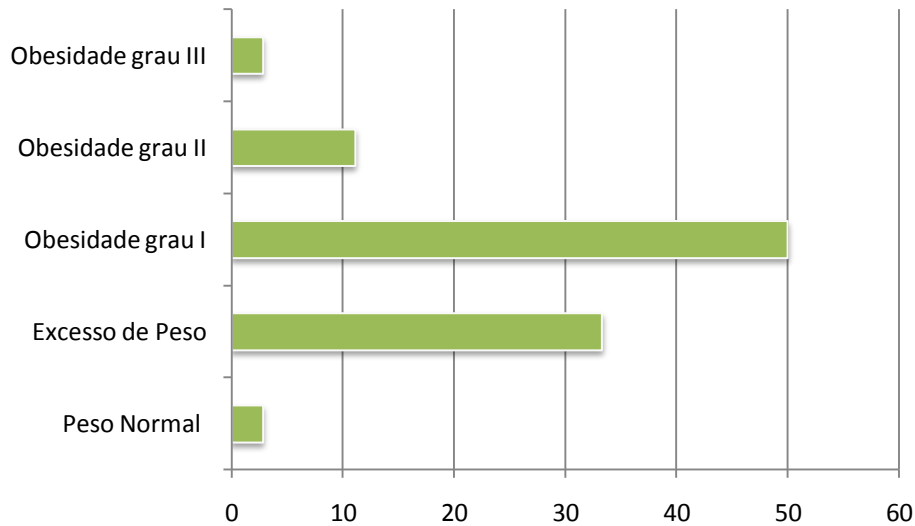


Figura 1 – Distribuição dos diferentes graus de obesidade na amostra.

### Hábitos pessoais

No que diz respeito a hábitos tabágicos, apenas 3% os mantinham, apesar de 34% dos indivíduos serem ex-fumadores (Figura 2).

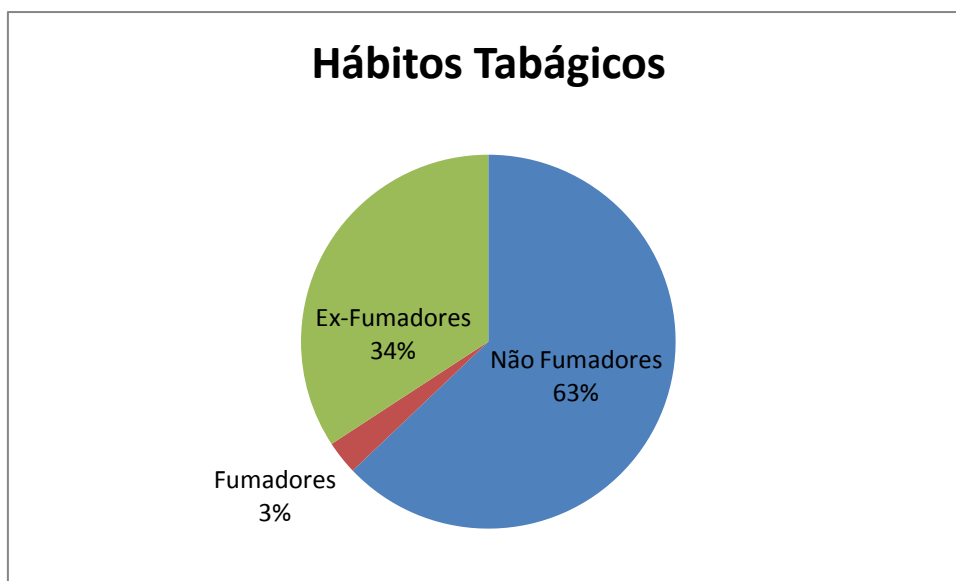


Figura 2 – Hábitos tabágicos dos indivíduos na amostra.

A maioria dos indivíduos da amostra apresentava hábitos etílicos ligeiros a moderados (67,7%), referindo abstinência 19,4% dos doentes. Foi registado um consumo pesado de álcool em 13%.

Quanto aos hábitos medicamentosos, avaliou-se o consumo de psicofármacos, sedativos (benzodiazepinas e barbitúricos) e antidepressivos (Figura 3).

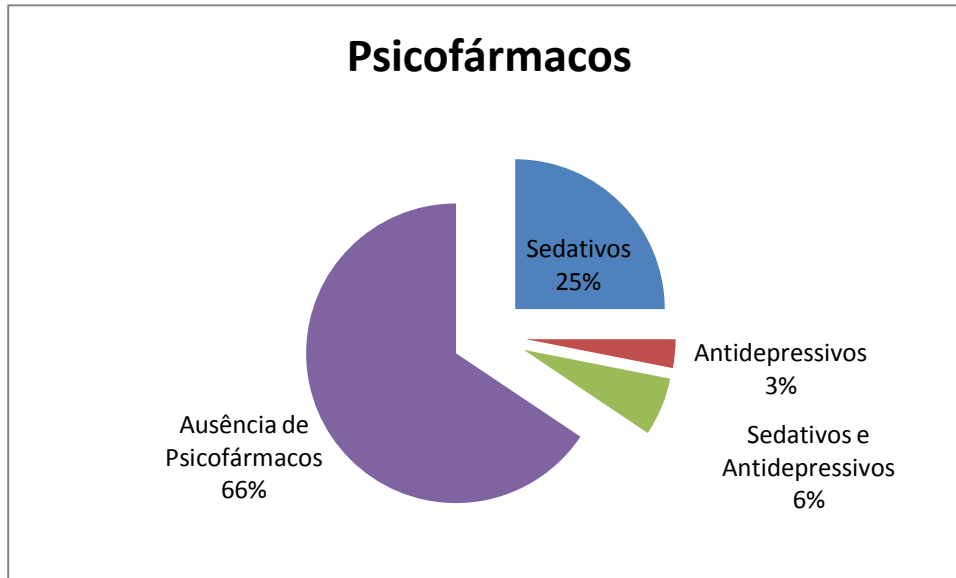


Figura 3 – Consumo de psicofármacos na população estudada.

### **Co-morbilidades/Patologias conhecidas**

Foram pesquisadas patologias respiratória, cardíaca, psiquiátrica e otorrinolaringológica, pela sua associação frequente a SAOS (Figura 4).

Registaram-se, em separado, os seguintes factores de risco para Doença Cardiovascular: HTA, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e Hipercolesterolemia (não incluídos nas categorias anteriores, apesar de existirem associações com SAOS). Assinalou-se, ainda, história de patologia cerebral isquémica (AIT/AVC).

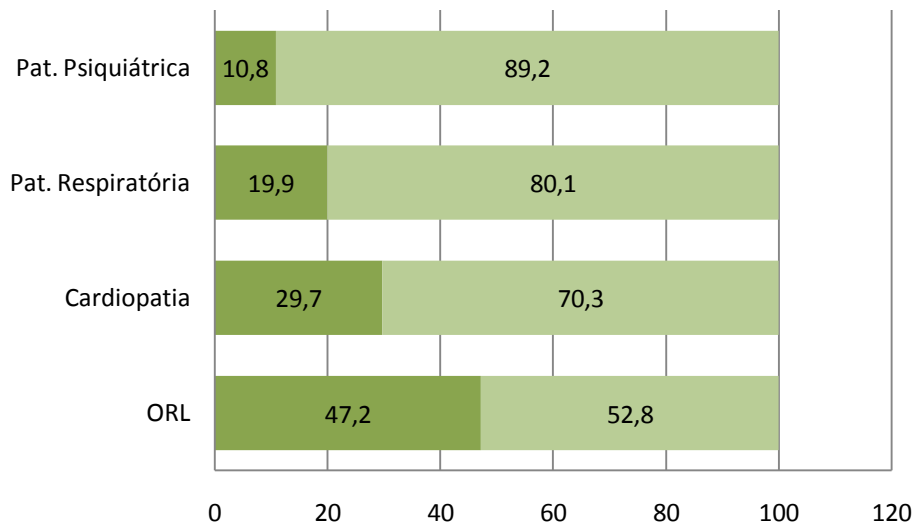


Figura 4 – Co-morbilidades presentes na população

As anomalias otorrinolaringológicas foram descritas em 47,2% dos indivíduos (incluindo alterações do palato, hipertrofia das conchas nasais, polipose nasal e desvio do septo), sendo a mais frequente o desvio do septo nasal em 19,4%.

Para além da DCV, presente em 100% dos indivíduos dado ser objecto do estudo, foram documentadas outras co-morbilidades cardíacas em 29,7%, sendo mais frequentes as taquiarritmias (21,6%), correspondendo a fibrilhação auricular em 10,8%, doença do nodo sinusal em 2,7% e outras arritmias em 8,1%. As patologias respiratórias mais frequentemente encontradas foram Asma (8,1%) e DPOC (10,8%).

Existia patologia psiquiátrica em 10,8% dos indivíduos, nomeadamente perturbações do humor (depressão) em 8,1%, e dependência de álcool em 2,7%, embora um número significativo de indivíduos (aproximadamente 25%) consumisse benzodiazepinas, sem um diagnóstico estabelecido de doença psiquiátrica.

De salientar ainda, a presença de antecedentes conhecidos de AVC em 5,4% e de AIT em 2,7% dos doentes.

## Factores de risco cardiovascular

Verificou-se que HTA e hipercolesterolemia estavam presentes num elevado número de indivíduos (94,4% e 82,4%, respectivamente). DM2 estava presente em 35,1% dos doentes.

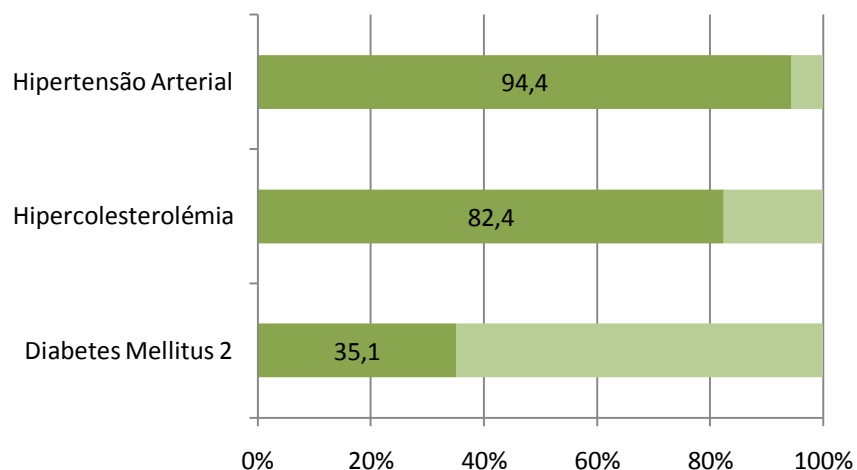


Figura 5 – Prevalência de factores de risco cardiovascular na população.

## Patologia Cardiovascular

Para este estudo foram seleccionados indivíduos com o diagnóstico de Angina Estável, Angina Instável e Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), considerando-se síndrome coronária aguda (SCA) todos os diagnósticos atrás referidos, com excepção de Angina Estável. A distribuição dos doentes por diagnóstico no internamento foi a seguinte (Tabela II):

Diagnóstico	Frequência absoluta	Percentagem
Angina Estável	10	27,0%
Angina Instável	10	27,0%
EAM sem supra ST	8	21,6%
EAM com supra ST	9	24,3%
	37	100%

Tabela II – Distribuição das formas clínicas de coronariopatia isquémica na população.

A idade do primeiro internamento (por coronariopatia isquémica) está compreendida entre os 32 e 75 anos, sendo a média  $60 \pm 10,9$  anos. Cerca de 44% dos

pacientes apresentava idade inferior a 60 anos aquando do momento do primeiro internamento.

Relativamente aos casos de SCA, foi também registada a hora de admissão no Serviço de Urgência dos HUC (Figura 6).

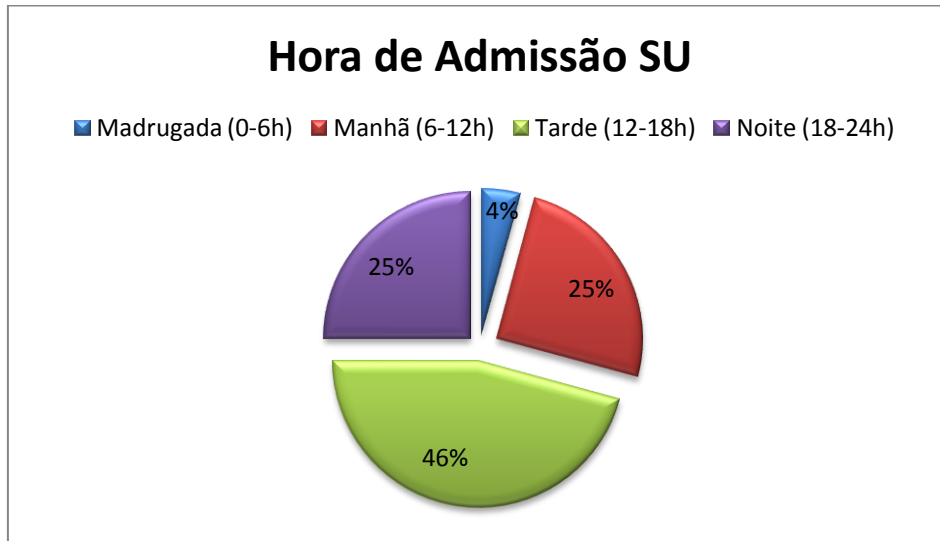


Figura 6 – Hora de admissão na SU dos doentes com SCA.

Foram realizados cateterismos cardíacos em 33 pacientes, durante o internamento, cujos resultados foram divididos nas seguintes categorias principais: doença de 1 vaso, doenças de 2 vasos, doença de 3 vasos e ausência de doença. A Figura 7 representa graficamente os resultados obtidos nesta amostra.

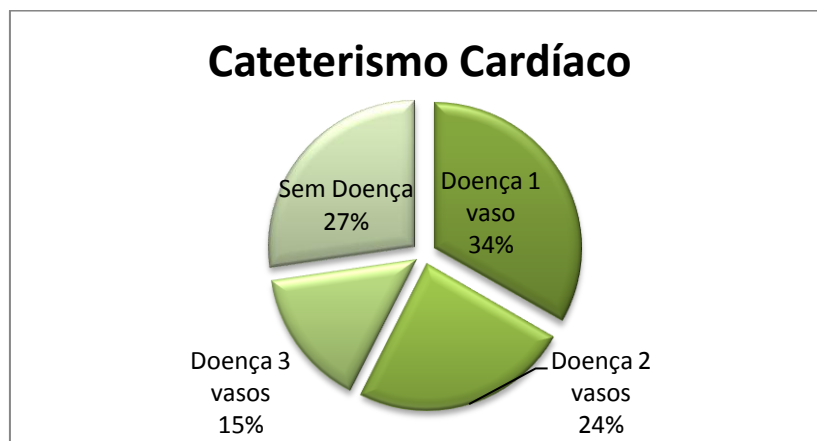


Figura 7 – Resultados dos cateterismos realizados em 33 indivíduos pertencentes à amostra.

## Estudo Polissonográfico

O Estudo Polissonográfico foi realizado em todos os doentes, embora de diferentes modos, incluindo uma forma simplificada realizada em ambulatório (*screening*) e PSG standard realizado em meio hospitalar.

Com base neste estudo, firmou-se o diagnóstico de SAOS. O diagnóstico mais frequente foi SAOS grave (37,8%), sendo que as formas moderada e ligeira também foram muito prevalentes (24,3% e 21,6%, respectivamente). Os diagnósticos após estudo PSG aparecem na Fig. 8.

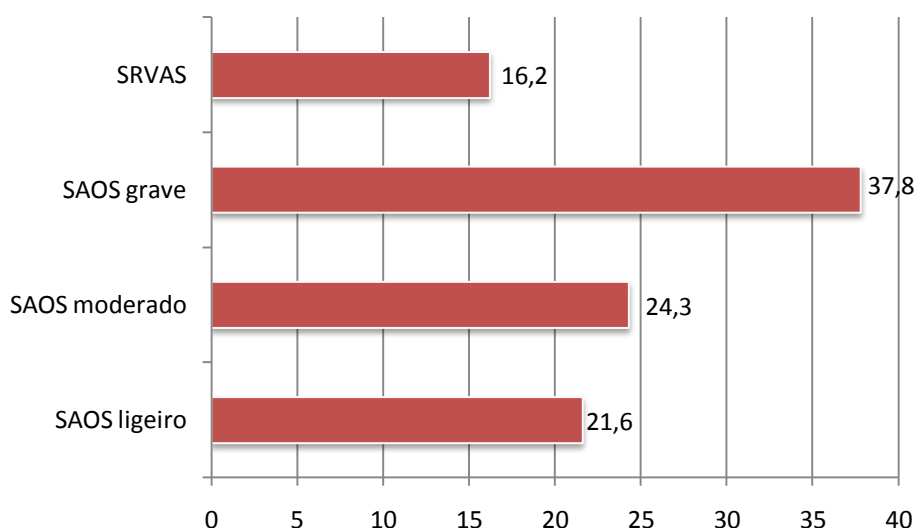


Figura 8 – Distribuição de Diagnósticos de DRS. *SRVAS designa a Síndrome de resistência das vias aéreas superiores.*

O IAH médio foi  $25,7 \pm 19,7$ , estando compreendido entre 1,3 e 65. Relativamente a parâmetros ventilatórios monitorizados durante o sono, estão representados na Tabela III.

	Média	Desvio padrão
<b>Sat O2 média</b>	93,7	2,1
<b>Sat O2 mínima</b>	78,3	9,7
<b>Nº de dessaturações/hora</b>	20,1	17,19

Tabela III – Análise dos Parâmetros Ventilatórios do PSG.

A frequência cardíaca (nos pacientes durante a vigília) foi, em média,  $65,7 \pm 13,5$ .

A escala de Epworth média foi  $10,5 \pm 5,1$  (sendo o valor mínimo registado 1 e o valor máximo 22). A hipersonolência diurna foi considerada presente em 80,6% dos casos.

A roncopatia (moderado a grave) foi descrita em 97,1%. Foram referidas alterações neurocognitivas por 40,7% dos doentes. Outros sintomas foram referidos como cefaleias matinais, despertares nocturnos, sensação de asfixia nocturna, fadiga crónica, sendo o mais frequente sono não reparador (54,5%). De referir que, 21,2% não apresentaram queixas relacionadas com a qualidade do sono ou cansaço diurno.

Existiu biótipo compatível com SAOS em 84,4% dos doentes - pescoço curto e largo em 71,9% e existiu também um perímetro abdominal elevado\* (12,5%).

(\*) considerado relevante pelo médico durante o exame objectivo, mas não quantificado na maioria dos casos

## **Correlações**

Foi investigada a existência de associações/correlações entre IMC, idade do primeiro internamento, resultado do cateterismo, IAH e outras variáveis, consideradas na literatura.

### **1. IMC**

Foram investigadas associações/correlações entre IMC e presença de HTA e DM, Hipercolesterolemia, Depressão, Hábitos Etílicos, Idade do primeiro internamento em Cardiologia por SCA, conclusão do cateterismo, IAH, SDE, saturação de oxigénio média, saturação mínima (registadas no PSG), Escala de Epworth e presença de biótipo compatível.

- Não se encontraram correlações estatisticamente significativas com as variáveis: HTA, Hábitos Etílicos, Depressão, Idade do primeiro SCA, conclusão do cateterismo e Escala de Epworth.



- Diabetes tipo 2 tem uma relação significativa estatisticamente com o Índice de Massa Corporal ( $p = 0.003$ ). O IMC médio em diabéticos *versus* em não diabéticos foi  $33,6 \text{ kg/m}^2$  vs  $28.1 \text{ kg/m}^2$ .
- Obteve-se um resultado com significado estatístico na correlação do IMC com presença de hipercolesterolemia ( $p = 0,047$ ).
- IMC tem uma relação significativa com IAH ( $p = 0.032$ ) e com a saturação mínima ( $p = 0.016$ ), mas não com a saturação média ( $p = 0,067$ ). IAH médio em indivíduos com excesso de peso foi  $20.27$  vs  $27.96$  (obesidade tipo I) vs  $36,30$  (obesidade tipo II).

Figura 9 - Relação entre IAH e IMC.

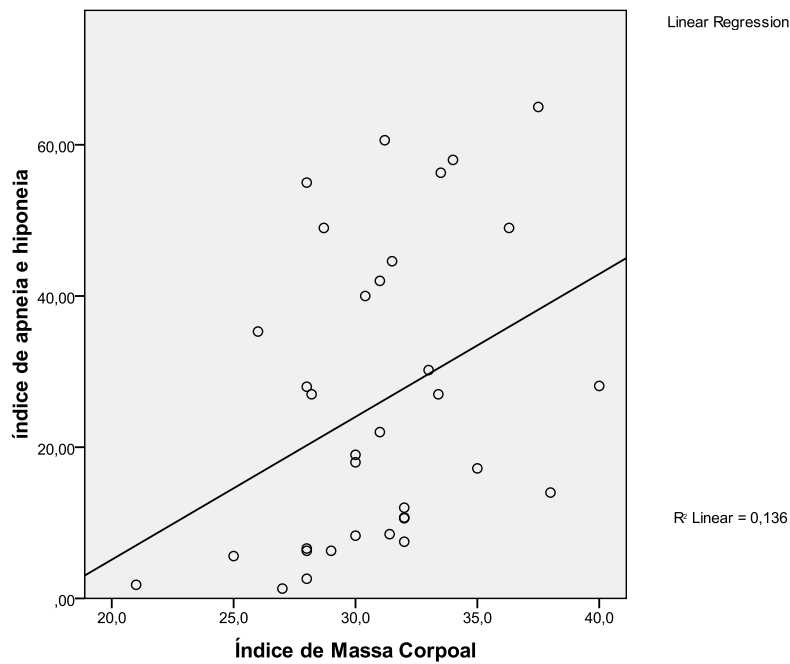
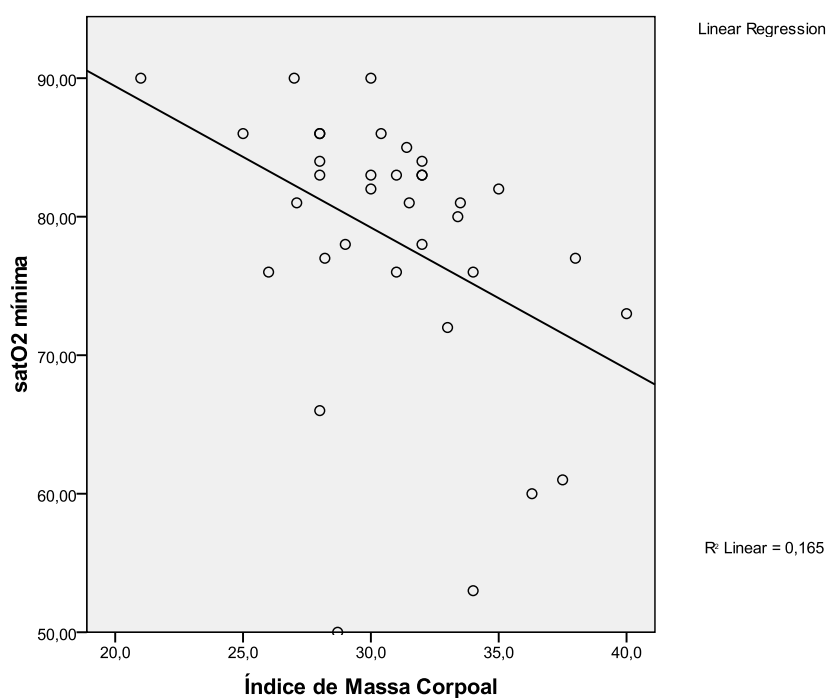


Figura 10 – Relação entre IMC e Saturação Mínima



- Verificou-se também que o biótipo compatível e o IMC estavam relacionados significativamente ( $p = 0,026$ ).

## 2. Idade

Foram investigadas associações/correlações entre a idade do primeiro internamento em Cardiologia e HTA e DM, hábitos etílicos, hábitos tabágicos, hipercolesterolemia, IAH, saturação média e mínima.

- A única relação estatisticamente significativa foi entre a idade do primeiro internamento e hábitos tabágicos ( $p = 0.021$ ).

## 3. Cateterismo Cardíaco

Sem relação estatística com antecedentes pessoais fisiológicos (hábitos etílicos e tabágicos) ou antecedentes patológicos, SCA, gravidade da SAOS, parâmetros do PSG.

#### 4. IAH

- Os parâmetros da avaliação ventilatória, saturação O<sub>2</sub> média, saturação O<sub>2</sub> mínima e nº de episódios de dessaturação, também avaliados durante o estudo polissonográfico, correlacionaram-se de forma significativa ( $p = 0.02$ ;  $p = 0.004$  e  $p = 0$ ), respectivamente (Figuras 11 e 12).

Figura 11 - Relação entre IAH e Saturação média.

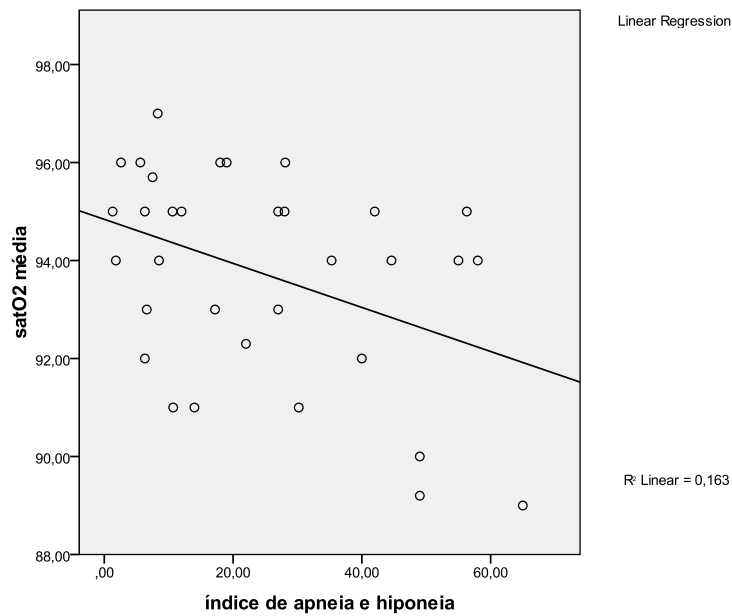
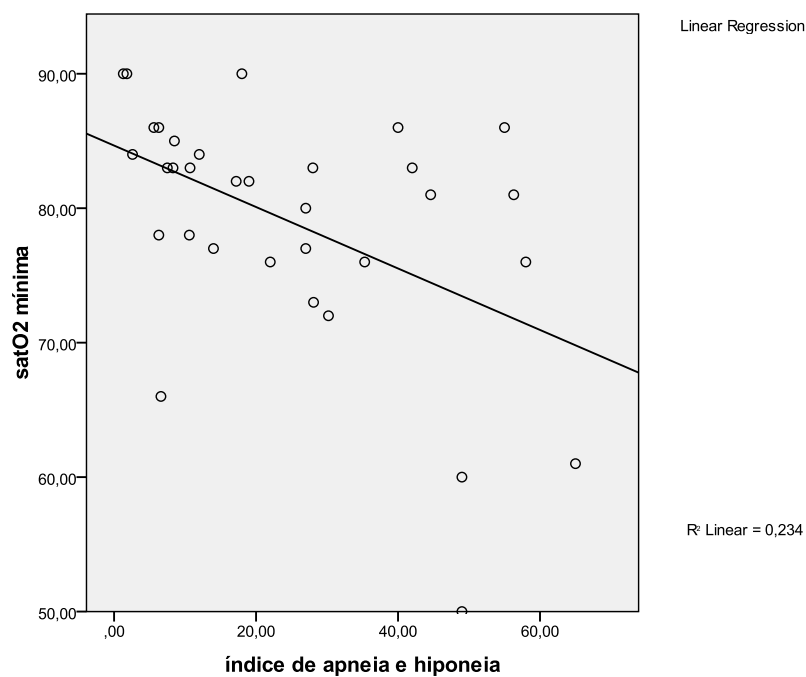


Figura 12 - Relação entre IAH e Saturação média



- Verificou-se uma relação significativa do IAH com a presença de biótipo compatível ( $p = 0.026$ ); a Tabela IV faz referência ao IAH médio em diferentes biótipos.

<b>Biótipo Presente</b>	<b>IAH médio</b>
Pescoço largo	19,58
Perímetro Abdominal aumentado	18,83
Pescoço e Perímetro Abdominal aumentados	36,49
Sem Biótipo Compatível	11,63

Tabela IV – IAH médio em diferentes biótipos.

- Não se verificou uma relação significativa com a Escala de Epworth, frequência cardíaca ou idade do primeiro SCA.
- A relação com co-morbilidades não foi significativa (DPOC, HTA, consumo de psicofármacos, DM, cardiopatias, patologia psiquiátrica ou ORL). De notar que apesar de a relação estatística ser não significativa ( $p = 0,06$ ), os doentes com fibrilhação auricular (10,8%) têm IAH acima da média (31,6 vs 27,7). Sem relação significativa com hábitos tabágicos. Os hábitos etílicos quando quantificados pelo doente e classificados gradativamente pelo médico não têm uma correlação com o IAH. No entanto, quando comparamos o grupo que refere abstinência completa com o grupo que se diz consumidor de bebidas alcoólicas, verificamos uma correlação significativa entre o consumo de álcool e o IAH ( $p = 0,033$ ).
- Não foi encontrada relação com outra sintomatologia (alterações cognitivas, SDE, sono não reparador).
- O uso de sedativos não se correlaciona significativamente com SDE.

## Discussão

A confirmação diagnóstica de SAOS, nestes doentes com antecedentes cardiovasculares, verificou-se em 83,8%, sendo que os restantes 16,2% apresentavam SRVAS, percentagens muito superiores às de diversos estudos abaixo referidos. Num estudo de 2009 (Lee CH *et al.*), a partir da análise de PSG de 105 doentes com enfarte agudo do miocárdio, a percentagem de doentes com SAOS foi de 65,7% <sup>[26]</sup>. Um outro estudo de 2005 (Skinner MA *et al.*) fez um estudo polissonográfico em 26 doentes da Unidade de Cuidados Intensivos Coronários, tendo obtido IAH > 15 em 28% <sup>[42]</sup>. Resultados semelhantes foram também obtidos por Thomas Moe, em dois estudos de 1996 (um com mulheres e outro com homens, com angina estável e doença cardiovascular comprovada angiograficamente), obtendo um IAH > 5 em 54% das mulheres e em 39% dos homens <sup>[32, 33]</sup>. O *follow-up* de doentes com angina estável durante 10 anos (estudo publicado em 2008, por Valham em colaboração com o autor anteriormente referido) acrescenta ainda um risco acrescido de enfarte agudo do miocárdio (12 %) <sup>[48]</sup>.

A elevada prevalência do diagnóstico de SAOS nesta amostra pode ter relação com a referenciação de casos com uma clínica muito característica e/ou com a presença de associação com múltiplos factores de risco (obesidade, DM2, HTA), bem como com a elevada idade dos indivíduos deste estudo (média 65,8±9.8 anos). Verifica-se um aumento progressivo de SAOS com a idade <sup>[27]</sup>.

Neste estudo, a prevalência de casos em indivíduos do género masculino é muito superior à do género feminino (94,6% vs 5,4%, ratio aproximado de 17:1). O género masculino é reconhecido como um factor de risco para a SAOS <sup>[1]</sup>. Estudos clínicos sugerem um ratio entre homens e mulheres entre 5 e 8:1, no entanto, estudos epidemiológicos apresentam ratios mais baixos (2 a 3:1). Os resultados obtidos poderão

estar relacionados com uma menor suspeição de SAOS em mulheres, com o facto de as mulheres terem uma sintomatologia atípica, mais relacionada com cansaço durante o dia e de não apresentarem habitualmente roncopatia ou apneias visualizadas <sup>[40]</sup>. Por outro lado, em idades pré-menopáusicas, o género feminino apresenta um risco cardiovascular significativamente menor <sup>[2]</sup>.

Uma das duas profissões mais prevalentes foi a de motorista (incluiu taxista, transporte de pesados e passageiros), facto que se poderia explicar, em parte, pelo sedentarismo que impõe. Este dado é muito relevante pelas consequências para a Saúde Pública, já que a SDE causada pela SAOS é claramente um factor de risco para acidentes de trânsito. Nos EUA, a saúde ocupacional tem feito esforços no sentido de estabelecer *guidelines* que permitam um exame de *screening* a motoristas comerciais de maior risco <sup>[36, 44]</sup>.

Obteve-se uma percentagem elevada de indivíduos com excesso de peso (97%), dos quais dois terços eram obesos. A obesidade é um reconhecido factor de risco para SAOS <sup>[1, 35, 37, 40]</sup>, o que aliás é comprovada prevalência desta entidade na síndrome de obesidade-hipoventilação (a clássica síndrome de Pickwick) <sup>[24]</sup>. Em concordância com os dados presentes na literatura, verificou-se a associação entre IMC e IAH e saturação mínima de oxigénio <sup>[35]</sup>.

O IMC, definidor da obesidade total, correlacionou-se com DM e hipercolesterolemia. Num estudo de 2005, Hoefle *et al.* demonstraram que ambas as obesidades (total e central) estão associadas com a resistência à insulina e com um perfil aterogénico das lipoproteínas. No entanto, só a obesidade central (determinada pelo perímetro abdominal e razão anca/cintura) é independentemente preditiva da mortalidade em doentes coronários <sup>[20]</sup>. De notar, que Tasali *et al.* referem que a SAOS está independentemente associada a alterações do metabolismo da glucose <sup>[45]</sup>. Estudos

indicam que a apneia do sono pode ser uma manifestação da síndrome metabólica [24]. Não existem correlações do IMC com a presença de HTA e hábitos etílicos, factores de risco integrantes desta síndrome.

Obesidade e SAOS activam mecanismos patogénicos semelhantes que aumentam o risco para DCV. Sendo a obesidade o factor de risco major para SAOS, esta síndrome representa um mecanismo complementar adicional para as consequências cardiovasculares da obesidade [35]. No entanto, não se verificaram relações do IMC com SCA mais precoces ou presença de maior número de lesões durante o cateterismo. Pode estar em causa o “*survivor effect*” (descrito por Allan Pack, 2009), encontrado em certos grupos de pessoas que não apresentam susceptibilidade aos efeitos deletérios de uma elevação do IMC, podendo isto ser justificado por factores individuais, como a variabilidade genética.

A HTA aparece numa percentagem elevada (94,4%), não sendo este facto surpreendente, já que existe forte evidência de que a HTA é uma consequência directa da SAOS e que a SAOS é uma das causas da HTA resistente ao tratamento [25, 35]. Em relação à HTA, não surgiram relações com nenhuma das variáveis testadas (IMC, IAH, idade e cateterismo), o que pode estar relacionado com a pequena percentagem de normotensos (amostra não significativa).

Em relação a outras co-morbilidades, a fibrilhação auricular (FA) tem, nesta população, uma prevalência ligeiramente mais elevada do que a população geral. Está relatada esta associação frequente, estando demonstrado que quando coexiste SAOS, 75% dos episódios de FA persistente ocorrem durante a noite [17]. A FA não mostrou correlação com o IAH, apesar de estes doentes apresentarem um IAH ligeiramente acima da média.

A presença de DPOC foi documentada em 10,8%, mas não se encontrou uma relação significativa com o IAH, como constatado num estudo populacional por Bednarek M *et al.*, 2005 <sup>[6]</sup>.

A elevada percentagem do uso de sedativos (25%), pode estar relacionada com as queixas de sono não reparador, frequente em doentes com SAOS por diagnosticar, e que pode agravar a SDE <sup>[30]</sup>. No entanto, neste estudo, a SDE não se correlacionou com o uso de sedativos.

A idade de internamento em Cardiologia encontra-se correlacionada com o consumo tabágico, um conhecido factor de risco. Um estudo de 1999, de Poredos P *et al.*, esclarece alguns aspectos da fisiopatologia, demonstrando que fumar está associado de forma dose-dependente ao aumento da espessura da túnica média arterial e à disfunção endotelial <sup>[38]</sup>. No entanto, não se verificam outras correlações com a idade do internamento. Este facto pode dever-se ao “*survivor effect*” acima mencionado e também verificado no *Sleep Heart Health Study*, em que a média de idade é superior a 65 anos, como a presente neste caso, representando a ausência de susceptibilidade deste grupo aos efeitos da SAOS <sup>[35]</sup>.

O número de vasos lesionados (no cateterismo) não apresentou correlações com o IAH ou outros parâmetros polissonográficos. No entanto, na literatura revista, não foi encontrada referência a este parâmetro como critério de gravidade de DCV. Estudos provaram a correlação da dessaturação nocturna com a severidade da doença coronária e a presença de uma relação entre o IAH e a gravidade da aterosclerose coronária <sup>[19, 23]</sup>. Estes estudos utilizaram o *score* de *Gensini*, que avalia o número de lesões presentes na angiografia.

A hora de admissão revelou uma predominância do período da tarde (45%), dado em desacordo com a literatura, em que o pico (da frequência e duração da



isquémia miocárdica) é entre as 6h e 12h, segundo Atkinson *et al.* O mesmo autor fala de um pico proeminente na incidência de enfarte agudo do miocárdio e mesmo de morte súbita 3h após acordar <sup>[4]</sup>. Hamilton *et al.* desenvolveu estudos com cateterismo durante o sono e verificou que após apneias obstrutivas houve um desequilíbrio transitório entre o fluxo sanguíneo coronário e o trabalho miocárdico, assim como um aumento da resistência vascular coronária. Segundo o mesmo autor, estas alterações da relação fluxo/necessidades metabólicas podem originar isquémia miocárdica em doentes com SAOS e DCV <sup>[18]</sup>. Esta diferença entre os dados da literatura e resultados obtidos pode dever-se ao facto de se ter considerado a hora da admissão em vez do início das queixas. Por outro lado, não se conhecem os hábitos de sono em termos de horários, dado importante, uma vez que pode ter influência no *timing* do evento cardiovascular.

Relativamente ao estudo polissonográfico, verificaram-se as correlações esperadas entre IAH e saturação média, mínima e índice de dessaturação. Verificou-se ainda uma correlação com a presença de biótipo compatível, resultado semelhante à relação de IAH com perímetro cervical e perímetro abdominal comprovada pelo *Sleep Heart Health Study* <sup>[40]</sup>.

Neste estudo, a ingestão de álcool apenas quando comparada com a abstinência total (e não com a quantificação definida pelo médico assistente) foi significativa na correlação com o IAH. Foi demonstrado que a ingestão de álcool antes de dormir pode aumentar a colapsabilidade da via aérea superior, precipitando apneias e hipopneias, mesmo em indivíduos normais ou assintomáticos <sup>[27, 40]</sup>. Os resultados obtidos parecem sugerir que a ingestão de álcool, independentemente da quantidade, será factor independente para induzir ou agravar a SAOS, não obstante a subjectividade da avaliação do consumo etílico.

Apesar de o tabaco ter sido apontado como factor risco para SAOS, não foi encontrada, neste estudo, correlação com o IAH. No entanto, não foi avaliada a relação com a carga tabágica, um dado mais preciso que a simples presença ou ausência de antecedentes.

A escala de Epworth não teve correlação com outros parâmetros, podendo estar em causa factores individuais, como a auto-percepção do doente em diferentes situações do quotidiano.

Não foi encontrada correlação do IAH com a presença de outra sintomatologia (SDE, alterações cognitivas, sono não reparador), o que poderá estar relacionado com a difícil capacidade de os doentes se auto-avaliarem (por exemplo, alterações cognitivas não notadas pelo próprio) ou mesmo prender-se com factores individuais, não tidos em conta neste estudo, que estabeleçam uma maior predisposição para determinados sintomas (variabilidade interpessoal, alimentação, meio socioeconómico). Segundo Twigg GL (2010), as alterações cognitivas estão bem documentadas na SAOS, mas o impacto na memória permanece incerto. Ainda segundo o mesmo autor, a memória verbal é afectada, mas não a visual <sup>[47]</sup>.

Alguns dados com relevância não foram aferidos por falta de registos clínicos, nomeadamente, seria importante caracterizar a HTA, o perímetro abdominal, o consumo etílico e a carga tabágica quantitativamente.

O número de casos seleccionados, a partir do ficheiro inicial, foi inferior ao esperado (0.01% do total de doentes). O presente estudo partiu de uma população extremamente heterogénea de doentes que fizeram estudos polissonográficos, existindo uma elevada dispersão de diferentes factores, como a idade, sintomatologia, co-

morbilidades, origem da referenciação, *etc.*, o que condiciona a leitura da percentagem obtida. Por outro lado, não foram tidos em conta internamentos em Cardiologia ou Unidades de Cuidados Intensivos noutros hospitais do país, o que limita também esta avaliação. Ainda de referir que outras hipóteses podem ser avançadas, como o facto de alguns médicos não estarem sensibilizados para avaliar a presença de SAOS clinicamente ou mesmo estarem cépticos quanto ao benefício do tratamento médico com CPAP. Estudos longitudinais apoiam a evidência que doentes com SAOS grave não tratada têm um risco aumentado de sofrerem um enfarte agudo do miocárdio, mas esta evidência não colhe na Especialidade, uma vez que estudos randomizados são dificilmente realizados por questões éticas (adaptado de Allan Pack, 2009). Citando Vearrier, “a SAOS é uma doença grave subdiagnosticada e subtratada” <sup>[49]</sup>. Ambos os autores referem o tratamento de SAOS como uma questão de Saúde Pública, pelas elevadas mortalidade e morbilidade associadas.

## **Conclusões**

A evidência actual permite que admitamos que a SAOS é um factor de risco cardiovascular significativo. A prática de um rastreio de sintomas associados e do estudo da população de maior risco parece importante. São necessários mais estudos para compreender o impacto do tratamento com CPAP e de outras estratégias, na diminuição do risco cardiovascular.

## Referências Bibliográficas

- [1] Al Lawati NM *et al.* (2009), *Epidemiology, risk factors and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration*, Progress in Cardiovascular diseases, 51: 285-293.
- [2] Antman EM, Selwyn AP *et al.* (2008), *Ischemic Heart Disease*, Cap. 237: 1514-1527, In: Harrison's Principles of Internal Medicine (17ª Edição), The McGraw-Hill Companies.
- [3] Antman EM, Braunwald E (2008), *ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*, Cap. 239: 1532-44, In: Harrison's Principles of Internal Medicine (17ª Edição), The McGraw-Hill Companies.
- [4] Atkinson G, Jones H *et al.* (2010), *Circadian variation in the circulatory responses to exercise: relevance to the morning peaks in strokes and cardiac events*, European Journal of Applied Physiology, 108: 15-29.
- [5] Baim DS (2008), *Percutaneous Coronary Intervention*, Cap. 240: 1544-48, In: Harrison's Principles of Internal Medicine (17ª Edição) The McGraw-Hill Companies.
- [6] Bednarek M, Plywaczewski R *et al.* (2005), *There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study*, Respiration, 72: 142-149.
- [7] Bopparaju S, Surani S (2010), *Sleep and Diabetes*, International Journal of Endocrinology, Volume 2010 (Article ID 759509, ahead to print).
- [8] Bounhoure JP, Galinier M (2005), *Sleep apnea and cardiovascular disease*, Bulletin de l'Academie Nationale de Médecine, 189: 445-459.
- [9] Butt M, Dwivedi G *et al.* (2010), *Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease*, International Journal of Cardiology, 139: 7-16.
- [10] Casseti C, Aldrich M (1999), *Night time versus daytime transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a prospective study of 110 patients*, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 67: 463-467.
- [11] Cannon CP, Braunwald E, *Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*, Cap. 238: 1527-1532, In: Harrison's Principles of Internal Medicine (17ª Edição), The McGraw-Hill Companies.

- [12] Charkoudian N, Rabbitts JA (2009), *Sympathetic Neural Mechanisms in Human Cardiovascular Health and Disease*, Mayo Clinical Proceedings, 84: 822-830.
- [13] Collop NA. (2005) *Obstructive sleep apnea: what does the cardiovascular physician need to know?*, American Journal of Cardiovascular Drugs, 5: 71-81.
- [14] Douglas NJ (2008), *Sleep apnea*, Cap. 259: 1665-1668, In: Harrison's Principles of Internal Medicine (17<sup>a</sup> Edição) The McGraw-Hill Companies.
- [15] Drager LF, Diegues-Silva L (2010), *Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men*, American Journal of Hypertension; 23(3): 249-254.
- [16] Gaziano TA, Gaziano JM (2008), *Epidemiology of Cardiovascular Disease*, Cap. 218: 1375-79, In: Harrison's Principles of Internal Medicine (17<sup>a</sup> Edição), The McGraw-Hill Companies.
- [17] Golbin J, Somers, Vrend K *et al.* (2007), *Obstructive Sleep Apnea, Cardiovascular Disease and Pulmonary Hypertension*, Proceedings of the American Thoracic Society, 7: 91-96.
- [18] Hamilton GS, Meredith IT *et al.* (2009), *Obstructive sleep apnea leads to transient uncoupling of coronary blood flow and myocardial work in humans*, Sleep, 32(2): 263-270.
- [19] Hayashi M, Fujimoto K (2003), *Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease*, Chest, 124: 936-941.
- [20] Hoefle G, Saely CH *et al.* (2005), *Impact of total and central obesity on vascular mortality in patients undergoing coronary angiography*, International Journal of Obesity, 29: 785-791.
- [21] Kasasbech WE, Chi DS *et al.* (2006), *Inflammatory aspects of sleep apnea and their cardiovascular consequences*, Southern Medical Journal, 99(1): 58-67.
- [23] Kong L, Guo XH (2009), *The relation between sleep apnea hypopnea syndrome and the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease*, Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 48: 638-642.
- [24] Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P (2008), *Metabolic syndrome and sleep apnea*, Hippokratia, 12: 81-86.

- [25] Kotchen TA, *Hypertensive Vascular Disease*, Cap. 241: 1549-72, In: Harrison's Principles of Internal Medicine (17ª Edição), The McGraw-Hill Companies
- [26] Lee CH, Khoo SM *et al.* (2009), *Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors and effect on microvascular perfusion*, Chest, 135: 1488-1495.
- [27] Levitzky, Michael G. (2008), *Using the pathophysiology of obstructive sleep apnea to teach cardiopulmonary integration*, Advances in Physiology Education, 32: 196-202.
- [28] Li Q, Jin XJ (2009), *Correlations between the duration and frequency of sleep apnea episode and hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea syndrome*, Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 44: 825-830.
- [29] Littleton SW, Mokhlesi B. (2009), *The pickwickian syndrome-obesity hypoventilation syndrome*, Clinics in chest medicine, 30: 467-78.
- [30] Lu B, Budhiraja R (2005), *Sedating medications and undiagnosed obstructive sleep apnea: physician determinants and patient consequences*, Journal of clinical sleep medicine, 1(4):367-71.
- [30] Marchlinksi, Francis. *The Tachyarrhythmias*, Cap. 226: 1425-43, In: Harrison's Principles of Internal Medicine (17ª Edição), The McGraw-Hill Companies.
- [31] Marengoni A, Winblad B *et al.* (2008), *Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden*, American Journal of Public Health, 98:1198-1200.
- [32] Mooe T, Rabben T *et al.* (1996), *Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease*, Chest.; 109(3): 659-63.
- [33] Mooe T, Rabben T (1996), *Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease*, The American Journal of medicine, 101(3): 251-256.
- [34] Narkiewicz K, Somers VK (2003), *Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea*, Scandinavian Physiological Society, 177: 385-390.
- [35] Pack AI, Gislason T (2009), *Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: a perspective and future directions*, Progress in Cardiovascular Diseases, 51: 434-451.
- [36] Parks P, Durand G (2009), *Screening for obstructive sleep apnea during commercial driver medical examinations*, J Occup Environ Med. 51(3): 275-82.

- [37] Parish JM, Somers VK (2004), *Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease*, Mayo Clinic Proceedings, 79: 1036-1046.
- [38] Poredos P, Orehek M (2008), *Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction*, Angiology. 50(3): 201-8.
- [39] Prisant LM, Dillard TA *et al.* (2006), *Obstructive sleep apnea syndrome*, Journal of Clinical Hypertension (Greenwich), 8: 746-750.
- [40] Punjabi, Naresh M. (2008), *The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea*, Proceedings of the American Thoracic Society, 5: 136-143.
- [41] Racineux JL (2003), *Epidemiological definition of obstructive sleep apnea syndrome*, Revue Neurologique, 159: 88-90.
- [42] Skinner MA, Choudhury MS *et al.* (2005), *Accuracy of monitoring for sleep-related breathing disorders in the coronary care unit*, Chest, 127: 66-70.
- [43] Steptoe A, O'Donnell K *et al.* (2008), *Positive affect, psychological well-being and good sleep*, Journal of Psychosomatic Research, 64: 409-415.
- [44] Talmage JB, Hudson TB (2008), *Consensus criteria for screening commercial drivers for obstructive sleep apnea: evidence of efficacy*, Journal of Occupational Environment Medicine, 50(3): 324-329.
- [45] Tasali E, Mokhlesi B (2008), *Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes, interacting epidemics*, Chest 133(2): 496-506.
- [46] Tsioufis C., Kasiakogias A. *et al.* (2010), *Managing hypertension in obstructive sleep apnea: the interplay of continuous positive airway pressure, medication and chronotherapy*, Journal of Hypertension (ahead to print).
- [47] Twigg GL, Papaioannou I *et al.* (2010), *Obstructive sleep apnea syndrome is associated with deficits in verbal but not visual memory*, American journal of respiratory and critical care medicine (ahead to print).
- [48] Valham F; Moe, T *et al.* (2008), *Increased Risk of Stroke in Patients With Coronary Artery Disease and Sleep Apnea A 10-Year Follow-Up*, Circulation, 118(9): 955-60.

[49] Vearrier D, Phillips B *et al.* (2010), *Addressing obstructive sleep apnea in the emergency department*, *The American journal of emergency medicine* (*ahead to print*)

[50] Wolf J, Lewicka J *et al.* (2007), *Obstructive sleep apnea: an update on mechanisms and cardiovascular consequences*, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 17: 233-240.

[51] Young T, Skatrud J, Peppard PE (2002) *Risk factors for obstructive sleep apnea in adults*, *A Population Health Perspective*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165: 1217-1239.



## **Agradecimentos**

Aos meus orientadores, Dra. Sara Freitas e Dr. Paulo Lopes, do serviço de Pneumologia dos HUC, pelo importante contributo, não só para a realização deste trabalho, mas também para a minha formação académica.

Aos meus amigos, em especial, Helena Martins, Marta Machado e José Carlos Santos, pelo apoio durante todo o processo e pela generosidade com que partilharam a sua inesgotável sapiência.

À Dra. Maria João Matos e Técnicos Cardiopneumologistas do Laboratório do Sono do serviço de Pneumologia dos HUC, pela ajuda prestada na recolha de dados.