

CRISTIANA MARQUES DE ARAÚJO

Relação entre apnéia do sono,
isquemia miocárdica,
variabilidade da frequência
cardíaca e arritmias em
portadores de doença arterial
coronária

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de doutor em Ciências.

Área de concentração: Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cecília
Solimene

SÃO PAULO
2007

FICHA CATALOGRÁFICA

(verso da folha de rosto)

ABNT NBR 12 899

"A vida só pode
ser
compreendida
olhando-se para
trás; mas só
pode ser vivida

**olhando-se para
frente" .**

Sorem A. Kierkegaard

Dedico esta tese

Ao meu pai, com todo carinho e eterna gratidão, pelo apoio,
sugestões e por estar sempre presente em todos
os momentos da minha vida.

A minha mãe, pelo exemplo de pessoa humana,
amor e compreensão.

Aos meus irmãos, pela paciência.

A minha tia, por ser minha segunda mãe.

Agradecimentos

Agradeço a Profa. Dra. Maria Cecília Solimene pela orientação científica, correção e revisão, tornando possível a realização e aprimoramento deste trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. José Antônio Franchini Ramires, idealizador do estudo, pelo total empenho para o bom andamento e finalização do projeto.

Agradeço ao Prof. Dr. José Amando Mangione e toda a sua equipe pelo acolhimento, amizade e apoio.

Agradeço ao Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz, pelo privilégio de participar de sua equipe.

Agradeço a Neusa Rodrigues Dini pelo interesse e incentivo para a finalização deste estudo.

Agradeço ao Prof. Dr. César Grupi pela disponibilização da Unidade de Monitorização Ambulatorial do Serviço de Eletrocardiologia.

Agradeço ao Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho pela disponibilização do Laboratório do Sono do Serviço de Pneumologia.

Agradeço ao Dr. Pedro Genta pelo auxílio técnico para a leitura da polissonografia.

Agradeço ao Prof. Dr. Paulo Moffa por disponibilizar a Unidade de Eletrocardiograma de Esforço do Serviço de Eletrocardiologia para a seleção dos pacientes.

Agradeço a todos os médicos assistentes e pós-graduandos da Unidade Clínica de Aterosclerose pelo companheirismo e valiosas sugestões.

Agradeço a todos os funcionários da Unidade de Eletrocardiograma de esforço, Unidade de Monitorização Ambulatorial e do Laboratório do Sono do InCor-FMUSP pela total colaboração.

Agradeço a Silvia Furtado e Fabiana Novaes por toda ajuda na realização das atividades da Unidade Clínica da Aterosclerose.

Agradeço a Juliana Lattari Sobrinho e Eva Malheiros Guiss de Oliveira pela dedicação, sempre alegres e prestativas.

Agradeço a Nivaldo Bertozzo pela disponibilidade e ajuda técnica frente ao Setor de Informática do InCor-HCFMUSP.

Agradeço a estatística Creusa Dal Bó pela análise minuciosa da nossa casuística.

Agradeço a Luiza Modesto pela revisão e tradução para a língua inglesa.

Agradeço a todos os meus familiares e amigos pelo carinho e compreensão durante toda a jornada.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas	
Lista de símbolos	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	
Lista de tabelas	
Lista de anexos	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Apnéia do sono e hipertensão arterial sistêmica.....	06
1.2 Apnéia do sono e insuficiência ventricular esquerda.....	07
1.3 Apnéia do sono e acidente isquêmico transitório.....	08
1.4 Apnéia do sono e doença arterial coronária.....	09
1.5 Apnéia do sono e alteração da variabilidade da frequência cardíaca.....	10

1.6 Apnéia do sono e arritmias.....	12
2. OBJETIVO.....	14
3. MÉTODOS.....	16
3.1 Unidades envolvidas.....	18
3.2 Delineamento da pesquisa.....	18
3.3 Tamanho amostral.....	19
3.4 População da pesquisa (critérios de inclusão).....	20
3.5 Critérios de exclusão.....	21
3.6 Procedimento de coleta de dados.....	22
3.7 Protocolo do estudo.....	24
3.8 Polissonografia.....	25
3.9 Monitorização ambulatorial do eletrocardiograma.....	30
3.9.1 Análise dos episódios isquêmicos.....	32
3.9.2 Análise da variabilidade da freqüência cardíaca...	33
3.9.3 Análise das arritmias cardíacas.....	35
3.10 Análise estatística.....	36
4. RESULTADOS.....	38
4.1 Isquemia miocárdica.....	43
4.2 Variabilidade da freqüência cardíaca.....	47
4.3 Arritmias cardíacas.....	50
5. DISCUSSÃO.....	54

5.1 Características clínicas básicas.....	59
5.2 Isquemia miocárdica.....	61
5.3 Variabilidade da frequência cardíaca.....	68
5.4 Arritmias cardíacas.....	74
5.5 Considerações finais.....	79
6. CONCLUSÕES.....	83
7. ANEXOS	86
8. REFERÊNCIAS.....	113

Lista de abreviaturas

AIT	acidente isquêmico transitório
CPAP	fluxo de ar contínuo com pressão positiva <i>(continuous positive airway pressure)</i>
DAC	doença arterial coronária
DLP	dislipidemia
DM	<i>diabetes mellitus</i>
DMS	sistema de monitorização diagnóstica <i>(Diagnostic Monitoring Systems)</i>
DP	desvio-padrão
ESSV	extra-sístoles supraventriculares
ESV	extra-sístoles ventriculares
et al.	e outros
FC	freqüência cardíaca
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HF	componente espectral de alta freqüência <i>(high frequency)</i>
IAH	índice de apnéia e hipopnéia

IAM	infarto agudo do miocárdio
IMC	índice de massa corpórea
IVE	insuficiência ventricular esquerda
LF	componente espectral de baixa frequência <i>(low frequency)</i>
ns	não significativo
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
REM	movimento rápido dos olhos <i>(rapid eyes movement)</i>
SAHOS	síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono
Sat.O ₂	saturação de oxigênio
VFC	variabilidade da frequência cardíaca

Lista de símbolos

h	hora
Hz	hertz
mg/kg	miligrama por quilo
min	minuto
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
mv	milivoltz
s	segundo
%	por cento
<	menor
>	maior
=	igual a

Lista de figuras

- Figura 1.** Imagem ilustrativa da apnéia do sono tipo obstrutiva..... 4
- Figura 2.** Exemplo de polissonografia..... 26
- Figura 3.** Hipnograma..... 29
- Figura 4.** Posição dos eletrodos do gravador do sistema Holter de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial..... 31
- Figura 5.** Exemplo de episódio de isquemia miocárdica detectado na gravação do sistema Holter..... 44

Lista de gráficos

- Gráfico 1.** Porcentagem da carga isquêmica total de cada grupo, no período da vigília e no sono..... 46

Lista de tabelas

Tabela 1.	Comparação das características clínicas básicas dos grupos.....	41
Tabela 2.	Comparação da gravidade da doença arterial coronária dos grupos.....	42
Tabela 3.	Comparação dos episódios isquêmicos ocorridos no período da vigília com os do sono.....	45
Tabela 4.	Comparação da carga isquêmica dos grupos.....	46
Tabela 5.	Comparação das medidas da VFC dos grupos.....	48
Tabela 6.	Comparação das medidas da VFC do período pré-polissono com o pós-polissono.....	49
Tabela 7.	Comparação das arritmias ocorridas no período da vigília com as do sono.....	51
Tabela 8.	Comparação das arritmias cardíacas dos grupos.....	53

Lista de anexos

Anexo 1.	Termo de consentimento.....	87
Anexo 2.	Escala de Berlin.....	89
Anexo 3.	Classificação dos pacientes de acordo com a gravidade da apnéia.....	90
Anexos 4.	Características clínicas básicas	
Anexo 4.1	Características clínicas básicas - grupo Controle.....	91
Anexo 4.2	Características clínicas básicas - grupo Apnéia.....	92
Anexos 5.	Características angiográficas.	
Anexo 5.1	Características angiográficas - grupo Controle.....	93
Anexo 5.2	Características angiográficas - grupo Apnéia.....	94
Anexos 6.	Achados da polissonografia.	
Anexo 6.1	Achados da polissonografia - grupo Controle.....	95
Anexo 6.2	Achados da polissonografia - grupo Apnéia.....	96
Anexos 7.	Episódios isquêmicos.	

Anexo 7.1	Episódios isquêmicos - grupo Controle.....	97
Anexo 7.2	Episódios isquêmicos - grupo Apnéia.....	98
Anexos 8.	Medidas da VFC.	
Anexo 8.1	Medidas da VFC do período pré-polissono - grupo Controle.....	99
Anexo 8.2	Medidas da VFC do período pré-polissono - grupo Apnéia.....	100
Anexo 8.3	Medidas da VFC do período pós-polissono - grupo Controle.....	101
Anexo 8.4	Medidas da VFC do período pós-polissono - grupo. Apnéia.....	102
Anexos 9.	Arritmias	
Anexo 9.1	Arritmias detectadas durante a vigília - grupo Controle	103
Anexo 9.2	Arritmias detectadas durante a vigília - grupo Apnéia..	104
Anexo 9.3	Arritmias detectadas durante o sono - grupo Controle.	105
Anexo 9.4	Arritmias detectadas durante o sono - grupo Apnéia....	106
Anexos 10.	Gráficos da isquemia miocárdica	

Anexo 10.1	Gráfico ilustrativo da isquemia de acordo com o horário de ocorrência - grupo Controle.....	117
Anexo 10.2	Gráfico ilustrativo da isquemia de acordo com o horário de ocorrência - grupo Apnéia.....	118
Anexo 10.3	Gráfico ilustrativo da isquemia de acordo com o horário de ocorrência - grupo Ap-Grave.....	119
Anexos 11.	Gráfico das arritmias.	
Anexo 11.1	Gráfico ilustrativo das arritmias de acordo com o horário da ocorrência - grupo Controle.....	110
Anexo 11.2	Gráfico ilustrativo das arritmias de acordo com o horário da ocorrência - grupo Apnéia.....	111
Anexo 11.3	Gráfico ilustrativo das arritmias de acordo com o horário da ocorrência - grupo Ap-Grave.....	112

Resumo

Araújo CM. Relação entre apnéia do sono, isquemia miocárdica, variabilidade da frequência cardíaca e arritmias em portadores de

doença arterial coronária [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

Introdução: É comum a associação entre apnéia do sono e a doença arterial coronária (DAC), devido a fatores predisponentes comuns como sexo masculino e obesidade. Entretanto, ainda não existe uma definição objetiva da relação entre apnéia e DAC.

Objetivo: Avaliar se os episódios de isquemia miocárdica, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e as arritmias cardíacas de portadores de DAC sofrem alteração na presença da apnéia do sono.

Métodos: Cinquenta e três pacientes portadores de DAC foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 48 horas e ao estudo do sono na primeira noite da monitorização. Os pacientes foram divididos de acordo com o índice de apnéia e hipopnéia (IAH) em: grupo Controle ($IAH \leq 15$) e grupo Apnéia ($IAH > 15$). Os grupos foram comparados quanto à isquemia miocárdica, VFC e arritmias cardíacas ocorridas no período da vigília e do sono. Uma subanálise apenas com pacientes portadores de apnéia grave ($IAH > 30$ – grupo Ap-Grave) foi realizada e comparada ao grupo Controle. A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste de Mann-Whitney, teste de Fisher e teste T de student.

Resultados: Não foram observadas diferenças nas características clínicas básicas entre os grupos, exceto pelos níveis de pressão arterial mais elevada no grupo Ap-Grave ($p < 0,05$). Nenhum dos pacientes despertou por angina noturna; 75% foram submetidos a cateterismo cardíaco, sem diferença quanto à gravidade da DAC e aos valores da fração de ejeção. Foi registrada isquemia em 39 (73,58%) pacientes, com carga isquêmica de 2892,26 minutos na vigília e 1186 no sono. Na vigília, foi menor a duração dos episódios isquêmicos no grupo Ap-Grave ($p < 0,05$); no período do sono não houve diferença entre os grupos. Não houve diferença nas medidas da VFC e arritmias entre os grupos. Não foram registradas pausas > 2 segundos, fibrilação ou flutter atrial, ou qualquer tipo de bloqueio atrioventricular.

Conclusão: A apnéia do sono não apresentou relação direta com isquemia miocárdica, variabilidade da frequência cardíaca e arritmias cardíacas em pacientes portadores de DAC.

Descritores: síndrome da apnéia do sono, arteriosclerose coronária, isquemia miocárdica, frequência cardíaca, arritmia.

Summary

Araújo CM. Relation between sleep apnea, myocardial ischemia, heart rate variability and arrhythmias in patients with coronary artery disease [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Uniersidade de São Paulo”; 2007.

Introduction: It is common to associate obstructive sleep apnea (OSA) with coronary artery disease (CAD) given the common predisposing factors; however, there are still controversies on the influence of OSA in the progression of CAD.

Objective: To assess if OSA causes any changes in myocardial ischemia episodes, heart rate variability (HRV) and cardiac arrhythmias in patients with CAD.

Methods: Fifty-three people with CAD were submitted to ambulatory electrocardiographic monitoring and to polysomnography) simultaneously and divided according to the apnea-hypopnea index (AHI) into two groups: Control ($AHI \leq 15$) and Apnea ($AHI > 15$). A sub analysis including only people with severe apnea ($AHI > 30$) was done and compared with the control group.

Results: Differences in the basic clinical characteristics between the groups were not found, except for higher blood pressure levels in the Severe Apnea Group ($p < 0.05$). None of the patients woke up because of nocturnal angina. The groups did not differ in relation to the extension of coronary artery disease and ejection fraction values. Myocardial ischemia was recorded in 39 (73.58%) patients. The total ischemic burden was 2892.26 minutes while awake and 1186 minutes while asleep; the groups did not differ during sleep. There was also no significant difference in HRV and arrhythmia measurements between the groups. Pauses > 2 seconds, fibrillation or atrial flutter or any type of atrioventricular blocks were not registered.

Conclusion: OSA did not present a direct relationship with myocardial ischemia, heart rate variability and arrhythmias in patients with CAD.

Descriptors: sleep apnea syndromes, coronary arteriosclerosis, myocardial ischemia, heart rate, arrhythmia.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Em 1966 Gastaut *et al.*¹ chamaram atenção para pausas repetitivas que ocorriam na respiração, durante o sono, em alguns pacientes. A partir de então, surgiu um maior interesse na avaliação de distúrbios que ocorriam no período do sono, bem como sua relação com outras enfermidades.

Com as crescentes pesquisas nessa área, definições mais precisas passaram a ser utilizadas na prática médica. O termo *Apnéia* define uma interrupção do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos²⁻⁴. Considera-se *Apnéia do Sono* quando os indivíduos apresentam mais de cinco episódios de apnéia por hora^{2,4} e *Síndrome da Apnéia do Sono* quando manifestam sintomas (sonolência diurna, irritabilidade, fadiga, cefaléia, distúrbios cognitivos, etc.)^{2,4}. A designação *Hipopnéia*

refere-se à redução de 50-80% do fluxo aéreo ≥ 10 segundos, associada a uma queda de pelo menos 4% na saturação de oxigênio²⁻⁴ e caracteriza uma condição mais benigna.

A apnéia do sono acomete até 24% da população adulta⁵, sendo a maioria dos pacientes idosos, do sexo masculino, obesos³⁻⁵ com aumento da circunferência do pescoço e portadores de anormalidades craniofaciais⁴, havendo também maior prevalência em usuários de álcool, sedativos e hipnóticos⁴, e em diabéticos⁶. Apenas 3% dos portadores de distúrbios do sono procuram médico por esta queixa⁷.

De acordo com o tipo, a apnéia do sono pode ser classificada em²:

- Obstrutiva: quando há ausência de fluxo aéreo apesar de esforço para respirar, resultante de componente obstrutivo das vias aéreas superiores; está associada ao ronco forte.
- Central: caracterizada por ausência de fluxo aéreo e de esforço visível para respirar, devido à inibição do centro respiratório.

- Mista ou composta: existem características da apnéia central e obstrutiva; o esforço respiratório está ausente no início da apnéia, mas reinstala-se antes que seja assumido o fluxo aéreo.

A mais freqüente é a apnéia do sono tipo obstrutiva, associada a alto grau de morbidade podendo, em casos graves, levar à morte por parada respiratória pelo fechamento das vias aéreas ⁷ (Figura 1).

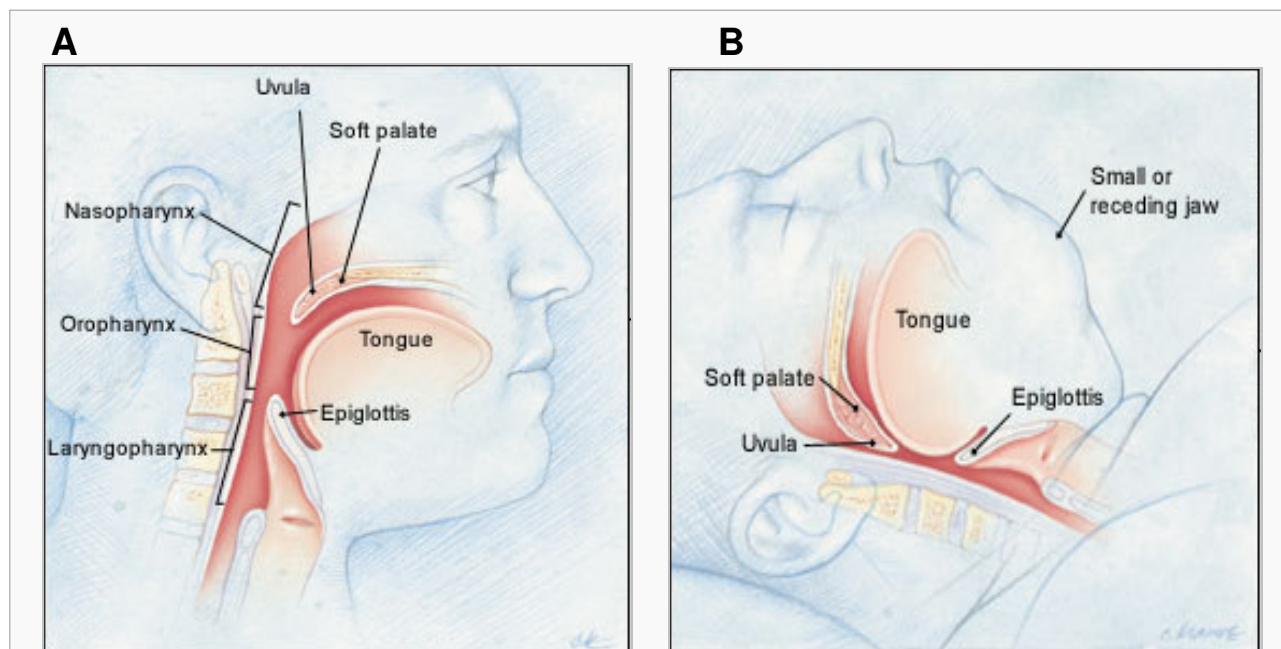


Figura 1. Imagem ilustrativa da apnéia do sono tipo obstrutiva ⁸. (A) Permeabilidade das vias aéreas superiores com o indivíduo em posição ereta. (B) Obstrução das mesmas vias aéreas com o decúbito. (Nasopharynx: nasofaringe; oropharynx: orofaringe; laryngopharynx: laringofaringe; uvula: úvula; soft palate: palato mole; tongue: língua; epiglottis: epiglote; small or receding jaw: queixo pequeno ou retrocedido).

hipopnéia (IAH ou AHI – *apnea hypopnea index*), de acordo com o

número de apnéias e hipopnéias por hora de sono ³. Também denominado por alguns autores de RDI (*respiratory disturbance index*).

6

- IAH inferior a 5: Ausência de apnéia.
- IAH entre 5 – 15: Apnéia leve.
- IAH entre 16 – 30: Apnéia moderada.
- IAH acima de 30: Apnéia grave.

As alterações hemodinâmicas resultantes da apnéia do sono foram observadas nos indivíduos com IAH >15, ou seja, nos portadores de apnéia moderada e grave ³.

Tem sido descrito aumento da incidência da Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS) em pacientes com doenças cardiovasculares ⁹, principalmente associada à hipertensão arterial sistêmica (HAS) ^{9,10} doença arterial coronária (DAC) ¹¹ e arritmias ¹². Alguns autores acreditam que o tratamento adequado da SAHOS poderia ser capaz de reduzir ou reverter o risco de doenças cardiovasculares ⁵; entretanto, até o momento, não há uma ligação causal documentada de forma definitiva.

O ajuste inadequado para fatores de confusão como idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial sistêmica, pode contribuir ao relacionamento proposto ⁵. Entretanto, Shamsuzzaman *et al.* ¹³ mostraram associação independente entre SAHOS e a doença cardiovascular após correção destes fatores.

Frente a essa associação, o diagnóstico de SAHOS em portadores de doença cardiovascular seria de fundamental importância, considerando que a conduta adequada melhoraria o controle da pressão arterial (PA) ^{14,15}, o prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ^{16,17} e a taxa de mortalidade a longo prazo ¹⁸.

É possível que SAHOS contribua como um aditivo ou sinérgico nos pacientes com fatores de risco cardiovascular coexistentes ¹⁹. Alguns estudos, entretanto, sugerem que a desordem respiratória seja consequência, e não a causa de doenças cardiovasculares ²⁰.

1.1 Apnéia do sono e hipertensão arterial sistêmica

Nos portadores de apnéia do sono, ocorrem múltiplos episódios de hipoxemia e acidemia que produzem aumentos transitórios na

pressão arterial sistêmica e pulmonar durante a noite, que poderiam ser mantidas durante o dia, tornando-se uma possível causa da HAS essencial de homens de meia-idade ².

A associação independente entre SAHOS e HAS, após o ajuste dos fatores de confusão, tem sido largamente demonstrada ^{10, 21-23}. Quanto maior a gravidade da SAHOS, mais forte sua ligação com a HAS ²⁴, além de a SAHOS ser particularmente comum entre pacientes com HAS mal controlada ²⁵. Foi demonstrado que o tratamento eficaz da SAHOS com fluxo de ar contínuo com pressão positiva (CPAP - *continuous positive airway pressure*) foi capaz de reduzir a pressão arterial nos pacientes portadores de HAS ²⁶.

1.2 Apnéia do sono e insuficiência ventricular esquerda

Há uma forte relação entre apnéia do sono e insuficiência ventricular esquerda (IVE) ²⁷, provavelmente pelas alterações hemodinâmicas da SAHOS, que aumentam a demanda no ventrículo esquerdo ²⁸. Em contrapartida, a IVE por si própria está associada a alterações da respiração.

A respiração de Cheyne-Stokes (considerada por alguns autores como um tipo de apnéia central) ocorre em até 40% dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ²⁹. Isto adiciona uma complexidade maior à interpretação das alterações respiratórias que possam ocorrer nos pacientes com disfunção ventricular.

Os episódios de hipoxemia e acidemia da apnéia do sono podem ocasionar hipertensão pulmonar grave e desencadear cor pulmonale, contribuindo para a insuficiência ventricular direita e agravando a insuficiência ventricular esquerda ^{9,30}.

1.3 Apnéia do sono e acidente isquêmico transitório

Alguns autores demonstraram alta prevalência da apnéia do sono em pacientes com antecedente ou na fase aguda de acidente isquêmico transitório (AIT) ³¹. *Pressman et al.* ³² sugeriram que os episódios de apnéia podem desencadear AIT. Em estudo prospectivo, 408 pacientes com DAC documentada foram seguidos por um período médio de 5,1 anos; alterações do sono estiveram associadas a pior prognóstico a longo prazo, principalmente por associação independente com eventos cerebrovasculares ³³.

1.4 Apnéia do sono e doença arterial coronária

Em portadores de SAHOS, foi descrito aumento da possibilidade de desenvolver DAC independente da idade, IMC, pressão arterial e tabagismo, com redução desta possibilidade frente ao tratamento eficiente da SAHOS ^{5,11}.

A freqüente exposição à hipoxemia presente na apnéia tem sido associada a aumento da atividade simpática ³⁴, disfunção endotelial ³⁵ e inflamação sistêmica ³⁶, implicados no processo de aterogênese ³⁷. Alguns autores consideram a apnéia como fator de risco agudo, responsável pelo rompimento de placas vulneráveis, com conseqüente infarto agudo do miocárdio (IAM) ³⁸.

Aboyans *et al.* ³⁹ estudaram 40 homens com IAM, submetidos à polissonografia dentro de $37,4 \pm 9,4$ dias após o IAM e mostraram que a prevalência de SAHOS foi significativamente mais elevada nos pacientes com IAM durante a manhã, no período entre 06:00h e 11:59h, sugerindo importante papel dos distúrbios respiratórios do sono como um “gatilho” do IAM.

Em portadores de DAC e SAHOS foi descrito aumento da incidência de isquemia miocárdica ⁹, além de alteração do segmento ST coincidindo com o tempo da apnéia e refratária ao uso de nitrato ⁴⁰.

Franklin *et al.*⁴¹ estudaram nove pacientes com angina noturna e SAHOS e mostraram que os sintomas e sinais eletrocardiográficos de isquemia diminuíram depois de uso noturno do CPAP. Entretanto, alterações do segmento ST durante o sono foram encontradas em portadores de SAHOS mesmo na ausência de DAC, associados com apnéias prolongadas e revertidos com uso do CPAP⁴².

1.5 Apnéia do sono e alteração da variabilidade da frequência cardíaca

A ativação do sistema nervoso simpático pode resultar em arritmias malignas (fibrilação e taquicardia ventricular) associadas à morte súbita, sendo atribuído um efeito protetor (antifibrilatório) à atividade vagal⁴³. A análise do controle autonômico do coração, por meio dos marcadores indiretos, pode ser capaz de identificar os pacientes de maior risco. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido considerada marcador da atividade cardíaca vagal e capaz de identificar indivíduos com maior risco de desenvolver arritmias malignas⁴³.

O comportamento da frequência cardíaca associada aos episódios de apnéia caracteriza-se por bradicardia inicial (até 50% do

nível pré-apnéia), seguida por taquicardia compensatória. A bradicardia é dependente vagal secundária à estimulação dos receptores carotídeos pela hipoxemia e a taquicardia é atribuída principalmente à cessação da hipertonidade vagal, embora o estímulo das catecolaminas seja sugerido ⁴⁴. A origem dessas alterações é puramente funcional, regredindo com tratamento da apnéia, manutenção de concentrações de oxigênio arterial com terapia do oxigênio e bloqueadores parassimpáticos (atropina). A intensidade do fenômeno é relacionada ao grau de dessaturação arterial e à duração das apnéias ⁴⁴.

Carlson *et al.* ⁴⁵ estudaram a atividade simpática muscular em 11 portadores de SAHOS e nove pacientes saudáveis e mostraram aumento dos níveis de norepinefrina arterial e venosa no plasma do grupo SAHOS ($p < 0,05$), concluindo que a atividade simpática está aumentada nestes pacientes, podendo estar envolvida diretamente ou indiretamente no desenvolvimento de complicações cardiovasculares associadas à SAHOS.

1.6 Apnéia do sono e arritmias

Têm sido descrito distúrbios de condução e arritmias atriais, associados à apnéia do sono, que regredem com administração de atropina, sugerindo mecanismo vagal. Arritmias ventriculares noturnas foram observadas em associação com hipoxemias severas, caracterizadas por saturação de oxigênio (Sat.O₂) abaixo de 60%, e relacionadas ao tônus simpático aumentado no fim do episódio de apnéia ⁴⁴.

Shepard *et al.* ⁴⁶, estudando 31 pacientes com SAHOS submetidos à polissonografia e monitorização eletrocardiográfica ambulatorial durante a noite, encontraram aumento significativo de complexos ventriculares em 16 pacientes com Sat.O₂ <60% (p=0,01); os demais apresentaram risco relativamente baixo para arritmias ventriculares. Entretanto, em estudo envolvendo 400 pacientes portadores de síndrome da apnéia do sono, submetidos à monitorização eletrocardiográfica pelo sistema Holter durante 24h e polissonografia concomitante, não foram observadas arritmias ou distúrbios de condução, exceto extra-sístoles ventriculares ⁴⁷.

Todas essas verificações permitem admitir-se que haja relação de causa-efeito entre apnéia do sono e doença cardiovascular. Entretanto, uma relação direta entre apnéia do sono e isquemia miocárdica é controversa e não está estabelecida; da mesma forma, não se sabe se a variação circadiana habitual da isquemia em portadores de DAC estaria alterada na presença de SAHOS.

Objetivo

2. OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a possível influência da apnéia do sono na isquemia miocárdica, variabilidade da frequência cardíaca e arritmias, em portadores de doença arterial coronária estável.

Métodos

3. MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão Científica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP) sob o número SDC - 2074/02/81 e Comitê de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa - CAPPesq - HCFMUSP, sob o número - 568/02. Todos os pacientes concordaram com o Termo de Consentimento do estudo (Anexo 1), após serem detalhadamente informados sobre o protocolo.

3.1 UNIDADES ENVOLVIDAS

O estudo foi resultado de pesquisa conjunta da Unidade Clínica de Aterosclerose, Unidade de Monitorização Ambulatorial do Serviço de Eletrocardiologia e Laboratório do Sono do Serviço de Pneumologia, do InCor-HCFMUSP.

3.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Foi realizado um estudo de coorte com pacientes portadores de doença arterial coronária (DAC) cadastrados no InCor-HCFMUSP.

Os pacientes foram selecionados no ambulatório da Unidade Clínica de Aterosclerose e na Unidade de Eletrocardiologia de Esforço do Serviço de Eletrocardiologia, e submetidos ao estudo de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial (sistema Holter) por 48 horas e ao estudo do sono (polissonografia) na primeira noite em que estavam monitorizados pelo Holter. O desfecho primário foi a análise da isquemia miocárdica, variabilidade da frequência cardíaca e arritmias na presença de apnéia do sono.

3.3 TAMANHO AMOSTRAL

Supondo que a porcentagem de isquemia é um valor aproximado de 30% em pacientes sem apnéia, esperando que no paciente com apnéia esta porcentagem cresça para 70%, é necessário 23 casos em cada grupo (total de 46 casos) para realizarmos testes com 5% de significância e 80% de poder do teste. A fórmula utilizada para este cálculo foi a Fórmula de Makuch e Simon ⁴⁸, descrita abaixo.

$$n = \frac{[z(\alpha/2) \cdot \sqrt{2 \cdot p_m q_m} - z(1 - \beta) \cdot \sqrt{p_1 q_1 + p_2 q_2}]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

onde: $p_m = (p_2 + p_1)/2$

$$q_m = 1 - p_m$$

p_1 = proporção referente a amostra 1

$$q_1 = 1 - p_1$$

p_2 = proporção referente a amostra 2.

$$q_2 = 1 - p_2$$

$z(\alpha/2)$ e $z(1 - \beta)$ = valor da distribuição Normal-padrão.

alfa = nível de significância do teste

Poder do teste = 1 – beta.

n = tamanho amostral

3.4 POPULAÇÃO DA PESQUISA (critérios de inclusão)

No período de julho de 2002 a junho de 2005, foram selecionados 60 pacientes portadores de DAC documentada por estudo não-invasivo (teste ergométrico ou cintilografia miocárdica) ou invasivo (cineangiocoronariografia com lesão arterial coronária obstrutiva $\geq 50\%$ no tronco de coronária esquerda ou em ramos principais ⁴⁹), de ambos os sexos, e idades entre 31 e 80 anos.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Presença de alterações eletrocardiográficas persistentes que comprometem a interpretação dos traçados: bloqueio de ramo esquerdo, sobrecarga de ventrículo esquerdo, fibrilação atrial crônica e bloqueios atrioventriculares de qualquer grau.

- Doenças cardíacas com alterações eletrocardiográficas prévias: miocardiopatias, pericardiopatias, valvulopatias, cardiopatias congênitas, aneurismas ventriculares e síndromes de pré-excitação.
- Doenças não cardíacas com alterações eletrocardiográficas persistentes: “cor pulmonale”, hipertensão pulmonar, insuficiência renal crônica descompensada, aneurisma de aorta, alterações metabólicas e acidente vascular cerebral.
- Portadores de marca-passo cardíaco artificial.
- Eventos cardiovasculares agudos (<6 meses), como: acidente vascular cerebral, síndromes coronarianas agudas e IAM.
- Dependentes das medicações, não permitindo sua suspensão para a adequada realização do exame.
- Aqueles que não concordaram com o estudo ou que não tiveram os dados completados durante este.

3.6 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

Em uma entrevista inicial, os pacientes foram submetidos ao Questionário de Berlin⁵⁰ (Anexo 2); consiste em uma avaliação clínica subjetiva que, de acordo com a pontuação obtida com as respostas, é

configurada a possibilidade de esse paciente apresentar apnéia do sono. Também foram obtidos dados quanto às características clínicas básicas: idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), presença de sintomas que correspondessem a isquemia miocárdica, história de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DLP), tabagismo e ronco durante o sono.

No momento imediatamente antes da polissonografia foram obtidos dados quanto a: circunferência do pescoço, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e a saturação de oxigênio (St.O₂) durante a vigília.

Nos pacientes que foram submetidos ao cateterismo cardíaco (75,47%), foram analisados o padrão arterial coronário e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, utilizando o método de Dodge⁵¹.

Foram consideradas críticas as lesões obstrutivas $\geq 50\%$ no tronco da coronária esquerda e nas artérias principais: descendente anterior, circunflexa e coronária direita e, se presente, a artéria diagonalis. Os pacientes foram então classificados em uniarteriais, biarteriais ou triarteriais, de acordo com o número de artérias com lesões críticas.

Dentre os demais pacientes, alguns trouxeram cateterismo de outro hospital e vieram para realização de angioplastia transluminal coronária ou apenas para acompanhamento; e outros foram admitidos após IAM e por apresentarem-se estáveis foram mantidos apenas em tratamento clínico.

Antes da realização dos exames complementares, os pacientes tiveram toda a sua medicação suspensa por cerca de 3-7 dias. No caso de uso de β -bloqueadores, estes eram diminuídos gradativamente até serem suspensos por cerca de 5-7 dias antes da realização dos exames. Foi permitido apenas o uso do nitrato via sublingual, na presença de dor precordial. Os pacientes que não tolerassem a suspensão das medicações voltariam a tomá-las e seriam excluídos do estudo. Todos os pacientes, se necessário, tinham possibilidade de contato imediato com a autora.

3.7 PROTOCOLO DE ESTUDO

Todos os pacientes selecionados foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica ambulatorial (sistema Holter) por 48 horas e ao estudo do sono (polissonografia) na primeira noite de monitorização do sistema Holter, no InCor-HCFMUSP, para análise

comparativa temporal entre os episódios de apnéia do sono, isquemia miocárdica, variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e arritmias.

Do total de 60 pacientes inicialmente selecionados, foram excluídos cinco por dificuldades técnicas de leitura adequada do sistema Holter, um por alterações técnicas da polissonografia e um por ter realizado a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial apenas por 24h, não retornando no tempo determinado para a troca da fita de gravação.

Ao final, foram incluídos 53 pacientes, média de 58,79 anos, sendo 40 homens (75,47%). De acordo com a gravidade da apnéia diagnosticada pela polissonografia, esses pacientes foram divididos em dois grupos, definidos como:

1. Grupo Controle: constituído por 23 pacientes sem apnéia ou com apnéia leve (IAH ≤ 15).
2. Grupo Apnéia: constituído por 30 pacientes com apnéia moderada ou grave (IAH > 15).

Entre os pacientes do grupo Apnéia, um subgrupo constituído por 13 pacientes com diagnóstico de apnéia grave (IAH > 30) foi analisado separadamente e comparado ao grupo Controle.

Os pacientes dos três grupos foram comparados quanto às características clínicas básicas, o padrão arterial coronário e função ventricular, para verificação da uniformidade entre os grupos.

3.8 POLISSONOGRAFIA (estudo do sono)

Foi realizada no Laboratório do Sono do InCor-HCFMUSP, em sistema Embla de registro digital, com decúbito horizontal, utilizando-se as técnicas padronizadas com análise das seguintes variáveis eletrofisiológicas (Figura 2):

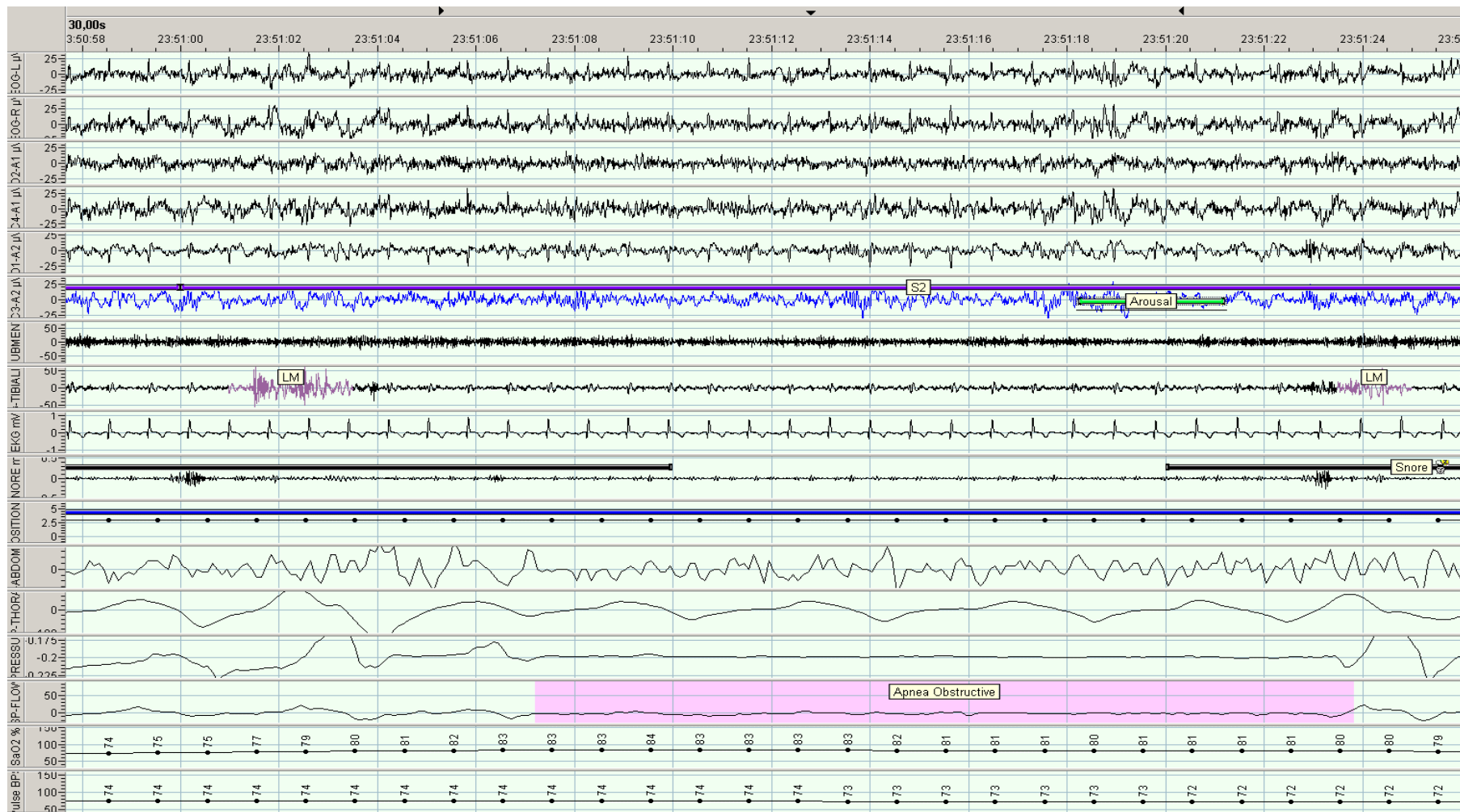


Figura 2. Exemplo de polissonografia demonstrando (de cima para baixo): os 4 canais de eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma do músculo submentoniano e tibial anterior, eletrocardiograma, sensores do ronco, cintas abdominal e torácica, detector do fluxo aéreo com 2 canais (termistor oro-nasal), saturação de oxigênio e pulso digital.

- Eletroencefalograma: C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1.
- Eletro-oculograma (2 canais: um para olho direito e outro para o esquerdo).
- Eletromiograma do músculo submentoniano e tibial anterior
- Eletrocardiograma
- Monitorização do ronco, através do sensor do ronco.
- Cintas torácica e abdominal, para medida de esforço respiratório torácico e abdominal.
- Medida do fluxo aéreo bucal e nasal, medido por termítor oro-nasal.
- Medida de saturação de oxigênio e pulso digital e por meio de oxímetro.
- Detector de posição

O sono foi estagiado de acordo com o critério padrão^{52,53}. O registro da atividade elétrica cerebral (eletroencefalograma) identificou a vigília e os estágios do sono. Os eletrodos foram colocados segundo o sistema internacional 10-20 de colocação de eletrodos, nas posições C3, C4, O1 e O2; os eletrodos colocados sobre a mastóide contra-

lateral foram utilizados como referência. O eletrodo “terra” foi colocado sobre a posição FPZ.

Para o registro do eletro-oculograma foram utilizados dois eletrodos colocados sobre o canto externo dos olhos, de acordo com o manual padrão^{52,53}. As mastóides contralaterais foram utilizadas como referência. O eletromiograma, para identificação da atonia muscular característica do sono REM, foi realizado com eletrodos posicionados sobre o músculo submentoniano

A monitorização eletromiográfica dos músculos tibiais anteriores de ambas as pernas foi realizada para investigação de movimentos periódicos das pernas (ex.: síndrome das pernas inquietas). O fluxo aéreo foi monitorizado por termistor e o esforço respiratório foi avaliado pela colocação de cintas elásticas específicas. A pressão nasal foi avaliada por cânula de pressão do equipamento Embla. A saturação de oxigênio foi monitorizada por oximetria de pulso, do instrumento Embla de registro. Os sensores para detecção de posição corporal na cama e de ronco também foram equipamentos Embla de registro. O eletrocardiograma foi gravado de uma derivação precordial. Os eletrodos e sensores foram fixados sobre a pele íntegra pela utilização de colódio elástico ou fita adesiva.

As principais variáveis analisadas na polissonografia foram: tempo total de sono, distribuição dos diferentes estágios do sono, número de despertares, índice de apnéias e hipopnéias por hora de sono, saturação de oxigênio basal, saturação de oxigênio mínima e porcentagem do tempo com saturação abaixo de 90%.

A gravidade da doença foi determinada de acordo com o índice de apnéia e hipopnéia (IAH) ³.

O hipnograma, mostrando as características dos traçados dos estágios do sono, foi realizado em todos os pacientes (Figura 3).

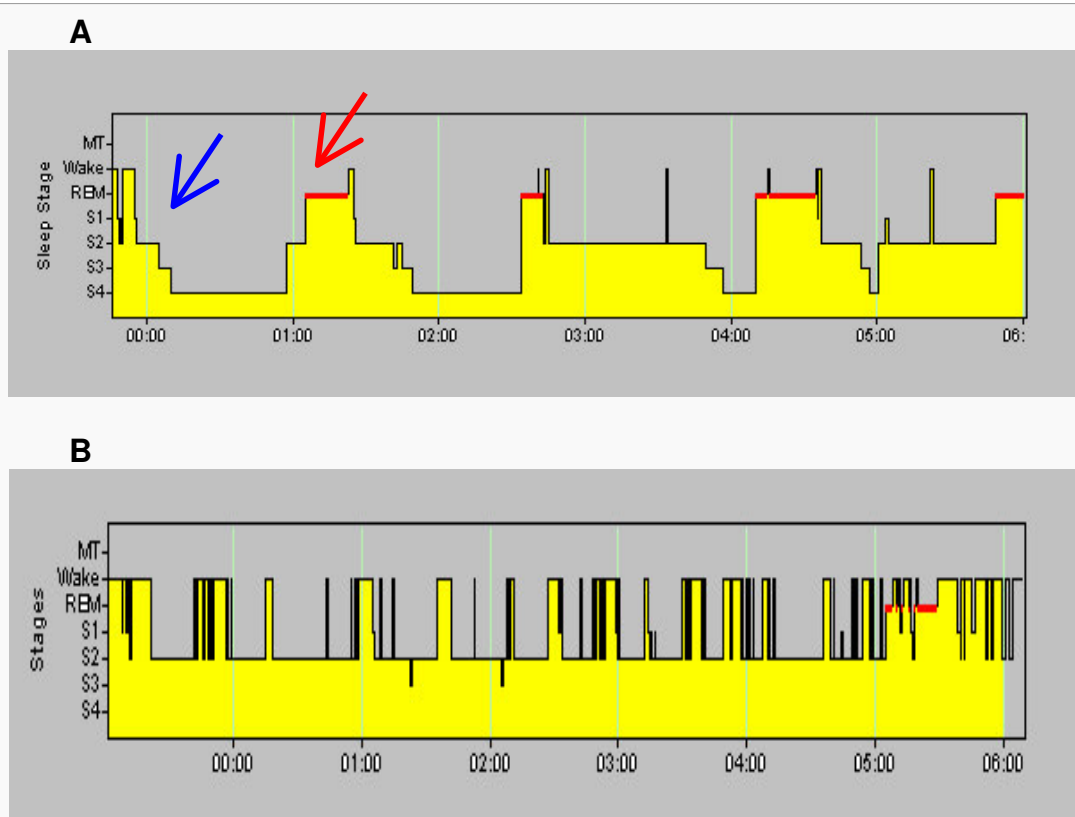


Figura 3. Hipnograma. (A) Em indivíduo sem apnéia, mostrando as várias fases do sono - S1, S2, S3, S4 (seta azul), até atingir a fase REM (seta vermelha), que é a fase mais profunda do sono. Durante a noite existem períodos de superficialização do sono para novamente ser atingida a fase REM. (B) Hipnograma de indivíduo com apnéia, mostrando alterações das fases do sono; pouco se atinge a fase REM.

3.9 SISTEMA HOLTER - MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DO ELETROCARDIOGRAMA

A gravação da monitorização ambulatorial do eletrocardiograma pelo sistema Holter foi realizada por 48 horas consecutivas e obtida por gravador portátil analógico de dois canais Marquette série 8500, com calibração fixa $1\text{mv} = 10\text{mm}$. Registro de ondas em AM (amplitude modulada) e contendo uma fita cassete para gravação durante 24 horas contínuas, que foi trocada para gravação das próximas 24 horas, perfazendo um total de 48 horas de gravações. O exame foi realizado na ausência de medicações conforme o desenho proposto.

Como padrão, foi obtido traçado em duas derivações, CM5 e CM1. Figura 4.

- CM5: eletrodo positivo colocado sobre a 5^a costela, exatamente na linha axilar anterior esquerda e o negativo sobre a clavícula direita, paraesternal.
- CM1: eletrodo positivo sobre a 4^a articulação esternocostal direita e o negativo sobre a clavícula esquerda, paraesternal.
- Eletrodo neutro ou terra: colocado junto aos últimos arcos costais direitos, próximo à linha hemiclavicular.

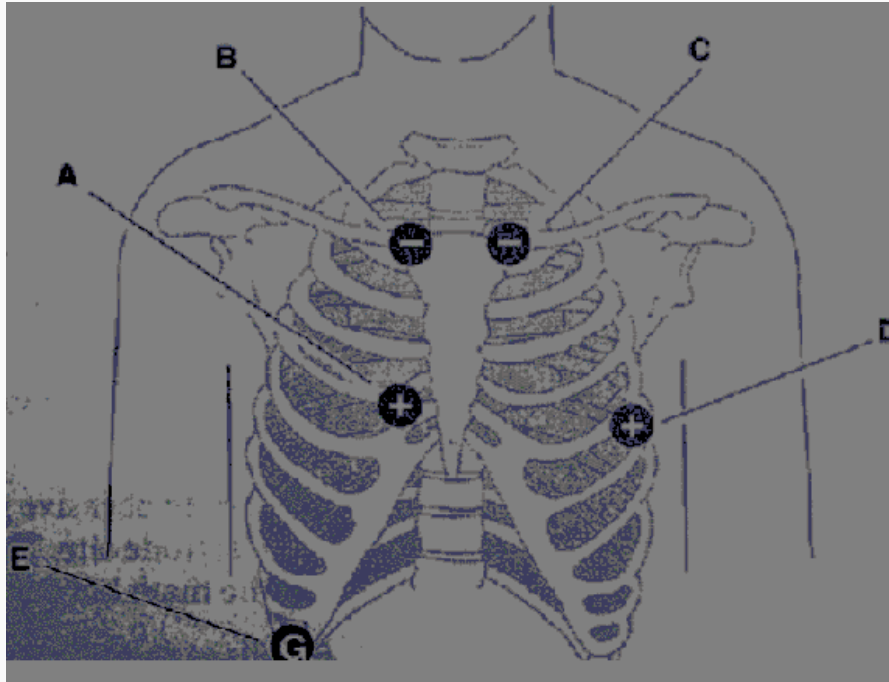


Figura 4. Posição dos eletrodos do gravador do sistema Holter de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial. A derivação CM5 é formada pelo (B) pólo negativo na clavícula direita, junto ao esterno e (D) pólo positivo na 5ª costela, ao nível da linha axilar anterior esquerda. A derivação CM1 é formada pelo (C) pólo negativo sobre a junção da clavícula esquerda com o esterno, e o (A) pólo positivo sobre a 4ª costela, próxima a junção esterno-costal direita. (E) Eletrodo neutro colocado na borda costal direita, próximo a linha hemiclavicular.

Após a retirada do gravador, a leitura das alterações do segmento ST e episódios de arritmias atriais ou ventriculares foi realizada por processador Marquette Laser SXP (1988) da Marquette (Milwaukee, WI, USA). Os episódios isquêmicos e arritmias foram avaliados e classificados manualmente pela autora. A leitura da variabilidade da frequência cardíaca foi realizada no Diagnostic Monitoring Systems (DMS), com o modelo CD 300 de 4 canais, incluindo base de tempo, em uma velocidade de 480 mm/segundo.

Em todos os pacientes, foram registrados traçados eletrocardiográficos basais.

3.9.1 Análise dos episódios de isquemia miocárdica

Foram considerados episódios de isquemia miocárdica, as alterações do segmento ST de formato horizontal ou descendente ≥ 1 mm em relação à linha de base, medidos 60-80 ms após o ponto "J", com duração de 1 minuto ou mais. O intervalo mínimo admitido para a ocorrência de dois episódios isquêmicos distintos foi de um minuto. Não foram consideradas as alterações isoladas da onda T⁵⁴. Os episódios de isquemia foram descritos em número e duração.

3.9.2 Análise da variabilidade da frequência cardíaca

Foi avaliada a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio do tempo e da frequência, também chamado de análise da força espectral ⁵⁵. O estudo da VFC é um método que nos possibilita uma avaliação não invasiva e seletiva da função autonômica, através da análise das flutuações que ocorrem durante períodos curtos ou prolongados (24h) ^{56, 57}.

Durante a análise, somente as batidas normais foram medidas, e todos os artefatos foram eliminados.

As variáveis da VFC analisadas no domínio do tempo incluíram:

- SDNN: desvio padrão de todos os intervalos (ciclos) do R-R de batimentos normais.
- RMSSD: raiz quadrada da diferença entre dois intervalos R-R adjacentes.
- pNN50: porcentagem de intervalos R-R normais que diferem mais que 50 ms de seu adjacente

No domínio da frequência, foram analisadas as seguintes variáveis:

- LF (*low frequency*): componentes de baixa frequência - frequência entre 0,04 a 0,15 Hz.

- HF (*high frequency*): componentes de alta frequência - frequência entre 0,15 a 0,4 Hz.
- LF/HF (*low/high*): relação (quociente) entre os componentes de baixa frequência e componentes de alta frequência.

As medidas foram descritas em ms (milissegundos). A relação LF/HF não tem unidade (adimensional).

A VFC foi quantificada a cada 5 minutos, durante um período total de 30 minutos; para cada paciente foram obtidos dois valores da VFC nos seguintes horários:

1. Imediatamente antes da instalação da polissonografia, que denominamos de período “pré-polissono”.
2. Imediatamente depois da desinstalação da polissonografia, que denominamos de período “pós-polissono”.

As medidas obtidas foram comparadas entre os grupos e dentro do mesmo grupo, comparando o período pré-polissono e pós-polissono.

3.9.3 Análise das arritmias

Foram registradas as ocorrências por hora de: extra-sístoles (ES) supraventriculares e ventriculares isoladas; em pares; em salvas (taquicardia atrial ou ventricular não-sustentada), definidos como pelo menos três batimentos de extra-sístole consecutivos; ou taquicardia sustentada, definida como batimentos de ES consecutivos de duração maior que 30 segundos ou associados a sintomas, como síncope ou tonturas ⁵⁸.

Os episódios foram agrupados em extra-sístoles supraventriculares (ESSV) isoladas, ESSV pareadas ou ESSV em salvas, extra-sístoles ventriculares (ESV) isoladas, ESV pareadas ou ESV em salvas. O número de episódios por hora foi usado para a comparação dos períodos de vigília e sono. Foi considerado como número significativo mais de 10 extra-sístoles por hora ⁵⁸.

Foram consideradas como pausas significativas aquelas com duração igual ou superior a três segundos ⁵⁸.

Episódios de bloqueios de qualquer tipo constituíam critérios de exclusão do estudo, entretanto, foi analisada a possibilidade de seu surgimento durante o período do sono.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão e medianas. Para as variáveis qualitativas calcularam-se freqüências absolutas e relativas.

Para a análise da hipótese de igualdade de médias entre os três grupos utilizou-se a Análise de Variância a um fator ⁵⁹ com comparações múltiplas realizadas através do teste de Bonferroni, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada utilizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis ⁵⁹.

Para a análise da hipótese de igualdade de médias entre os dois grupos utilizou-se o teste t de Student ⁵⁹, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney ⁵⁹.

Para se testar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ⁵⁹ ou o teste exato de Fisher ⁵⁹ (quando ocorreram freqüências esperadas abaixo de 5).

Para a comparação dos momentos vigília-sono utilizamos o teste não-paramétrico de Wilcoxon, pois a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

Resultados

4. RESULTADOS

As medidas foram obtidas em dois diferentes grupos (Anexo 3):

- Grupo Controle (n=23), formado por pacientes sem apnéia ou com apnéia leve (IAH ≤ 15 na polissonografia).
- Grupo Apnéia (n=30), constituído por pacientes com apnéia moderada ou grave (IAH > 15).

Uma subanálise no grupo Apnéia, apenas com os pacientes portadores de apnéia grave (IAH > 30), foi realizada e os dados obtidos comparados com os dos pacientes do grupo Controle. Chamamos este subgrupo de (Anexo 3):

- Grupo Ap-Grave (n=13).

As características clínicas básicas dos grupos estão descritas na tabela 1 e Anexos 4. Nenhum dos pacientes relatou despertar por angina noturna. Vinte e sete pacientes do total (50,94%) relataram sintomas na vigília que poderiam ser relacionados à isquemia miocárdica (dor precordial ao esforço ou equivalente anginoso), sendo 12 pacientes (52,17%) pertencentes ao grupo Controle.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, exceto pelos níveis de pressão arterial sistólica mais elevados no grupo Ap-Grave ($p<0,05$), e pressão diastólica, elevada no grupo Ap-Grave ($p<0,05$) e no grupo Apnéia ($p=0,020$).

Não houve diferença entre os grupos quanto aos níveis da saturação de oxigênio (Sat.O₂) na vigília ou na Sat.O₂ máxima durante o sono. Entretanto ocorreu diferença significativa na Sat.O₂ mínima do sono, tanto no grupo Apnéia ($p=0,001$) como no Ap-Grave ($p<0,05$), quando comparados ao grupo Controle (Anexos 6).

Tabela 1. Comparação das características clínicas básicas dos grupos

	Controle (IAH \leq 15; n=23)	Apnéia (IAH $>$ 15; n=30)	Ap-Grave (IAH $>$ 30; n=13)	* p1	* p2
Idade (anos)	57,47 \pm 10,59	59,00 \pm 10,42	58,38 \pm 10,17	0,603	0,804
Sexo fem. (%)	34,78	16,67	30,77	0,129	1,000
IMC (kg/m ²)	27,94 \pm 3,95	29,90 \pm 7,85	32,76 \pm 10,73	0,242	0,141
PAS (mmHg)	136,08 \pm 16,71	146,33 \pm 23,03	158,46 \pm 23,75	0,053	0,002
PAD (mmHg)	81,30 \pm 12,17	91,33 \pm 16,96	96,15 \pm 19,80	0,020	0,025
Sintomas (%)	52,17	50,00	53,85	0,875	0,923
HAS (%)	65,22	83,33	92,31	0,129	0,114
DM (%)	13,04	36,67	23,08	0,053	0,645
DLP (%)	39,13	40,00	38,46	0,949	0,968
Tabagismo (%)	21,74	10,00	15,38	0,559	0,371
Ronco (%)	85,71	88,46	100	1,000	0,270
Pescoço (cm)	37,13 \pm 8,10	39,63 \pm 3,51	40,57 \pm 4,07	0,216	0,124
St.O ₂ - vigília (%)	94,03 \pm 1,70	93,32 \pm 1,72	93,08 \pm 2,02	0,141	0,142
St.O ₂ max - sono (%)	93,30 \pm 1,98	92,27 \pm 2,43	91,56 \pm 3,04	0,104	0,081
St.O ₂ min - sono (%)	85,65 \pm 2,99	76,20 \pm 9,40	76,30 \pm 7,66	0,001	<0,001
FE (%)	84,04 \pm 7,66	85,55 \pm 9,35	84,05 \pm 10,53	0,414	0,6821
RM prévia (%)	11,76	20,83	18,18	0,679	1,000

* qui-quadrado, exato de Fisher, teste t de Student. p1: grupo Controle comparado ao grupo Apnéia. p2: grupo Controle comparado ao grupo Ap-Grave. (IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: *diabetes mellitus*; DLP: dislipidemia; St.O₂: saturação de oxigênio; FE: fração de ejeção; RM: revascularização cirúrgica do miocárdio).

Os grupos foram semelhantes em relação às variáveis: idade, IMC, sexo, HAS, dislipidemia (DLP), *diabetes mellitus* (DM), tabagismo,

ronco e circunferência do pescoço; 75% dos pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco, e não houve diferença entre os grupos quanto à gravidade da doença arterial coronária (Anexos 5). Também não foram observadas diferenças entre os grupos quanto aos valores da fração de ejeção. Todos os pacientes mantiveram-se clinicamente estáveis durante a realização do estudo.

Tabela 2. Comparação da gravidade da doença arterial coronária dos grupos

	Uniarterial (%)	Biarterial (%)	Triarterial (%)
Controle (n=23)	23,53	41,18	35,29
Apnéia (n=30)	20,83	37,50	41,67
Ap-Grave (n=13)	18,18	27,27	54,55

) teste não-paramétrico de Mann-Whitney não mostrou diferença, comparando-se o grupo Controle com o Apnéia ($p=0,918$) e o grupo Controle com o Ap-Grave ($p=0,611$).

4.1 Isquemia miocárdica

O segmento ST foi analisado nas 48 horas de gravações do sistema de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de todos os pacientes (Anexos 7). A Figura 5 exemplifica o traçado do sistema

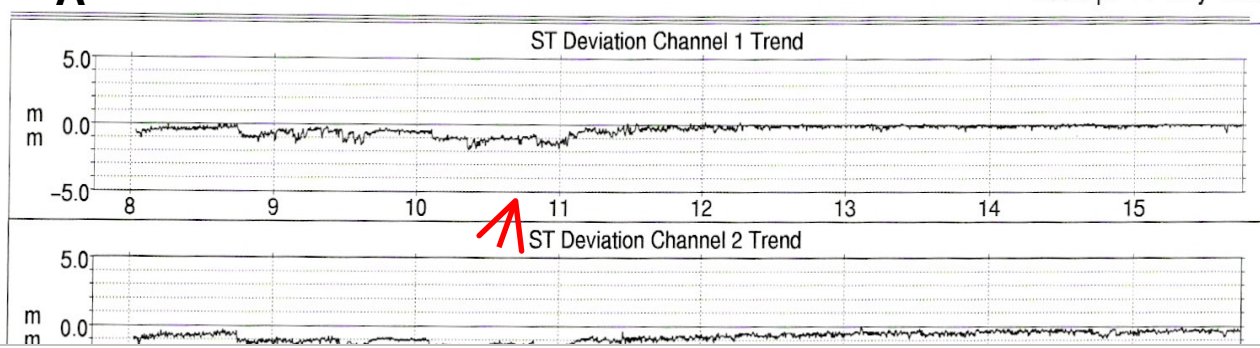
Holter de um dos pacientes do estudo, mostrando alteração do segmento ST compatível com isquemia miocárdica.

Os episódios isquêmicos foram quantificados de acordo com o número e duração. Foi registrada isquemia miocárdica em 39 dos 53 pacientes (73,58%); entre esses 19 (35,85%) apresentaram isquemia durante o período do sono. Ao total, houve 652 episódios de desnivelamento do segmento ST no período da vigília e 144 durante o sono. A soma dos tempos de isquemia (carga isquêmica) foi de 2892,26 minutos na vigília e 1186 minutos no sono.

Quando se analisou isoladamente cada grupo, comparando os episódios isquêmicos detectados no período da vigília com os do sono, encontrou-se diminuição significativa da carga isquêmica dos três grupos no período do sono (Tabela 3). O Gráfico 1 demonstra a porcentagem da carga isquêmica total (das 48h) dos grupos, ocorridos no período da vigília e do sono.

A

Hookup: 14-May-2003



B

—

Tabela 3. Comparação dos episódios isquêmicos ocorridos no período da vigília com os do sono.

		Vigília	Sono	* p
Cont. (n=30)	Número	14,82 ± 20,59	3,78 ± 8,60	<0,001
	Duração (min)	66,32 ± 94,35	40,92 ± 143,99	0,003
A p	Número	10,36 ± 18,73	1,90 ± 4,30	<0,001

	Duração (min)	45,67 ± 106,05	8,15 ± 19,02	<0,001
Ap- Grave (n=13)	Número	3,23 ± 5,52	0,84 ± 2,51	0,018
	Duração (min)	8,07 ± 13,91	3,00 ± 7,46	0,091

* teste não-paramétrico de Wilcoxon. p: Comparação do período da vigília com o do sono dentro do mesmo grupo.

Os grupos também foram comparados entre si, tanto no período da vigília como no sono. A comparação do número e duração dos episódios isquêmicos dos grupos está descrita na Tabela 4. Na vigília, foi menor a duração dos episódios isquêmicos no grupo Ap-Grave ($p < 0,05$) em relação ao grupo Controle; no período do sono não houve diferença significativa entre os grupos.

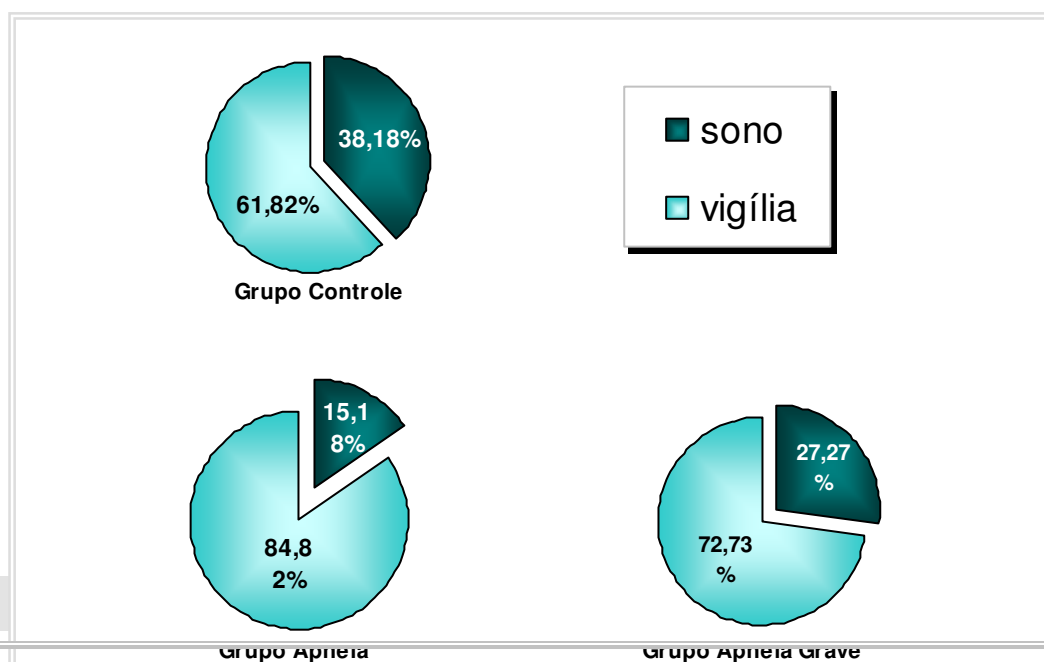


Tabela 4. Comparação da carga isquêmica dos grupos

		Controle (n=23)	Apnéia (n=30)	Ap-Grave (n=13)	* p1	* p2
vigília	Número	14,82 ± 20,59	10,36 ± 18,73	3,23 ± 5,52	0,280	0,031
	Duração (min)	66,32 ± 94,35	45,67 ± 106,05	8,07 ± 13,91	0,121	0,012
Sono	Número	3,78 ± 8,60	1,90 ± 4,30	0,84 ± 2,51	0,883	0,218
	Duração (min)	40,92 ± 143,99	8,15 ± 19,02	3,00 ± 7,46	0,958	0,203

* teste não paramétrico de Mann-Whitney. p1: grupo Controle comparado ao Apnéia. p2: grupo Controle comparado ao Ap-grave.

Uma imagem gráfica ilustrativa da carga isquêmica total dos grupos, divididas de acordo com o horário da sua ocorrência, está demonstrada nos Anexos 10.

4.2 Variabilidade da frequência cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi analisada no domínio do tempo e da frequência em todos os pacientes, em dois períodos distintos: à noite, por um intervalo de 30 minutos no momento imediatamente antes da realização da polissonografia (pré-polissono) e logo pela manhã, por 30 minutos imediatamente após a realização da polissonografia (pós-polissono). Anexos 8.

Não houve diferença significativa nas medidas da VFC entre os grupos, tanto no período pré-polissono quanto no período pós-polissono (Tabela 5). Na análise de cada grupo separadamente, comparando-se o período pré-polissono com o pós-polissono, encontramos diferença significativa no valor do SDNN que foi menor no período pós-polissono do grupo Controle ($p=0,014$) e Apnéia ($p=0,041$), não se alterando no grupo Ap-Grave (Tabela 6).

Tabela 5. Comparação das medidas da VFC dos grupos

	Controle (n=23)	Apnéia (n=30)	Ap-Grave (n=13)	* p1	* p2

pré-polissono	SDNN (ms)	64,39 ± 21,40	61,56 ± 25,69	55,84 ± 24,95	0,306	0,099
	RMSSD (ms)	29,27 ± 15,26	29,83 ± 21,30	32,07 ± 26,06	0,801	0,383
	PNN50 (ms)	8,78 ± 11,43	9,30 ± 15,40	10,15 ± 18,08	0,711	0,383
	LF (ms ²)	791,17 ± 525,98	661,20 ± 720,62	534,84 ± 493,63	0,942	0,050
	HF (ms ²)	247,56 ± 300,49	222,76 ± 373,14	260,92 ± 492,62	0,297	0,103
	LF/HF	6,26 ± 8,98	5,13 ± 3,83	5,07 ± 3,68	0,709	0,841
pós-polissono	SDNN (ms)	78,56 ± 26,57	73,06 ± 31,83	68,46 ± 25,19	0,293	0,531
	RMSSD (ms)	35,00 ± 28,75	28,20 ± 10,90	28,53 ± 10,05	0,269	0,856
	PNN50 (ms)	12,04 ± 16,76	7,86 ± 7,59	8,00 ± 6,28	0,265	0,947
	LF (ms ²)	702,21 ± 410,78	717,76 ± 563,65	632,23 ± 513,72	0,052	0,644
	HF (ms ²)	312,43 ± 402,05	182,50 ± 146,00	209,00 ± 183,06	0,067	0,531
	LF/HF	4,08 ± 3,77	4,20 ± 3,05	3,38 ± 2,53	0,849	0,752

* teste não paramétrico de Mann-Whitney. p1: grupo Controle comparado ao Apnéia. p2: grupo Controle comparado ao Ap-Grave.

Tabela 6. Comparação das medidas da VFC do período pré-polissono com o pós-polissono.

VFC		Pré-polissono Média ± desvio padrão	Pós-polissono Média ± desvio padrão	* p
U o E	SDNN (ms)	78,5 6 ± 26,57	64,39 ± 21,40	0,014
	RMSSD (ms)	35,00 ± 28,75	29,27 ± 15,26	0,454

	PNN50 (ms)	12,04 ± 16,76	8,78 ± 11,43	0,212
	LF (ms ²)	702,21 ± 410,78	791,17 ± 525,98	0,394
	HF (ms ²)	312,43 ± 402,05	247,56 ± 300,49	0,101
	LF/HF	4,08 ± 3,77	6,26 ± 8,98	0,105
Apnéia (n=30)	SDNN (ms)	73,06 ± 31,83	61,56 ± 25,69	0,041
	RMSSD (ms)	28,20 ± 10,90	29,83 ± 21,30	0,545
	PNN50 (ms)	7,86 ± 7,59	9,30 ± 15,40	0,699
	LF (ms ²)	717,76 ± 563,65	661,20 ± 720,62	0,572
	HF (ms ²)	182,50 ± 146,00	222,76 ± 373,14	0,405
	LF/HF	4,20 ± 3,05	5,13 ± 3,83	0,159
Ap-Grave (n=13)	SDNN (ms)	68,46 ± 25,19	55,84 ± 24,95	0,108
	RMSSD (ms)	28,53 ± 10,05	32,07 ± 26,06	0,844
	PNN50 (ms)	8,00 ± 6,28	10,15 ± 18,08	0,767
	LF (ms ²)	632,23 ± 513,72	534,84 ± 493,63	0,753
	HF (ms ²)	209,00 ± 183,06	260,92 ± 492,62	0,701
	LF/HF	3,38 ± 2,53	5,07 ± 3,68	0,082
* teste não-paramétrico de Wilcoxon. p: Comparação do período pré-polissono com o pós-polissono dentro do mesmo grupo.				

4.3 Arritmias

Não foram registradas pausas >2 segundos, fibrilação ou flutter atrial, ou qualquer tipo de bloqueio atrioventricular. As arritmias detectadas nas 48 horas de gravação do sistema Holter estão listadas nas Tabelas 7 e 8, e Anexos 9 e 11.

Quarenta e cinco (84,91%) do total de 53 pacientes, apresentaram pelo menos uma extra-sístole supraventricular (ESSV) isolada no período da vigília e 43 (81,13%) no período do sono. Ocorreram mais que dez ESSV por minuto em oito pacientes (15,09%) no período da vigília e em sete (13,21%) durante o sono.

Extra-sístoles ventriculares (ESV) foram detectadas em 42 (79,24%) pacientes no período da vigília e em 37 (69,81%) durante o sono. Em 19 (35,85%) pacientes houve mais que dez ESV por minuto no período da vigília e em 13 (24,53%) no do sono.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à presença de mais que dez ESV ou ESSV por minuto.

Tabela 7. Comparação das arritmias ocorridas no período da vigília com as do sono				
Arritmias		Vigília média ± desvio padrão	Sono média ± desvio padrão	* p
○	ESV isoladas	217,52 ± 550,33	74,34 ± 246,82	0,001
	ESV pares	0,43 ± 1,12	0,17 ± 0,49	0,395
	ESV salvas	0,086 ± 0,28	0,043 ± 0,20	0,564
	ESSV isoladas	24,43 ± 60,30	47,78 ± 182,04	0,983

	ESSV pares	0,565 ± 1,036	0,260 ± 0,688	0,244
	ESSV salvas	0,695 ± 1,89	0,30 ± 0,47	0,527
Apnéia (n=30)	ESV isoladas	841,83 ± 245,6	171,13 ± 444,91	0,001
	ESV pares	10,80 ± 55,96	0,16 ± 0,46	0,013
	ESV salvas	0,166 ± 0,64	0,033 ± 0,18	0,285
	ESSV isoladas	277,20 ± 120,6	251,50 ± 123,2	0,02
	ESSV pares	3,10 ± 11,75	4,06 ± 18,90	0,332
	ESSV salvas	2,73 ± 11,60	1,06 ± 4,02	0,314
	Ap-Grave (n=13)	ESV isoladas	1223 ± 3116	302,46 ± 641,27
ESV pares		0,92 ± 1,93	0,23 ± 0,43	0,096
ESV salvas		0	0,07 ± 0,27	0,317
ESSV isoladas		575,38 ± 182,7	548,30 ± 187,1	0,350
ESSV pares		5,61 ± 17,86	8,23 ± 28,77	0,192
ESSV salvas		0,46 ± 0,87	1,84 ± 6,06	0,705
* teste não-paramétrico de Wilcoxon. p: Comparação do período da vigília com o do sono dentro do mesmo grupo. (ESV: extra-sístoles ventriculares; ESSV: extra-sístole supraventriculares).				

Em todos os grupos houve diminuição das arritmias detectadas no período do sono em relação à vigília, mesmo sem significado estatístico. Houve diminuição significativa em relação às ESV em todos os grupos (p=0,001, p=0,001, p=0,033; respectivamente para grupo

Controle, Apnéia e Ap-Grave), além de diminuição das ESV pareadas ($p=0,013$) e ESSV isoladas ($p=0,02$) durante o sono do grupo Apnéia (Tabela 7).

Na comparação das arritmias entre os grupos, não houve diferença significativa, exceto pela presença de ESSV isoladas que foi menor ($p=0,033$) no grupo Controle no período da vigília (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação das arritmias cardíacas dos grupos

		Controle (n=23)	Apnéia (n=30)	Ap-Grave (n=13)	* p1	* p2
Vigília	Pausas >2 (M±DP)	0	0	0	1,000	1,000
	ESV>10 (%)	26,09	43,33	53,85	0,194	1,150
	ESSV>10 (%)	13,04	16,67	23,08	1,000	0,645
	ESV Isoladas(M±DP)	217,52 ± 550,33	841,83 ± 245,6	1223 ± 3116	0,432	0,295
	ESV Pares (M±DP)	0,43 ± 1,12	10,80 ± 55,96	0,92 ± 1,93	0,479	0,295
	ESV Salvas (M±DP)	0,086 ± 0,28	0,16±0,64	0	0,860	0,299
	ESSV Isoladas(M±DP)	24,43 ± 60,30	277,20 ± 120,6	575,38 ± 182,7	0,033	0,154
	ESSV Pares (M±DP)	0,56 ± 1,03	3,10 ± 11,75	5,61 ± 17,86	0,126	0,269

	ESSV Salvas (M±DP)	0,695 ± 1,89	2,73 ± 11,60	0,46 ± 0,87	0,388	1,000
Sono	Pausas >2 (M±DP)	0	0	0	1,000	1,00
	ESV >10 (%)	17,39	30,00	38,46	0,290	0,235
	ESSV >10 (%)	13,04	13,33	15,38	1,000	1,000
	ESV Isoladas (M±DP)	74,34 ± 246,82	171,13 ± 444,91	302,46 ± 641,27	0,287	0,392
	ESV Pares (M±DP)	0,17 ± 0,49	0,16 ± 0,46	0,23 ± 0,43	1,000	0,508
	ESV Salvas (M±DP)	0,043 ± 0,20	0,033 ± 0,18	0,07 ± 0,27	0,870	0,708
	ESSV Isoladas (M±DP)	47,78 ± 182,04	251,50 ± 123,2	548,30 ± 187,1	0,588	1,000
	ESSV Pares (M±DP)	0,26 ± 0,68	4,06 ± 18,90	8,23 ± 28,77	0,075	0,363
	ESSV Salvas (M±DP)	0,30 ± 0,47	1,06 ± 4,02	1,84 ± 6,06	0,816	0,767
	* teste exato de Fisher; teste não paramétrico de Mann-Whitney. p1: Grupo controle comparado ao grupo apnéia. p2: Grupo controle comparado ao grupo apnéia grave. (ESV: extra-sístoles ventriculares; ESSV: extra-sístole supraventriculares; M±DP: média ± desvio padrão).					

Discussão

5. DISCUSSÃO

Desde os primeiros relatos sobre a apnéia do sono na década de 1960¹, foram também descritos diversos casos de óbito possivelmente a ela relacionados⁶⁰.

Lavie *et al.*⁶¹ avaliaram retrospectivamente 1.500 pacientes com apnéia do sono atendidos em um Centro de Distúrbios do Sono, no intuito de verificar as causas de mortalidade, em período médio de 3,8 anos. Esses autores encontraram 45 óbitos, com idade média de 59 anos. O índice de apnéia e hipopnéia (IAH) foi, em média, 38 e o índice de massa corpórea (IMC) foi, em média, 30,7 kg/m² para os que faleceram. A causa descrita foi cardiovascular em 46,9% dos casos.

As principais conseqüências cardiovasculares, que têm sido relacionadas à apnéia do sono são: hipertensão arterial, insuficiência

cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, doença arterial coronária, alterações no sistema nervoso autônomo e acidente vascular cerebral.

O tipo de apnéia mais associado a doenças cardiovasculares é a síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS), considerada como de evolução clínica com piora progressiva quando não tratada. *Pendlebury et al.*⁶² observaram, prospectivamente, 55 pacientes com SAHOS moderada não tratados. Ao longo de 17 meses, houve aumento significativo do IAH e aumento na duração das apnéias, sem associação ao ganho de peso. Os autores também descreveram associação da SAHOS com hipertensão arterial sistêmica (46%), arritmias (33%), angina (23%), acidente vascular encefálico (19%) e infarto agudo do miocárdio (17%)⁶².

Em avaliação prospectiva, *Partinen et al.*⁶³ estudaram dois grupos de pacientes com SAHOS, separados de acordo com o tratamento: traqueostomia *versus* conservador (apenas perda de peso). No seguimento de cinco anos, haviam ocorrido 14 mortes, todas no grupo conservador, com elevado índice de mortalidade cardíaca. Seguimento de até 11 anos foi realizado, evidenciando a maior morbidade e mortalidade cardíaca nos pacientes tratados de maneira conservadora, em comparação com a traqueostomia⁶⁴.

Milleron *et al.*⁶⁵ avaliaram o impacto do tratamento da apnéia do sono na evolução cardiovascular a longo prazo ($86,5 \pm 39$ meses) de pacientes com doença arterial coronária, e observaram que o tratamento adequado promoveu redução significativa no risco de ocorrência de eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, síndrome coronária aguda, hospitalização por insuficiência cardíaca, ou necessidade de revascularização miocárdica).

Mesmo com a observação crescente da ocorrência de apnéia do sono e mortalidade cardiovascular⁶⁶, a maioria dos estudos apresenta limitações pelo fato de muitos fatores de risco para apnéia do sono, como obesidade, sexo masculino, idade, dentre outros, serem os mesmos para HAS e DAC. Portanto, definir de forma objetiva uma relação direta entre doenças cardiovasculares e a apnéia do sono não é tão simples.

Devido à possível associação da mortalidade da apnéia do sono com doenças cardiovasculares e frente à controvérsia dos trabalhos já publicados, o presente estudo buscou avaliar relações de causa-efeito entre apnéia do sono e doença arterial coronária. Tentou-se estudar possíveis influências da apnéia do sono na isquemia miocárdica, variabilidade da frequência cardíaca ou arritmias nos portadores de

doença arterial coronária, que pudessem explicar maior morbidade e mortalidade desses pacientes.

Mecanismos que poderiam estar envolvidos no desenvolvimento e/ou agravamento da aterogênese nos portadores de apnéia do sono tornando-a um fator de risco, provavelmente causal, seriam:

- Hipertensão arterial sistêmica^{9,10}
- Inflamação sistêmica^{36,67}
- Alterações da função endotelial³⁵
- Agregação plaquetária aumentada¹³
- Envolvimento do sistema nervoso autônomo, com aumento da atividade simpática periférica durante o sono, que persiste durante a vigília com o dobro dos valores normais^{34,45} (aumento de $299 \pm 96\%$ durante o estágio 2 do sono e de $246 \pm 36\%$, durante a fase REM; ambos com $p < 0,001$) e pode contribuir para os eventos coronários agudos nas primeiras horas da manhã.

Tais fatores são há muito reconhecidos como aceleradores da aterogênese e sua presença em pacientes portadores de apnéia do sono poderia contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da

doença arterial coronária. Além disso, os repetidos episódios de hipoxemia ocasionam alterações de reperfusão com formação de radicais livres⁶⁸, sendo o estresse oxidativo atualmente considerado um fator importante de alterações cardiovasculares⁶⁹.

5.1 Características clínicas básicas

Todos os pacientes selecionados para o presente estudo eram portadores de DAC estável; eventos agudos (<6 meses) constituíram critério de exclusão. Os pacientes eleitos para os três grupos (Controle, Apnéia e Ap-Grave) apresentavam-se clinicamente estabilizados no momento da seleção.

Na análise comparativa das características clínicas básicas dos grupos, considerando a idade, sexo, *diabetes mellitus*, dislipidemia, tabagismo e relato de dor precordial ou equivalente anginoso, não foram observadas diferenças significativas.

A circunferência do pescoço e história de ronco à noite, foram progressivamente maiores no grupo Apnéia e Ap-Grave, porém sem significância estatística. O IMC apresentou aumento progressivo nos grupos Apnéia (IMC= 29,90 ± 7,85) e Ap-Grave (IMC= 32,76 ± 10,73)

quando comparados ao grupo Controle (IMC= 27,94 ± 3,95), mas sem significância estatística.

Os episódios de apnéia são acompanhados de hipoxemia noturna que resultam da interrupção no fluxo de ar²⁻⁴. A avaliação da Sat.O₂ dos grupos mostrou que, durante a vigília (na ausência da apnéia), os grupos apresentaram-se de maneira semelhante; não houve diferenças quanto às medidas de Sat.O₂ na vigília, como também nas medidas de Sat.O₂ máxima durante o sono. Entretanto, houve diminuição significativa nos níveis de Sat.O₂ mínima atingida durante o sono, tanto no grupo Apnéia (p=0,001) como no Ap-Grave (p<0,001), quando comparados ao grupo Controle.

Os eventos respiratórios durante o sono, com hipoxemia noturna repetitiva, aumentam a angiotensina II, resultando em aumento da sensibilidade vasoconstritora¹⁴. A associação de apnéia do sono e hipertensão arterial sistêmica tem sido largamente descrita na literatura^{9, 10, 21-25}, estando praticamente estabelecida uma associação direta destas duas enfermidades. O comportamento da PA pode decorrer dos seguintes fatores: pressão intratorácica negativa com redução do débito cardíaco e ativação diferencial de barorreceptores, hipóxia, hipercapnia, despertar do sono relacionado ao evento respiratório e aumento da atividade simpática⁷⁰.

No presente estudo encontrou-se aumento significativo nos níveis da PA sistólica no grupo Ap-Grave ($p<0,05$) e nos níveis de PA diastólica, tanto do grupo Apnéia ($p=0,020$), como no Ap-Grave ($p<0,05$) quando comparados ao grupo Controle, o que vem corroborar os resultados de outros estudos.

Sanner *et al.*⁷¹ descreveram que distúrbios respiratórios são comuns em pacientes com angina, e se acentuam conforme aumenta o grau de comprometimento ventricular esquerdo. Na presente casuística, os pacientes apresentavam boa função do ventrículo esquerdo.

5.2 Isquemia miocárdica

Têm sido descritas alterações noturnas do segmento ST consistentes com isquemia miocárdica, em pacientes com associação de apnéia do sono e DAC. Os mecanismos que possivelmente poderiam estar envolvidos no processo de isquemia miocárdica destes pacientes seriam a hipoxemia e o aumento da demanda de oxigênio pelo aumento da frequência cardíaca^{72, 73}. Outros fatores que também poderiam contribuir para a isquemia miocárdica seriam as alterações

da função endotelial ³⁵ e a agregação plaquetária aumentada ¹³, que têm sido associados às alterações respiratórias durante o sono.

A monitoração eletrocardiográfica ambulatorial pelo sistema Holter tem sido largamente utilizada para estudo de episódios isquêmicos sintomáticos ⁷⁴ e assintomáticos ⁷⁵. Estudos que utilizaram a monitoração pelo sistema Holter detectaram isquemia silenciosa em 60 a 100% dos pacientes com DAC sintomática ^{74, 76, 77}, com uma variação circadiana habitual, ou seja, menos freqüentes à noite ⁷⁸.

Hillman ⁷⁹ considerou a apnéia do sono como um fator de risco para doença cardíaca isquêmica. Esse autor estudou 101 pacientes após IAM e comparou com controles da mesma idade, sem doença cardíaca. Realizou análise estatística ajustada para fatores de risco cardíaco (índice de massa corpórea, hipertensão arterial sistêmica e tabagismo) e concluiu que a apnéia do sono é mais encontrada em pacientes com IAM do que no grupo controle ⁷⁹. Nessa casuística, portadores de apnéia grave tiveram 23,3 vezes maior probabilidade de desenvolverem IAM do que os controles; o autor observou que o risco de IAM foi diretamente proporcional ao grau de acometimento da apnéia e esta associação independeu de outros fatores de risco coronariano, constatando que o IAH foi fator preditivo de IAM ⁷⁹.

Na presente casuística, a gravidade da doença arterial coronária foi semelhante entre os grupos. A avaliação dos episódios de isquemia miocárdica, realizada de forma isolada em cada grupo (Controle, Apnéia e Ap-Grave), comparando-se o período do sono com a vigília, mostrou diminuição significativa na carga isquêmica durante o sono nos três grupos, o que poderia ser explicado pelo fato da isquemia estar associada ao esforço (período da vigília), com melhora ao repouso (período do sono). Nenhum dos episódios de isquemia miocárdica noturna foi sintomático. Não foi evidenciada modificação do ritmo circadiano habitual da isquemia, mesmo nos portadores de apnéia grave, sugerindo que provavelmente não há precipitação da isquemia miocárdica pelas alterações respiratórias da apnéia do sono.

Na análise comparativa dos três grupos, a avaliação dos episódios isquêmicos do período da vigília e do sono não evidenciou aumento da frequência ou duração das alterações do segmento ST no grupo Apnéia ou Ap-Grave. Ao contrário do que se poderia esperar, houve menor duração dos episódios isquêmicos (carga isquêmica) no grupo Ap-Grave, comparado ao grupo Controle ($p < 0,05$), no período da vigília. Durante o período da vigília os pacientes foram orientados a manterem as suas atividades habituais; a isquemia miocárdica é

diretamente relacionada à atividade física e um menor esforço pode determinar menor carga isquêmica.

Considerando a menor carga isquêmica encontrada no grupo Ap-Grave no período da vigília, é importante lembrar que esses pacientes possuíam um IMC maior, podendo a própria obesidade ter sido responsável pelo menor esforço físico e, conseqüentemente, menor isquemia miocárdica. Um dado limitante é o tamanho da amostra (n=13), pois foram pacientes selecionados durante tratamento coronariano e encontravam-se em boas condições clínicas. A prevalência da síndrome da apnéia obstrutiva do sono na população geral é variável, dependendo da metodologia aplicada para diagnóstico, hábitos populacionais da região estudada, idade e sexo.

Em estudo semelhante, Mooe *et al.*⁸⁰ estudaram 226 pacientes (132 homens e 94 mulheres) portadores de DAC que foram submetidos a polissonografia e à monitorização pelo sistema Holter, com início da gravação entre 15:00 e 18:00 horas até a manhã seguinte. Os episódios isquêmicos foram considerados pela definição padrão⁵⁴. Os autores descreveram ausência de relação entre os distúrbios respiratórios e a ocorrência de isquemia miocárdica, além da depressão do segmento ST não estar aumentada nos pacientes com distúrbios respiratórios mais graves⁸⁰. Houve depressão do segmento

ST noturna apenas em 19% dos casos, sendo mais comuns em pacientes com história de angina noturna⁸⁰. Os autores concluíram que uma relação entre distúrbios respiratórios e isquemia miocárdica está presente apenas na minoria do pacientes com DAC⁸⁰.

Schafer *et al.*⁴⁰ estudaram 21 pacientes (14 com DAC e sete sem DAC) portadores de distúrbios respiratórios durante o sono e descreveram forte relação entre isquemia miocárdica e apnéia do sono. Os pacientes foram estudados com a monitorização pelo sistema Holter sincronizadas à polissonografia. Entretanto, foi considerado episódio isquêmico, alteração da linha de base do segmento ST de pelo menos 1mm, com duração de pelo menos 10 segundos. A definição clássica considera como isquemia a alteração do segmento ST com uma duração mínima de pelo menos 1 minuto⁵⁴, o que não foi considerado neste estudo. Nele, a duração das alterações referidas como “episódios isquêmicos” variou entre 10 a 96 segundos, o que pode representar apenas alterações elétricas do coração. A administração de nitrato não teve efeito nestes pacientes, o que ratifica a probabilidade das alterações encontradas não significarem isquemia miocárdica.

No estudo de Hanly *et al.*⁴², com pacientes portadores de apnéia, alterações do segmento ST >1mm com duração >1 minuto,

estiveram presentes em 30% (sete pacientes) de portadores de apnéia grave, mesmo na ausência de DAC; nesses pacientes, as alterações do segmento ST diminuíram com a utilização do CPAP, em associação com a redução do IAH. Os sete pacientes foram submetidos a teste ergométrico, o qual demonstrou isquemia miocárdica apenas em um ⁴².

Devido à descrição por alguns autores ^{40,80} de associação da apnéia do sono com isquemia miocárdica noturna, Gami *et al.* ⁸¹ testaram a hipótese de que pacientes com apnéia do sono grave e DAC pudessem apresentar necrose do miocárdio evidenciada por aumentos da troponina T. Esses autores estudaram 15 homens portadores de DAC e apnéia moderada e grave e não foi observada necrose miocárdica detectável pelo aumento da troponina T antes, durante ou depois dos episódios de apnéia, mesmo nos pacientes com saturação de oxigênio de 69%.

Peled *et al.* ⁸² estudaram 51 portadores de apnéia do sono e DAC, que foram submetidos à monitorização com o sistema Holter e à polissonografia. A depressão do segmento ST (>1 min por pelo menos 1 min) durante o sono ocorreu em dez pacientes e o tratamento com CPAP reduziu significativamente as alterações do segmento ST, de 78 min para 33 min ($p < 0.001$). Esses pacientes foram estudados sem beta-bloqueadores ou nitratos, o que pode ter contribuído para a

ocorrência de isquemia, segundo discussão do próprio autor; além de terem ocorrido principalmente associadas às dessaturações. Nesse estudo os pacientes apresentavam um IMC $30,4 \pm 6,4$.

Os benefícios do uso do CPAP para portadores de apnéia grave têm sido demonstrados, incluindo a proteção da morte súbita ⁷ pela prevenção da obstrução das vias aéreas superiores. Desta forma, o CPAP pode ter proporcionado a estes pacientes uma noite de sono mais eficiente, com menor sensação de “sufocação” e menor número de despertares noturnos, conseqüentemente com maior relaxamento e diminuição do estresse resultantes da hipoxemia, o que pode ter contribuído para a diminuição da carga isquêmica.

O objetivo inicial do presente estudo, ao contrário do estudo de Peled *et al.* ⁸² não foi avaliar a resposta da isquemia frente as várias intervenções possíveis. O atual estudo também detectou presença de isquemia durante o sono, mas não de forma que houvesse inversão do ritmo circadiano habitual da isquemia miocárdica. Não foi descrito no estudo de Peled *et al.* ⁸² o comportamento dos episódios isquêmicos no período da vigília destes pacientes.

5.3 Variabilidade da frequência cardíaca

Existem evidências sugestivas que a alteração do sistema nervoso autônomo possa ser o principal fator de ligação entre apnéia do sono e doenças cardiovasculares^{34,83}. O sistema nervoso autônomo controla a frequência cardíaca por meio do equilíbrio entre as influências da atividade simpática e parassimpática. A redução da atividade vagal, com conseqüente ativação do sistema nervoso simpático, aumenta a possibilidade de arritmias malignas como fibrilação e taquicardia ventricular, que poderiam estar presentes nestes pacientes.

Coy *et al.*⁸⁴ consideraram as alterações na frequência cardíaca e na pressão arterial, observadas na apnéia obstrutiva durante o sono, como secundárias a alterações no sistema nervoso autônomo, o que foi demonstrado mesmo em pacientes com apnéia de grau leve^{85, 86}. Durante os eventos respiratórios com hipoxemia, ocorre um progressivo aumento na atividade simpática, atingindo o seu pico máximo no término da apnéia, seguido por uma acentuada diminuição desta atividade durante a recuperação^{87,88}.

Os mecanismos pelos quais a apnéia do sono determina ativação simpática mesmo durante a vigília ainda não são completamente conhecidos. É sabido que as concentrações urinárias de norepinefrina são inversamente proporcionais à Sat.O₂ mínima

noturna e que os eventos respiratórios com hipóxia e hipercapnia causam elevação da atividade muscular simpática, que pode persistir por até 20 minutos após a retirada do estímulo ⁸⁹.

Jo *et al.* ⁹⁰ descreveram uma sensibilidade barorreflexa diminuída em pacientes com apnéia do sono, comparados com controles, atribuindo ao seio carotídeo um importante papel no processo entre a exposição à hipóxia intermitente noturna e o desenvolvimento da elevação sustentada nos níveis de ativação autonômica. Existem evidências que sugerem que o estímulo hipóxico noturno dos quimiorreceptores periféricos aumenta o tônus simpático destes pacientes mesmo na vigília em boas condições de suprimento de oxigênio ^{91,92}.

Estudos do sistema nervoso autônomo, por meio da variabilidade da frequência cardíaca, mostraram que pacientes portadores de apnéia do sono apresentam um decréscimo no componente de alta frequência (tônus parassimpático) e um aumento no componente de baixa frequência (tônus simpático), refletindo uma predominância simpática na modulação autonômica da apnéia do sono ⁹³. Alterações dos reflexos cardíacos foram demonstradas em pacientes com apnéia do sono por meio da análise espectral da VFC ⁹⁴.

Roche *et al.*⁹⁵ sugeriram que a análise da VFC pode ser considerada como possível identificador de pacientes portadores de apnéia do sono. A análise espectral da VFC, no domínio do tempo e da frequência, fornece informação seletiva do sistema nervoso simpático e parassimpático e, por ser um método não-invasivo, é apropriado para estudos clínicos com boa sensibilidade e especificidade^{57,96}.

É sabido que a VFC sofre alterações de acordo com a atividade do paciente no momento da análise. Na tentativa de homogeneizar as atividades do grupo no momento da análise, procurou-se estudar os pacientes no período em que estes se encontravam, sabidamente, em semelhantes situações de estresse emocional e de esforço físico. No presente estudo, foi analisada a VFC no domínio do tempo e da frequência, em dois períodos distintos: por 30 minutos imediatamente antes da instalação da polissonografia (período pré-Polissono) e por 30 minutos imediatamente após da desinstalação da polissonografia (período pós-Polissono).

Não foi estudada a VFC durante o sono, pois sabe-se que existem alterações da VFC ligadas à respiração e os eventos respiratórios da apnéia do sono poderiam comprometer o objetivo primário, de relacionar as alterações da VFC com possíveis alterações autonômicas que estes pacientes pudessem apresentar.

Em nosso trabalho a análise comparativa da VFC dos três grupos não demonstrou diferença significativa. Quando analisamos os grupos isoladamente, comparando o período pré-polissono com o pós-polissono, encontramos diminuição significativa apenas no marcador SDNN durante o sono no grupo Controle ($p=0,014$) e Apnéia ($p=0,041$), não se alterando no grupo Ap-Grave. Este foi um achado isolado, não sendo reproduzido pelos outros índices. Existe a possibilidade de este dado representar apenas uma alteração numérica, sem significado clínico, ou seja, não demonstrando diminuição da atividade vagal.

Em estudo semelhante, Yang *et al.*⁹⁷ estudaram 65 pacientes com suspeita clínica de apnéia do sono, submetidos à polissonografia e monitorização eletrocardiográfica simultaneamente (23:00h – 6:00h). Os pacientes foram divididos, de acordo com o IAH, em dois grupos, respectivamente com $IAH < 20$ e $IAH \geq 20$; a VFC foi analisada no domínio de tempo e no domínio da frequência e não foram observadas alterações significativas da VFC entre os dois grupos⁹⁷.

Bauer *et al.*⁹⁸ estudaram 53 pacientes admitidos com dor torácica e suspeita clínica de distúrbios respiratórios durante o sono. Os pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco e 67,9% apresentaram DAC. Houve diminuição significativa ($p < 0,05$) na saturação de oxigênio dos pacientes com alterações respiratórias e

com correlação positiva com o índice pNN50 da VFC ($r=0,34$, $p<0,01$), medidos durante o sono. Os autores sugeriram que esta correlação poderia representar uma possível alteração da VFC nos portadores de distúrbios respiratórios, significando provável alteração da atividade vagal nos pacientes portadores de apnéia do sono. Entretanto, não observaram correlação da alteração da VFC quando avaliada em um curto período no momento da dessaturação.

Os achados descritos acima por Bauer *et al.*⁹⁸ são discutíveis, pois é sabido que a VFC sofre alteração da respiração e, devido à presença de episódios de apnéia e hipopnéia durante o sono nesses pacientes, as alterações da VFC encontradas não podem ser atribuídas unicamente a alteração do sistema nervoso autônomo.

Guilleminault *et al.*⁹⁹ encontraram aumento das variáveis da VFC (VLF, HF e LF) durante a noite. Esses autores sugeriram que os aumentos no HF na apnéia do sono têm ligação com picos repetidos da atividade parassimpática durante a noite, e que o aumento no componente LF vem da atividade simpática aumentada durante a apnéia, seguida pela inibição no barorreceptores. Entretanto, como foi descrito anteriormente, é difícil atribuir unicamente à alterações autônomas essas alterações da VFC ocorridas no período do sono, devido à influência da respiração na VFC.

Alguns autores focalizaram o estudo do sistema nervoso autônomo na análise da atividade simpática da inervação muscular e mostraram aumento dessa atividade durante eventos de apnéia do sono^{34,94,100}. Um mecanismo sugerido é que as obstruções repetitivas da respiração normal durante o sono induzem a hipoxemia e a hipercapnia que, agindo através dos barorreceptores., provocam um aumento da atividade simpática especialmente evidente no fim dos episódios de apnéia⁹⁴. A atividade simpática aumentada parece ser atenuada após o tratamento com fluxo de ar com o CPAP³⁴.

É possível que ocorra alteração da função autonômica do coração em portadores de apnéia; entretanto, a análise espectral da VFC talvez não seja o método mais apropriado para identificá-la, devido à influência dos eventos respiratórios presente nesses pacientes.

As alterações autonômicas cardíacas nos pacientes com apnéia do sono não podem ser explicadas por anormalidades únicas, sendo provavelmente resultado de múltiplos componentes, incluindo fatores respiratórios, disfunção cardíaca mecânica, alterações estruturais e funcionais do nó sinoatrial, mudanças neurohumorais associadas com a atividade física e alterações nos mecanorreceptores, entre outros.

5.4 Arritmias cardíacas

Alguns estudos descrevem relação entre a apnéia do sono e arritmias cardíacas ^{101,47}, mas não há consenso nos trabalhos publicados até o momento. Os achados discordantes na literatura médica dificultam o estabelecimento de uma relação direta entre a apnéia do sono e a prevalência das taqui-arritmias e das bradi-arritmias. Sabe-se que o uso do CPAP em pacientes com apnéia do sono pode diminuir a incidência de arritmias cardíacas, assim como a estimulação cardíaca artificial pode diminuir a gravidade dos distúrbios respiratórios ^{102,103}.

Alguns estudos clínicos têm relacionado os distúrbios respiratórios do sono à fibrilação atrial (FA) ¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. O possível mecanismo envolvido com o desenvolvimento e recorrência de FA nestes pacientes seriam a hipoxemia intermitente, ativação simpática e alterações abruptas na pressão arterial.

Kanagala *et al.* ¹⁰⁵ estudaram prospectivamente pacientes admitidos para tratamento com cardioversão elétrica de FA ou flutter atrial. Esses autores observaram recorrência de 82% nos portadores de apnéia do sono sem tratamento ou com tratamento inadequado e de 42% nos pacientes tratados; além disso, no grupo de pacientes não-

tratados, a recorrência foi ainda maior entre os que apresentavam maior queda na saturação de oxigênio durante o evento de apnéia ¹⁰⁵.

O aumento da prevalência de FA em pacientes com apnéia do sono parece estar associado à insuficiência cardíaca congestiva ou revascularização miocárdica recente ^{104,105}. No presente estudo, todos os pacientes selecionados encontravam-se em ritmo sinusal e não foi registrada FA durante todo o período da monitorização pelo Holter. Foi critério de inclusão a estabilidade clínica no momento da seleção; assim, nenhum paciente que participou do estudo encontrava-se em insuficiência cardíaca ou tinha história de revascularização miocárdica recente.

Vários tipos de arritmias têm sido descritas como associadas à apnéia do sono. As alterações de ritmo cardíaco mais observadas em pacientes com apnéia do sono são as oscilações cíclicas da frequência cardíaca, reduzindo e aumentando o ritmo cardíaco, observadas em mais de 75% dos pacientes com apnéia ⁹⁹. Extra-sístole ventricular foi referida como um achado comum, encontrada em 57% a 74% dos pacientes com apnéia do sono ¹⁰¹. A detecção de bradi-arritmias e taqui-arritmias graves em alguns pacientes com apnéia do sono sugere que arritmias cardíacas secundárias à hipoxemia poderiam estar

envolvidas ou seriam responsáveis pela morte súbita durante o sono nesses doentes ¹⁰⁸.

Cutler *et al.* ¹⁰⁹ referem que pacientes portadores de apnéia do sono apresentam maior número de arritmias ventriculares, predominantemente durante o sono, quando comparados à pacientes com sono normal. Esses autores encontraram taquicardia ventricular mais comumente em pacientes com apnéia do sono (0-15%) do que na população geral (0-4%).

Provavelmente, a intensidade da queda na saturação de oxigênio (gravidade da hipóxia) durante os episódios de apnéia é um importante fator desencadeador de arritmias cardíacas. Shepard *et al.* ⁴⁶ estudaram 31 pacientes com apnéia do sono submetidos à polissonografia e monitorização pelo sistema Holter, e encontraram aumento significativo de complexos ventriculares prematuros em 16 pacientes com Sat.O₂ abaixo de 60% (p=0,01); os demais apresentaram risco relativamente baixo.

Em estudo prospectivo com 147 pacientes submetidos à polissonografia com registro eletrocardiográfico pelo sistema Holter simultâneo, não foi encontrado aumento de arritmias ventriculares ¹¹⁰. Entretanto, quando se analisa a relação entre as extra-sístoles ventriculares e a dessaturação da oxihemoglobina, observa-se que

ocorre aumento acentuado na sua freqüência quando a Sat.O₂ se encontra abaixo de 60% ⁴⁶. A relação entre eventos apneicos e arritmias ventriculares parece existir apenas nos pacientes que apresentam importante dessaturação durante a noite ⁴⁶.

No atual estudo, não houve diferença significativa na presença de extra-sístoles ventriculares entre os grupos e apenas três (23,07%) pacientes do grupo Ap-Grave apresentaram Sat.O₂ abaixo de 60%.

As bradi-arritmias têm sido descritas como associadas à apnéia do sono, relatando-se a ocorrência de pausa sinusal e bloqueio AV de segundo grau ¹¹¹. Koehler *et al.* ¹¹² analisaram os possíveis fatores envolvidos nos bloqueios cardíacos em pacientes com apnéia do sono e observaram que a maioria dos casos de bloqueios ocorrem durante a fase do sono REM e durante os períodos com queda na saturação de oxigênio em pelo menos 4%. Esse autores registraram 651 bradi-arritmias noturnas (178 bradicardia sinusal, 432 BAV tipo Mobitz II e 41 episódios de BAVT) e referiram que durante o dia nenhum tipo de bloqueio foi detectado pelo sistema Holter .

No atual estudo, não houve diferença significativa na análise comparativa das arritmias dos três grupos. Na análise de cada grupo separadamente, comparando-se o período do sono com a vigília, a presença de mais de dez extra-sístoles ventriculares ou

supraventriculares por minuto foi semelhante; o mesmo se verificou na comparação entre os grupos. Em todos os grupos houve diminuição das arritmias durante o sono em relação à vigília, mas sem significado estatístico.

A presença de bloqueios constituiu critério de exclusão na presente casuística; entretanto, foi observado o seu possível surgimento em decorrência dos eventos apneicos. Não foram registradas pausas menores que dois segundos ou qualquer tipo de bloqueios durante a monitorização com o sistema Holter.

Em estudo semelhante, Guilleminault *et al.*⁴⁷ estudaram 400 pacientes portadores de síndrome da apnéia do sono submetidos a monitorização ambulatorial eletrocardiográfica pelo sistema Holter por 24h e polissonografia concomitante; não foram registradas arritmias ou distúrbios de condução, exceto extra-sístoles ventriculares prematuras. Os autores chamaram a atenção para o fato de, apesar de haver na literatura dados sugestivos de arritmias cardíacas relacionadas à apnéia, ainda faltam dados quanto ao risco cardíaco que estas arritmias representam e, principalmente, faltam aqueles referentes à mortalidade relacionada às arritmias cardíacas.

Considerações finais

A fisiopatologia da apnéia do sono é complexa e ainda não compreendida completamente. Os episódios de apnéia exercem importante efeito hemodinâmico e diversos mecanismos regulatórios da homeostase cardiovascular parecem ser influenciados na presença desta alteração.

As respostas hemodinâmicas à apnéia do sono são mediadas por uma série de eventos fisiológicos, sugerindo ser esta uma doença sistêmica e não uma anormalidade local ^{113,114}. O episódio de apnéia é acompanhado de pressão negativa no espaço pleural, devida à inspiração forçada contra a via aérea ocluída. Resulta em hipoxemia e hipercapnia, com vasoconstrição pulmonar e conseqüente hipertensão pulmonar transitória. Também se observa estimulação do sistema nervoso simpático, com vasoconstrição sistêmica e hipertensão arterial noturna, mesmo em indivíduos com pressão arterial normal durante a vigília ¹¹⁵.

Outras evidências da apnéia do sono como uma doença sistêmica são suas correlações com a inflamação e a lesão endotelial ⁶⁷, resultando em alterações da função endotelial ³⁵, agregação plaquetária aumentada ¹³ e o envolvimento do sistema nervoso autônomo, com aumento da atividade simpática periférica ⁴⁵. Além

disso, os repetidos episódios de hipoxemia ocasionam alterações de perfusão com formação de radicais livres (estresse oxidativo) ⁶⁸

Alguns autores descreveram aumento das citocinas inflamatórias e resistência à insulina nos portadores de apnéia do sono. As citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral - α (TNF- α) e a interleucina 6, estão envolvidas na regulação fisiológica do sono ¹¹⁶ e encontram-se anormalmente elevadas em pacientes com apnéia, quando comparados com indivíduos normais e com pacientes obesos sem apnéia ^{117,118}. A correlação entre a apnéia do sono e a resistência à insulina parece ser independente da obesidade ¹¹⁹.

A maior mortalidade nos pacientes com apnéia do sono existe, mas deve-se provavelmente à etiologia multifatorial, bem como à sua associação com outras enfermidades. Reimão *et al.* ¹²⁰ descreveram que a ocorrência de óbito em pacientes com apnéia do sono está associada a vários fatores coadjuvantes, como obesidade, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiopulmonares, acidente vascular encefálico, entre outros. Em estudo de Rossner *et al.* ¹²¹, com pacientes com apnéia moderada ou grave associada à obesidade, houve maior risco de óbito a médio prazo na presença dessa associação; no seguimento de quatro anos, a taxa de morte súbita

deste grupo foi de 15% , enquanto que a mortalidade esperada é de 0,2%.

Em nosso estudo, não foi observada relação entre os episódios de apnéia do sono e isquemia miocárdica, variabilidade da frequência cardíaca e arritmias cardíacas nos portadores de doença arterial coronária. Possivelmente, a hipóxia possa exercer efeitos cardiovasculares adversos por outros mecanismos como alterações do sistema nervoso central, alterações endócrinas e alterações hemodinâmicas.

Entretanto, o fato de não termos encontrado uma relação direta entre isquemia miocárdica e episódios de apnéia do sono, não significa necessariamente que danos miocárdicos repetitivos decorrentes da hipóxia não existam e não tenham influência na morbi-mortalidade cardiovascular nesses pacientes. A prevalência de apnéia grave na população, como já foi descrito, oscila de acordo com a região e população estudada, além de diferir de acordo com o método diagnóstico utilizado, o que pode explicar os controversos resultados encontrados na literatura.

Conclusões

6. Conclusões

Em pacientes com doença arterial coronária estável:

1. A apnéia do sono não teve relação direta com isquemia miocárdica, variabilidade de frequência cardíaca e arritmias, tanto no período da vigília como no sono.
2. A apnéia do sono não alterou o ritmo circadiano da isquemia miocárdica.
3. A apnéia do sono grave (IAH>30) não se associou a aumento da isquemia miocárdica nos períodos da vigília e do sono.
4. Não houve diferenças quanto ao comportamento da variabilidade da frequência cardíaca e a ocorrência de arritmias nos doentes com apnéia grave (IAH>30) em relação aos com apnéia leve ou moderada e aos sem apnéia.

Assim, permanecem ainda não esclarecidos os mecanismos que poderiam explicar a possível influência da apnéia do sono no prognóstico dos pacientes com doença arterial coronária.

Anexos

Anexo1. Termo de consentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS IDA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO
- BAIRRO: CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO
- BAIRRO: CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA
- “Relação entre isquemia silenciosa, apnéia do sono e variabilidade da frequência cardíaca, em portadores de doença arterial coronária crônica”
2. PESQUISADOR: Cristiana Marques de Araújo
- CARGO/FUNÇÃO: pesquisadora INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº : 85.276
- UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade Clínica de Aterosclerose.
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
- RISCO BAIXO RISCO MAIOR
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

O objetivo da pesquisa é avaliar se existe relação entre alteração da respiração durante o sono e piora do “problema” do coração, ou seja, risco de apresentar infarte ou algum tipo de alteração da batida do coração. Para isso, você será submetido ao “estudo do sono” associado ao estudo de “holter”.

Há necessidade da retirada de determinadas medicações para o coração (que serão especificadas pelo médico responsável), por 3 a 7 dias antes de iniciar o estudo, exceto o “isordil” embaixo da língua caso ocorra dor no peito. Todas as medicações podem ser reiniciadas a qualquer momento caso seja necessário.

O exame de “holter” que será realizado consiste em uma gravação do eletrocardiograma (ECG) durante 48 horas. Serão instalados os fios necessários para esta gravação e você ficará com um gravador neste período registrando as alterações do ECG.

O “estudo do sono” será realizado dentro do período da gravação do “holter”. Para isso, você dormirá uma noite no hospital, tornando possível o registro de alterações que possam ocorrer durante o sono.

A confirmação de que existe relação entre “problema” do coração e alteração da respiração durante o sono vai ajudar no tratamento futuro de pacientes com estas doenças.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

Durante todo o período do estudo, você terá acesso rápido ao médico responsável, seja para qualquer intercorrência ou mesmo para mais informações sobre o procedimento.

Você terá liberdade de, a qualquer momento, retirar seu consentimento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. Ressaltando que todos os dados obtidos serão de uso exclusivo deste estudo com sigilo e privacidade para a sua identidade.

Por fim, há disponibilidade de assistência no HCFMUSP, além de viabilidade de indenização, por eventuais danos à sua saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Unidade Clínica de Aterosclerose. FONE: 3069-5352

Dra. Cristiana Marques de Araújo. FONE: 9828-7862

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, cons

Anexo 2. Escala de Berlin

São Paulo,de.....de 20.....

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Sexo: M() F() Idade: Escolaridade: Raça: B() N() A() P()
Estado civil: Profissão: Telefone:
Endereço:
Tabagismo: ()Não ()Sim ()Ex _____
Queixa Principal:

Uso crônico de medicações: (Não ()Sim, quais/dose:

Anexo 3. Classificação dos pacientes de acordo com a gravidade da apnéia

GRUPO CONTROLE			
N ^o	Iniciais	IAH (/h)	Apnéia
1	JJS	1,0	normal
2	AFC	1,3	normal
3	SMCG	1,6	normal
4	ONO	1,7	normal
5	ARA	2,3	normal
6	JFS	2,6	normal
7	MCM	2,6	normal
8	DLC	2,9	normal
9	MVB	2,9	normal
10	MDRA	3,3	normal
11	DGF	8,1	leve
12	EAS	8,6	leve
13	JFSN	9,5	leve
14	LFF	10,5	leve
15	MCS	10,6	leve
16	IMG	11,1	leve
17	JCAM	12,9	leve
18	HMS	12,9	leve
19	BA	13,6	leve
20	ESP	13,6	leve
21	LA	13,8	leve
22	SFR	14,3	leve
23	VL	15,5	leve

GRUPO APNÉIA			
N ^o	Iniciais	IAH (/h)	Apnéia
24	EVS	16,2	moderada
25	HJS	16,4	moderada
26	MN	16,9	moderada
27	ELM	17,7	moderada
28	IGP	17,8	moderada
29	NSP	18,6	moderada
30	ILO	18,6	moderada
31	EPP	19,4	moderada
32	JPD	20,7	moderada
33	MGS	20,9	moderada
34	VM	24,1	moderada
35	JLJ	24,1	moderada
36	JSP	24,8	moderada
37	JAM	25,5	moderada
38	JM	28,5	moderada
39	ADF	29,9	moderada
40	JSA	30,5	moderada

SUBGRUPO AP-GRAVE			
N ^o	Iniciais	IAH (/h)	Apnéia
41	SP	33,2	grave
42	ACM	34,7	grave
43	IS	39,8	grave
44	CS	42,7	grave
45	MSS	43,7	grave
46	ISL	44,4	grave
47	LAG	47,6	grave
48	MALS	49,4	grave
49	ERS	59	grave
50	SLC	71	grave
51	JMF	80,9	grave
52	ZM	94,6	grave
53	APP	120,5	grave

Anexo 4.1 Características clínicas básicas - grupo Controle

Características clínicas - GRUPO CONTROLE												
N ^o	Iniciais	Sintomas	Idade	Sexo	IMC	PAS	PAD	HAS	DM	DLP	Fumo	Ronco
1	JJS	não	52	M	30,38	160	90	sim	não	sim	sim	sim
2	AFC	sim	40	M	26,89	120	70	sim	não	não	ex	sim
3	SMCG	sim	60	F	22,43	110	70	sim	não	não	não	não sabe
4	ONO	não	70	M	23,23	170	90	sim	não	não	não	sim
5	ARA	não	52	M	31,21	160	80	sim	não	sim	não	sim
6	JFS	não	31	M	27,00	120	80	não	não	não	não	sim
7	MCM	sim	66	F	22,64	160	80	sim	não	sim	sim	sim
8	DLC	sim	48	F	26,50	140	80	não	não	não	não	sim
9	MVB	não	63	F	23,44	140	80	sim	sim	sim	não	sim
10	MDRA	sim	59	F	35,16	140	80	sim	não	sim	não	sim
11	DGF	não	59	M	33,86	130	80	não	não	não	sim	sim
12	EAS	não	58	M	28,63	120	80	sim	não	sim	não	não
13	JFSN	não	74	M	27,30	130	90	sim	não	sim	não	sim
14	LFF	sim	60	F	34,99	110	70	sim	não	não	ex	sim
15	MCS	sim	45	F	25,10	120	60	não	não	não	sim	sim
16	IMG	sim	59	F	28,08	130	80	sim	sim	sim	ex	sim
17	JCAM	sim	52	M	33,41	150	70	sim	não	não	ex	sim
18	HMS	sim	55	M	24,83	150	110	sim	não	não	ex	sim
19	BA	sim	66	M	23,84	140	70	não	não	não	sim	não
20	ESP	não	68	M	26,77	130	70	não	não	não	não	sim
21	LA	não	74	M	27,73	140	90	não	sim	não	não	não
22	SFR	não	65	M	27,13	120	90	não	não	não	ex	não sabe
23	VL	sim	50	M	32,16	140	110	sim	não	sim	ex	sim

Anexo 4.2 Características clínicas básicas - grupo Apnéia

Características clínicas - GRUPO APNÉIA												
N °	Iniciais	Sintomas	Idade	Sexo	IMC	PAS	PAD	HAS	DM	DLP	Fumo	Ronco
24	EVS	sim	66	M	29,38	150	90	sim	sim	sim	não	sim
25	HJS	sim	73	M	26,51	150	80	sim	sim	não	não	não
26	MN	não	64	M	33,3	120	80	sim	sim	sim	ex	sim
27	ELM	sim	37	M	30,44	120	80	não	não	não	não	sim
28	IGP	sim	65	M	20,7	130	80	não	não	não	ex	não sabe
29	NSP	não	63	M	26,57	170	110	sim	não	não	não	não
30	ILO	sim	61	M	24,03	130	60	não	não	não	não	
31	EPP	não	57	M	22,34	110	80	não	não	sim	sim	não
32	JPD	não	59	M	28,18	140	90	sim	não	não	não	sim
33	MGS	não	54	F	30,36	150	90	sim	sim	sim	ex	sim
34	VM	sim	54	M	30,07	130	90	sim	não	não	não	sim
35	JLJ	sim	50	M	25,23	120	90	sim	sim	sim	não	não sabe
36	JSP	sim	53	M	31,36	170	110	sim	não	não	ex	sim
37	JAM	não	59	M	33,13	140	100	sim	sim	não	não	sim
38	JM	não	74	M	23,17	140	80	sim	não	sim	não	sim
39	ADF	não	66	M	28,60	170	110	sim	sim	não	não	não sabe
40	JSA	não	78	M	27,77	120	70	sim	sim	sim	não	sim
SUBGRUPO AP-GRAVE												
41	SP	não	57	F	27,24	150	80	sim	sim	não	ex	sim
42	ACM	não	42	M	37,93	150	100	sim	não	sim	ex	sim
43	IS	sim	59	M	29,94	150	90	sim	não	sim	sim	sim
44	CS	sim	55	M	39,3	150	90	sim	sim	não	não	sim
45	MSS	sim	63	M	38,18	210	110	sim	não	sim	não	sim
46	ISL	não	58	M	23,33	130	80	não	não	não	não	sim
47	LAG	sim	54	M	23,53	180	110	sim	não	não	ex	sim
48	MALS	sim	52	F	35,17	160	100	sim	não	não	não	sim
49	ERS	não	64	M	28,06	150	90	sim	não	sim	sim	sim
50	SLC	não	44	M	28,41	150	90	sim	não	sim	ex	sim
51	JMF	sim	72	F	24,64	140	90	sim	sim	não	ex	sim
52	ZM	sim	57	F	63,18	200	150	sim	não	não	ex	sim
53	APP	não	80	M	26,99	140	70	sim	não	não	não	sim

Anexo 5.1 Características Angiográficas - grupo Controle

Características angiográficas - GRUPO CONTROLE						
N °	Iniciais	Apnéia	RM	CATE	DAC	FE (%)
1	JJS	normal	não	não	-	-
2	AFC	normal	não	não	-	-
3	SMCG	normal	não	sim	UNI	89,6
4	ONO	normal	não	não	-	-
5	ARA	normal	não	sim	BI	s/VE
6	JFS	normal	não	sim	BI	s/VE
7	MCM	normal	não	sim	TRI	94,7
8	DLC	normal	não	não	-	-
9	MVB	normal	não	sim	BI	s/VE
10	MDRA	normal	não	sim	BI	91,2
11	DGF	leve	não	não	-	-
12	EAS	leve	sim	sim	TRI	83,5
13	JFSN	leve	não	sim	TRI	76,2
14	LFF	leve	não	não	-	-
15	MCS	leve	não	sim	UNI	91,1
16	IMG	leve	não	sim	BI	82,5
17	JCAM	leve	não	sim	BI	85,9
18	HMS	leve	não	sim	TRI	67,4
19	BA	leve	não	sim	BI	86,7
20	ESP	leve	não	sim	TRI	74,9
21	LA	leve	não	sim	UNI	91,1
22	SFR	leve	sim	sim	TRI	78,4
23	VL	leve	não	sim	UNI	83,4

Anexo 5.2 Características Angiográficas - grupo Apnéia

Características angiográficas - GRUPO APNÉIA						
N °	Iniciais	Apnéia	RM	CATE	DAC	FE (%)
24	EVS	moderada	não	sim	TRI	82,7
25	HJS	moderada	não	não	-	-
26	MN	moderada	não	ATC	ATC	ATC
27	ELM	moderada	não	não	-	-
28	IGP	moderada	não	sim	BI	90,3
29	NSP	moderada	não	sim	BI	90 ,2
30	ILO	moderada	sim	sim	TRI	66,0
31	EPP	moderada	não	sim	BI	s/ve
32	JPD	moderada	não	sim	UNI	90,4
33	MGS	moderada	não	sim	BI	90,6
34	VM	moderada	sim	sim	BI	s/ve
35	JLJ	moderada	não	sim	UNI	90,3
36	JSP	moderada	não	não	-	-
37	JAM	moderada	não	sim	TRI	92,9
38	JM	moderada	sim	sim	TRI	s/VE
39	ADF	moderada	não	sim	UNI	90,0
40	JSA	moderada	não	sim	UNI	s/VE
SUBGRUPO AP-GRAVE						
41	SP	grave	não	sim	TRI	84,0
42	ACM	grave	não	sim	UNI	93,4
43	IS	grave	não	sim	BI	88,1
44	CS	grave	não	não	-	-
45	MSS	grave	não	sim	TRI	93,8
46	ISL	grave	não	sim	BI	86,3
47	LAG	grave	sim	sim	BI	s/VE
48	MALS	grave	não	não	-	-
49	ERS	grave	não	sim	TRI	78,7
50	SLC	grave	não	sim	TRI	61,7
51	JMF	grave	não	sim	TRI	76,5
52	ZM	grave	não	sim	BI	94,0
53	APP	grave	sim	sim	TRI	s/VE

Anexo 6.1 Achados da polissonografia - grupo Controle

Polissonografia - GRUPO CONTROLE								
N ^o	Iniciais	Instalação	Desinst.	IAH (/h)	Apnéia	SatO ₂	SatO ₂ sono	
						vigília	máx.	mín.
1	JJS	23:01	6:01	1	normal	95	94,3	87
2	AFC	22:51	5:56	1,3	normal	95,1	95,4	90
3	SMCG	22:53	6:06	1,6	normal	94,5	93,5	86
4	ONO	23:02	6:00	1,7	normal	95,7	95,8	91
5	ARA	22:51	6:12	2,3	normal	95,1	95,1	85
6	JFS	22:43	6:01	2,6	normal	93,6	93,2	89
7	MCM	22:22	6:10	2,6	normal	92,6	91,4	85
8	DLC	22:37	6:15	2,9	normal	95,9	94,1	88
9	MVB	23:17	6:12	2,9	normal	95,7	95,9	88
10	MDRA	23:11	6:02	3,3	normal	95,2	94,8	85
11	DGF	22:15	5:53	8,1	leve	92,6	92,8	87
12	EAS	22:26	6:01	8,6	leve	95,2	93,2	80
13	JFSN	23:42	6:02	9,5	leve	95,9	95,6	82
14	LFF	23:09	5:42	10,5	leve	90,1	88,5	81
15	MCS	0:27	6:30	10,6	leve	95,4	94,2	87
16	IMG	23:28	6:00	11,1	leve	90,7	89,3	83
17	JCAM	0:00	6:03	12,9	leve	92,8	93,3	87
18	HMS	0:04	6:22	12,9	leve	94,6	93,3	87
19	BA	22:21	6:00	13,6	leve	93,1	91,3	84
20	ESP	22:00	5:57	13,6	leve	93,6	93,3	88
21	LA	22:23	6:00	13,8	leve	95,3	94,1	84
22	SFR	22:04	6:00	14,3	leve	91,3	90,4	86
23	VL	22:19	5:53	15,5	leve	93,9	93,1	80

Anexo 6.2 Achados da polissonografia - grupo Apnéia

Polissonografia - GRUPO APNÉIA								
N °	Iniciais	Instalação	Desinst.	IAH (/h)	Apnéia	SatO ₂	SatO ₂ sono	
						vigília	máx.	mín.
24	EVS	22:00	05:51	16,2	moderada	94,5	94,7	85
25	HJS	22:33	06:08	16,4	moderada	92,1	91,2	77
26	MN	23:09	06:00	16,9	moderada	93,3	92,9	83
27	ELM	22:35	05:30	17,7	moderada	91,5	91,1	79
28	IGP	21:37	06:03	17,8	moderada	94,1	93,7	80
29	NSP	21:45	06:00	18,6	moderada	92,3	92,4	68
30	ILO	22:39	6:00	18,6	moderada	94,8	94,5	86
31	EPP	21:49	06:00	19,4	moderada	93,4	92,8	76
32	JPD	21:53	06:01	20,7	moderada	95,1	94,6	52
33	MGS	22:09	6:00	20,9	moderada	94	92,1	73
34	VM	21:58	06:04	24,1	moderada	92,7	91,5	85
35	JLJ	23:10	06:00	24,1	moderada	94,1	93,8	83
36	JSP	22:08	06:00	24,8	moderada	93,6	90,1	50
37	JAM	23:15	06:06	25,5	moderada	89,6	89,1	79
38	JM	22:35	5:55	28,5	moderada	94,8	94,7	82
39	ADF	22:33	6:00	29,9	moderada	94,6	93,9	71
40	JSA	22:51	06:01	30,5	moderada	95,2	94,7	85
SUBGRUPO AP-GRAVE								
41	SP	23:12	06:03	33,2	grave	91,3	90,1	83
42	ACM	22:58	5:52	34,7	grave	94,9	93,7	81
43	IS	23:12	06:04	39,8	grave	92,7	92	79
44	CS	22:00	06:01	42,7	grave	90,7	89,3	70
45	MSS	22:54	06:00	43,7	grave	93,8	93,2	82
46	ISL	22:32	06:02	44,4	grave	94,9	93,6	68
47	LAG	22:01	06:00	47,6	grave	95,3	94,3	81
48	MALS	23:16	6:03	49,4	grave	94,3	92,3	76
49	ERS	22:23	06:00	59	grave	95,3	94,3	86
50	SLC	22:17	06:02	71	grave	92,2	91,1	79
51	JMF	21:56	05:41	80,9	grave	90,9	88,1	67
52	ZM	22:07	06:00	94,6	grave	89,3	84	60
53	APP	22:06	06:00	120,5	grave	94,5	94,3	80

Anexo 7.1 Episódios isquêmicos - grupo Controle

Isquemia - GRUPO CONTROLE						
N ^o	Iniciais	Apnéia	VIGÍLIA		SONO	
			número	duração/min	número	duração/min
1	JJS	normal	15	72,5	0	0
2	AFC	normal	5	31,25	0	0
3	SMCG	normal	1	21,25	0	0
4	ONO	normal	0	0	0	0
5	ARA	normal	6	18,75	0	0
6	JFS	normal	0	0	0	0
7	MCM	normal	40	173,25	36	685,25
8	DLC	normal	5	24,75	0	0
9	MVB	normal	0	0	0	0
10	MDRA	normal	15	80	0	0
11	DGF	leve	0	0	0	0
12	EAS	leve	1	2,75	0	0
13	JFSN	leve	7	29	2	3
14	LFF	leve	54	263,75	10	49,75
15	MCS	leve	79	275,25	8	30,25
16	IMG	leve	0	0	0	0
17	JCAM	leve	24	63,25	1	1
18	HMS	leve	2	6	0	0
19	BA	leve	4	7,25	0	0
20	ESP	leve	4	8,75	2	2,75
21	LA	leve	29	101,5	7	23,75
22	SFR	leve	38	300,46	21	145,50
23	VL	leve	12	44,5	0	0

Anexo 7.2 Episódios isquêmicos - grupo Apnéia

Isquemia - GRUPO APNÉIA

24	EVS	moderada	5	21,5		
25	HJS	moderada	1	2	0	0
26	MN	moderada	0	0	0	0
27	ELM	moderada	0	0	0	0
28	IGP	moderada	9	31	1	1,5
29	NSP	moderada	2	2,75	0	0
30	ILO	moderada	14	43,25	1	12,25
31	EPP	moderada	55	246,65	9	76,5
32	JPD	moderada	13	66,15	0	0
33	MGS	moderada	0	0	0	0
34	VM	moderada	18	51	0	0
35	JLJ	moderada	6	9	1	1,25
36	JSP	moderada	4	9,75	0	0
37	JAM	moderada	1	6,25	2	9,75
38	JM	moderada	74	493,08	8	25
39	ADF	moderada	8	16	2	6,5
40	JSA	moderada	59	265,67	20	70,25
SUBGRUPO AP-GRAVE						
41	SP	grave	0	0	0	0
42	ACM	grave	2	4,25	0	0
43	IS	grave	0	0	0	0
44	CS	grave	18	19	0	0
45	MSS	grave	1	1	0	0
46	ISL	grave	0	0	0	0
47	LAG	grave	12	46	9	16
48	MALS	grave	0	0	0	0
49	ERS	grave	3	5,5	2	23
50	SLC	grave	2	3,75	0	0
51	JMF	grave	4	24,5	0	0
52	ZM	grave	0	0	0	0
53	APP	grave	0	0	0	0

Anexo 8.1 Medidas da VFC do período pré-polissono - grupo Controle

VFC pré-polissono - GRUPO CONTROLE							
	N °	SDNN	rMSSD	pNN50	LF	HF	LF/HF
1	JJS	69	23	2	797,7	73,1	10
2	AFC	61	30	6	627,1	234,8	2
3	SMCG	105	80	43	2386,5	1289,7	1
4	ONO	62	21	2	982,6	85,2	11
5	ARA	97	32	10	661	182	3
6	JFS	108	54	35	1132,4	737,8	1
7	MCM	50	32	10	283,1	183,7	1
8	DLC	54	31	9	775,3	140,8	5
9	MVB	75	22	2	581,4	93,6	6
10	MDRA	39	19	1	323,4	64,5	5
11	DGF	74	41	19	1275,7	418,3	3
12	EAS	61	18	1	1611,3	35,3	45
13	JFSN	85		3	478,9	85,9	5
14	LFF	47	18	1	470,1	84	5
15	MCS	73	38	18	1353,3	550,6	2
16	IMG	66	33	11	603	243,9	2
17	JCAM	43	12	0	345,1	36	9
18	HMS	43	21	2	644,4	130,5	4
19	BA	70	26	5	1348,7	229,5	5
20	ESP	74	40	20	648,5	617,9	1
21	LA	38	21	1	230,6	81,6	2
22	SFR	64	20	1	476,2	77	6
23	VL	23	12	0	161,3	15,3	10

Anexo 8.2 Medidas da VFC do período pré-polissono - grupo Apnéia

VFC pré-polissono - GRUPO APNÉIA							
		SDNN	rMSSD	pNN50	LF	HF	LF/HF
24	EVS	65	28	7	962,4	175,1	5

25	HJS	58	16	0	248,3	58,6	4
26	MN	108	40	22	578,9	269,1	2
27	ELM	119	74	48	3389,5	817,1	4
28	IGP	39	15	0	282,9	33,3	8
29	NSP	47	13	0	229,6	28,1	8
30	ILO	83	31	8	689,1	207,1	3
31	EPP	54	16	0	306,1	51,4	5
32	JPD	51	19	1	972,5	54,6	17
33	MGS	78	31	9	947,9	342,2	2
34	VM	63	20	1	1021,2	82,4	12
35	JLJ	45	28	6	230,8	76,6	3
36	JSP	43	28	10	241,9	56,3	4
37	JAM	52	17	0	255,1	70,3	3
38	JM	60	21	1	182,3	67	2
39	ADF	116	66	33	2214	873,2	2
40	JSA	40	15	1	129,9	29,8	4
SUBGRUPO AP-GRAVE							
41	SP	48	17	1	190,1	32,4	5
42	ACM	117	93	56	1690,3	1559,9	1
43	IS	62	15	0	175,2	24,6	7
44	CS	56	25	4	635,9	82,7	7
45	MSS	59	49	20	181,2	98,4	1
46	ISL	47	20	2	640,5	50,3	12
47	LAG	44	15	0	259	48,4	5
48	MALS	46	18	0	556,8	98,2	5
49	ERS	39	26	4	161	80	2
50	SLC	37	16	0	354,9	30,1	11
51	JMF	33	18	1	432,4	57,7	7
52	ZM	39	24	3	225,1	83,6	2
53	APP	99	81	41	1451	1145,8	1

Anexo 8.3 Medidas da VFC do período pós-polissono - grupo Controle

VFC pós-polissono - GRUPO CONTROLE							
	N °	SDNN	rMSSD	pNN50	LF	HF	LF/HF
1	JJS	75	23	2	809,4	105,2	7
2	AFC	93	41	20	1141	850,4	1
3	SMCG	67	50	34	510,9	664,2	0
4	ONO	96	28	6	724,3	261,6	2
5	ARA	80	28	7	729,8	191,9	3
6	JFS	143	85	59	1035,4	1873,7	0
7	MCM	36	30	7	135,6	217,7	0
8	DLC	60	32	11	740,4	219,1	3
9	MVB	77	19	1	699,2	69,9	10
10	MDRA	51	16	0	262,7	41,1	6
11	DGF	94	50	28	1293,1	418,1	3
12	EAS	75	19	1	831,6	54,7	15
13	JFSN	88	33	11	603,3	183,4	3
14	LFF	39	17	1	304	75,1	4
15	MCS	109	35	14	559,9	561	0
16	IMG	139	146	55	1885,5	423,3	4
17	JCAM	64	11	0	150,6	14,3	10
18	HMS	74	27	6	624,1	275	2
19	BA	73	23	3	937,3	115,8	8
20	ESP	61	18	0	121,5	50,2	2
21	LA	52	22	2	333	94,5	3
22	SFR	85	28	6	889,5	161	5
23	VL	76	24	3	828,4	264,9	3

Anexo 8.4. Medidas da VFC do período pós-polissono - grupo Apnéia

VFC pós-polissono - GRUPO APNÉIA							
		SDNN	rMSSD	pNN50	LF	HF	LF/HF
24	EVS	57	16	0	152,5	43,1	3
25	HJS	38	19	0	147,7	53,8	2
26	MN	73	43	24	1051,5	270,2	3

27	ELM	139	45	22	2602,8	352,8	7
28	IGP	43	18	0	359,4	72,5	4
29	NSP	74	19	1	647,5	69,7	9
30	ILO	79	36	15	636,3	286,5	2
31	EPP	45	23	3	746,6	174,5	4
32	JPD	60	26	5	1246,1	165,5	7
33	MGS	65	17	0	476,1	84,9	5
34	VM	74	22	4	987	67,5	14
35	JLJ	74	34	13	830,3	304,6	2
36	JSP	80	29	9	304,9	90	3
37	JAM	58	23	3	511,3	157,2	3
38	JM	114	32	10	1289,5	140,2	9
39	ADF	179	57	23	1176,7	366,3	3
40	JSA	50	16	0	146	56,4	2
SUBGRUPO AP-GRAVE							
41	SP	84	30	9	774,8	159,4	4
42	ACM	90	37	15	1550,2	483,8	3
43	IS	31	12	0	81,8	16,3	5
44	CS	85	34	12	922,1	329,2	2
45	MSS	104	41	13	106,1	72,9	1
46	ISL	31	14	0	216,1	22,5	9
47	LAG	97	34	11	1178,4	589,4	1
48	MALS	39	16	0	302,1	94,3	3
49	ERS	42	26	4	193,5	118,4	1
50	SLC	75	41	18	955,8	358,5	2
51	JMF	63	20	1	338,9	46,9	7
52	ZM	70	35	12	1356,5	261,1	5
53	APP	79	31	9	241,5	165	1

Anexo 9.1 Arritmias detectadas durante a vigília - grupo Controle

Arritmias vigília - GRUPO CONTROLE								
	N °	isoladaV	paresV	salvasV	>10eV/h	isoladaSV	paresSV	salvasS
1	JJS	102	0	0	sim	0	0	0
2	AFC	1597	0	0	sim	3	0	0
3	SMCG	0	0	0	n	61	1	2
4	ONO	17	0	0	n	5	0	1
5	ARA	0	0	0	n	0	0	0
6	JFS	2196	5	0	sim	10	0	0
7	MCM	20	1	0	n	1	0	1
8	DLC	2	0	0	n	5	0	0
9	MVB	6	0	0	n	22	0	0
10	MDRA	0	0	0	n	7	1	0
11	DGF	53	0	0	n	93	4	9
12	EAS	24	0	0	n	8	0	0
13	JFSN	27	1	0	n	26	3	0
14	LFF	0	0	0	n	16	0	1
15	MCS	0	0	0	n	1	0	0
16	IMG	103	2	0	sim	282	1	0
17	JCAM	12	0	0	n	1	0	0
18	HMS	552	0	0	sim	0	0	0
19	BA	14	0	1	n	0	0	0
20	ESP	212	1	0	sim	8	1	1
21	LA	0	0	1	n	5	1	1
22	SFR	48	0	0	n	8	1	0
23	VL	18	0	0	n	0	0	0

Anexo 9.2 Arritmias detectadas durante a vigília – grupo Apnéia

Arritmias vigília - GRUPO APNÉIA										
		pausas	isoladaV	paresV	salvasV	>10eV/h	isoladaSV	paresSV	salvasSV	>10SV/h
24	EVS	0	21	0	0	n	19	1	0	n
25	HJS	0	7.719	307	3	sim	14	1	1	n
26	MN	0	55	0	0	sim	49	2	2	n
27	ELM	0	0	0	0	n	1	0	0	n
28	IGP	0	372	1	0	sim	31	1	0	n
29	NSP	0	9	0	0	n	18	2	1	n
30	ILO	0	119	0	0	sim	212	0	1	sim
31	EPP	0	567	0	0	sim	14	0	0	n
32	JPD	0	15	0	0	n	50	0	0	n
33	MGS	0	1	0	0	n	17	2	2	n
34	VM	0	10	0	0	n	5	0	0	n
35	JLJ	0	0	0	0	n	0	0	0	n
36	JSP	0	0	0	0	n	0	0	0	n
37	JAM	0	14	0	0	n	8	0	0	n
38	JM	0	102	1	0	n	98	3	3	n
39	ADF	0	29	3	0	n	42	3	2	n
40	JSA	0	319	0	2	sim	258	5	64	sim
SUBGRUPO AP-GRAVE										
41	SP	0	10	0	0	n	1	0	0	n
42	ACM	0	1	0	0	n	1	0	0	n
43	IS	0	1386	1	0	sim	685	1	0	sim
44	CS	0	0	0	0	n	16	0	0	n
45	MSS	0	68	0	0	sim	6.624	65	3	sim
46	ISL	0	2.429	7	0	sim	8	1	0	n
47	LAG	0	1	0	0	n	14	1	1	n
48	MALS	0	1	0	0	n	6	0	0	n
49	ERS	0	80	1	0	sim	22	0	1	n
50	SLC	0	250	1	0	sim	50	1	1	sim
51	JMF	0	11312	0	0	sim	0	0	0	n
52	ZM	0	0	0	0	n	6	1	0	n
53	APP	0	365	2	0	sim	47	3	0	n

Anexo 9.3 Arritmias detectadas durante o sono - grupo Controle

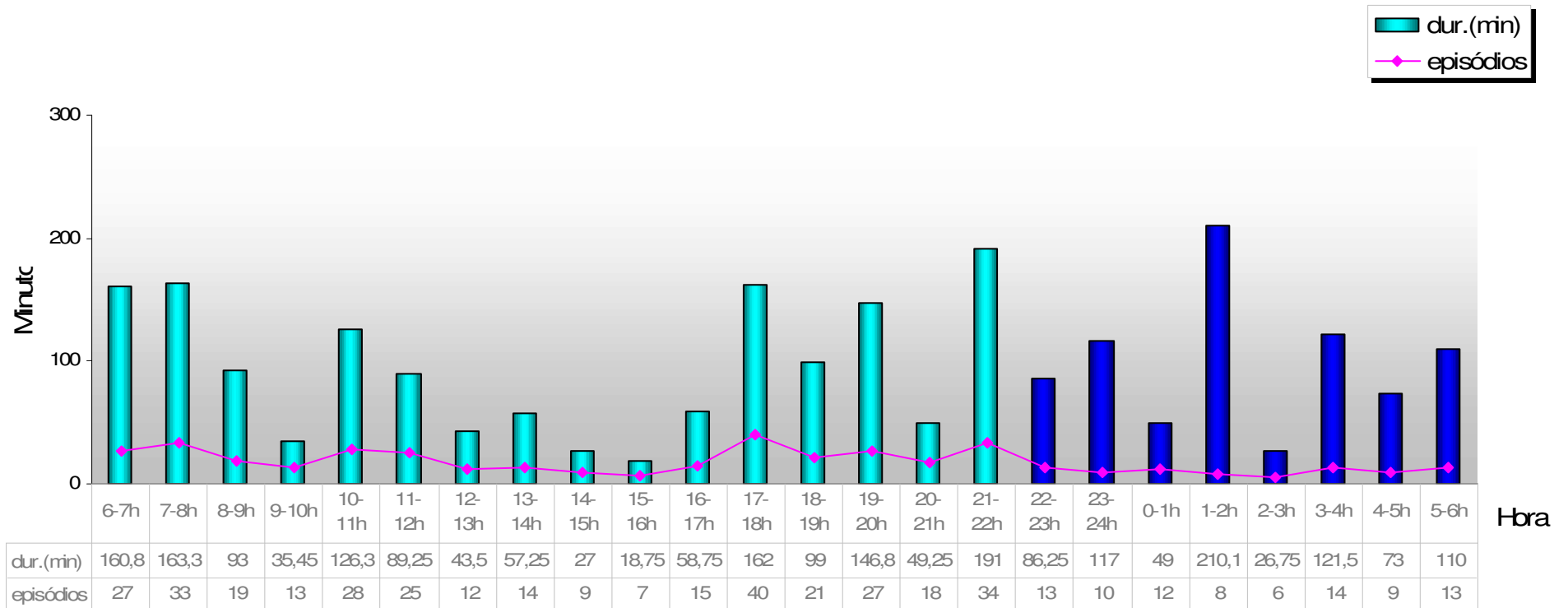
Arritmia sono – GRUPO CONTROLE									
	N °	isoladaV	paresV	salvasV	>10eV/h	isoladaSV	paresSV	salvasSV	>10SV/h
1	JJS	43	0	0	n	0	0	0	n
2	AFC	1189	2	0	sim	0	0	0	n
3	SMCG	0	0	0	n	18	0	1	n
4	ONO	4	0	0	n	5	0	1	n
5	ARA	0	0	0	n	0	0	0	n
6	JFS	11	0	0	n	29	1	0	n
7	MCM	18	0	0	n	0	0	0	n
8	DLC	28	0	0	n	11	1	0	n
9	MVB	0	0	0	n	4	0	0	n
10	MDRA	0	0	0	n	26	0	0	sim
11	DGF	17	0	1	n	50	0	0	sim
12	EAS	1	0	0	n	21	0	0	n
13	JFSN	12	1	0	n	16	1	1	n
14	LFF	0	0	0	n	10	0	1	n
15	MCS	0	0	0	n	1	0	0	n
16	IMG	123	0	0	sim	881	3	1	sim
17	JCAM	5	0	0	n	3	0	0	n
18	HMS	165	0	0	sim	0	0	0	n
19	BA	0	0	0	n	7	0	1	n
20	ESP	88	0	0	sim	4	0	1	n
21	LA	0	0	0	n	3	0	0	n
22	SFR	5	1	0	n	9	0	0	n
23	VL	1	0	0	n	1	0	0	n

Anexo 9.4 Arritmias detectadas durante o sono - grupo Apnéia

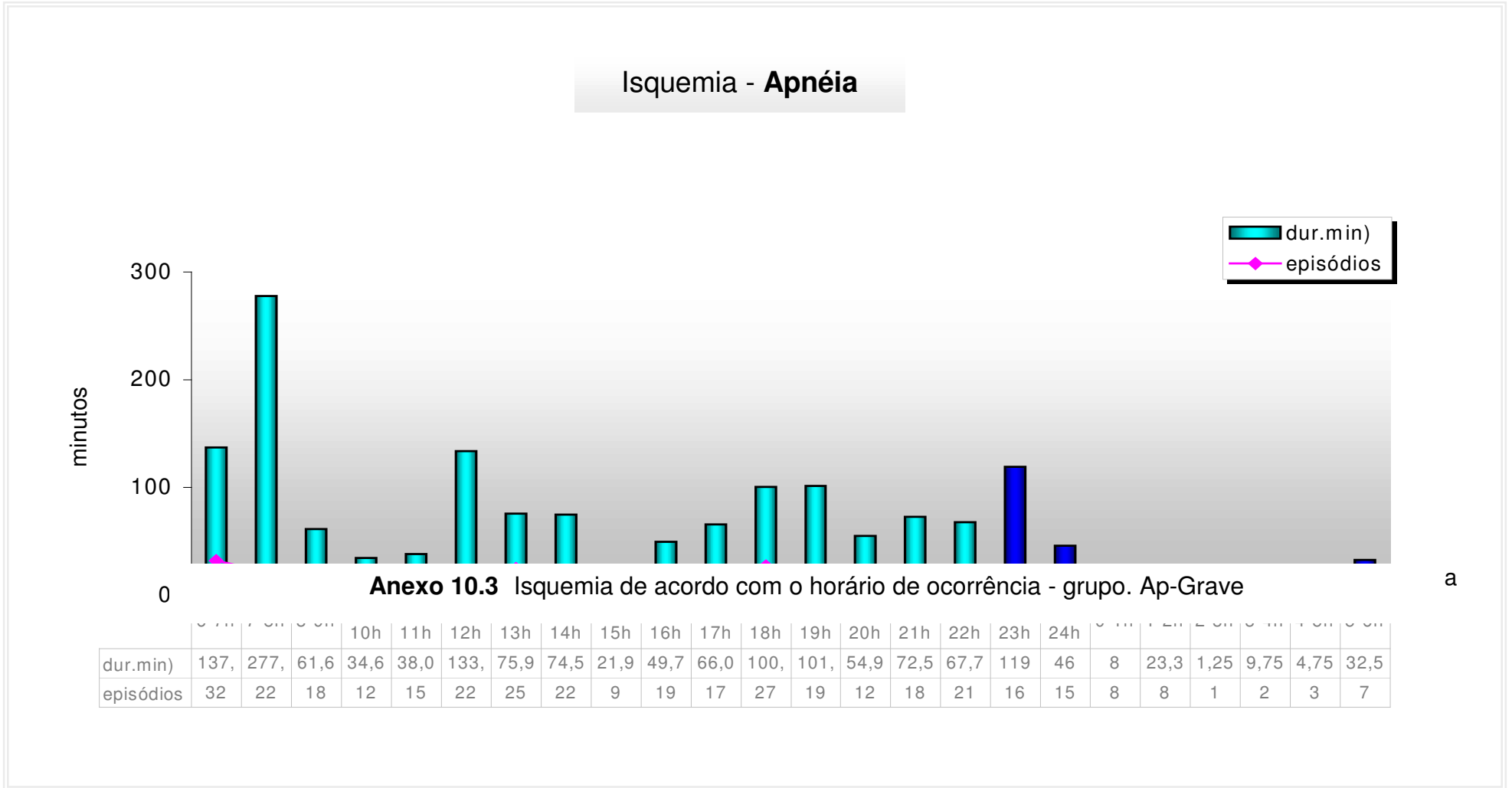
Arritmia sono – GRUPO APNÉIA									
		isoladaV	paresV	salvasV	>10eV/h	isoladaSV	paresSV	salvasSV	>10SV/h
24	EVS	26	0	0	n	7	0	0	n
25	HJS	286	2	0	sim	0	0	0	n
26	MN	36	0	0	n	38	0	0	n
27	ELM	0	0	0	n	0	0	0	n
28	IGP	32	0	0	n	13	0	0	n
29	NSP	9	0	0	n	5	2	0	n
30	ILO	56	0	0	n	145	1	2	sim
31	EPP	633	0	0	sim	3	0	0	n
32	JPD	4	0	0	n	22	1	0	n
33	MGS	0	0	0	n	12	1	0	n
34	VM	2	0	0	n	4	0	1	n
35	JLJ	0	0	0	n	0	0	0	n
36	JSP	0	0	0	n	2	0	0	n
37	JAM	5	0	0	n	4	1	0	n
38	JM	14	0	0	n	59	5	3	n
39	ADF	24	0	0	sim	38	3	2	n
40	JSA	75	0	0	sim	65	1	0	sim
SUBGRUPO AP-GRAVE									
41	SP	0	0	0	n	2	0	0	n
42	ACM	0	0	0	n	1	0	0	n
43	IS	559	0	0	sim	106	0	0	sim
44	CS	2	0	0	n	3	0	0	n
45	MSS	36	0	0	n	6.772	104	22	sim
46	ISL	523	1	0	sim	0	0	0	n
47	LAG	1	0	0	n	7	1	1	n
48	MALS	0	0	0	n	1	0	0	n
49	ERS	12	0	0	n	12	0	0	n
50	SLC	74	0	0	sim	2	0	0	n
51	JMF	2316	1	0	sim	0	0	0	não
52	ZM	0	0	0	n	11	1	0	n
53	APP	409	1	1	sim	211	1	1	n

Anexo 10.1 Isquemia de acordo com o horário de ocorrência - grupo Controle

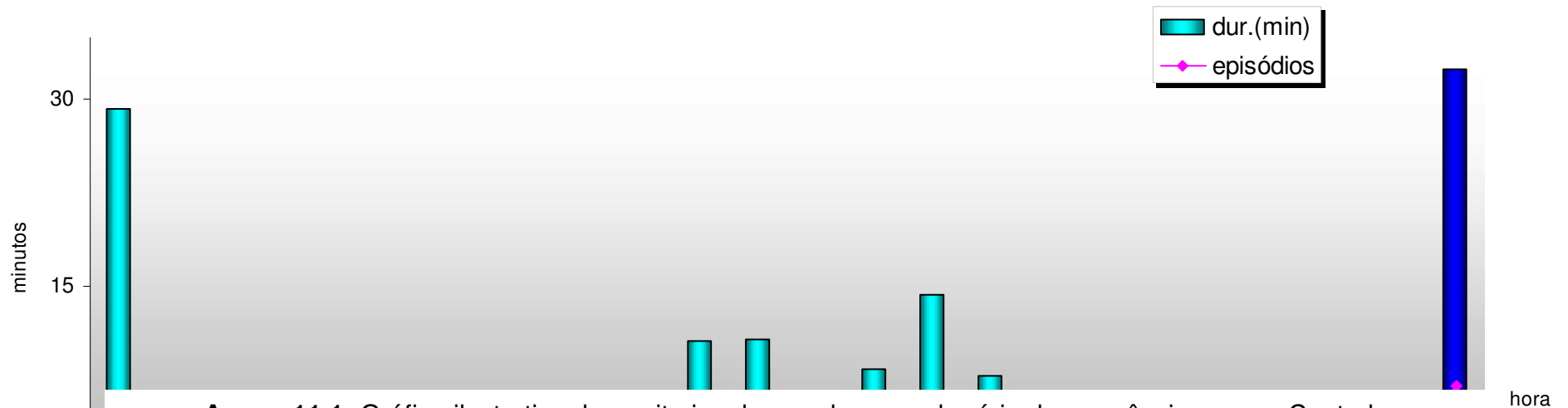
Isquemia - Controle



Anexo 10.2 Isquemia de acordo com o horário de ocorrência - grupo Apnéia



Isquemia - Ap-Grave

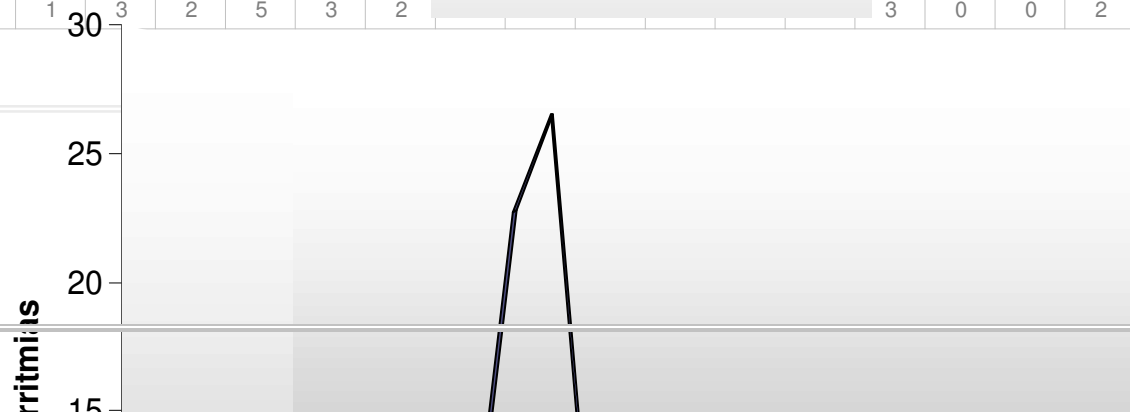


Anexo 11.1 Gráfico ilustrativo das arritmias de acordo com o horário de ocorrência - grupo Controle

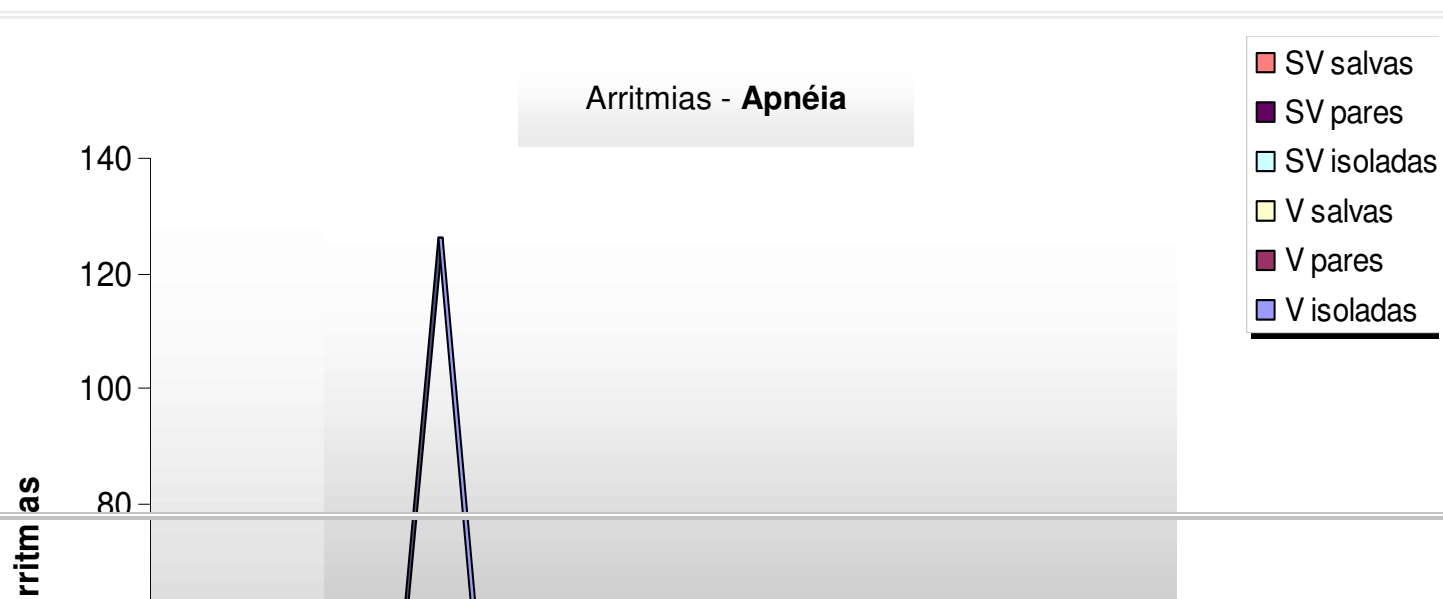
	6-7h	7-8h	8-9h	9-10h	10-11h	11-12h	12-13h	13-14h	14-15h	15-16h	16-17h	17-18h	18-19h	19-20h	20-21h	21-22h	22-23h	23-24h	0-1h	1-2h	2-3h	3-4h	4-5h	5-6h
dur.(min)	29,25	3,25	2,75	1	3,25	2	5	3	2						7,75	0	0	2,25	1,25	1,25	0	1,75	32,5	
episódios	4	1	1	1	3	2	5	3	2						3	0	0	2	1	1	0	1,8	7	

Arritmias - Controle

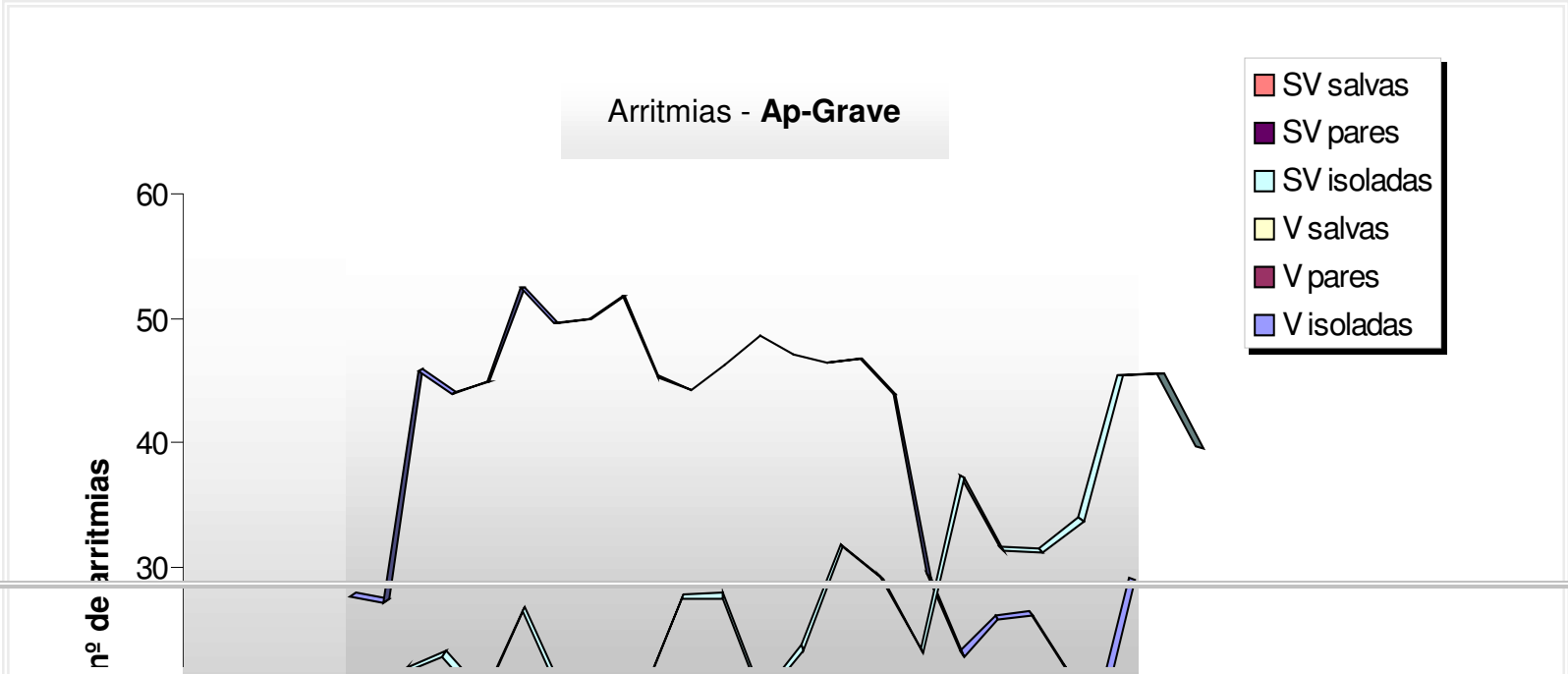
- SV salvas
- SV pares
- SV isoladas
- V salvas
- V pares
- V isoladas

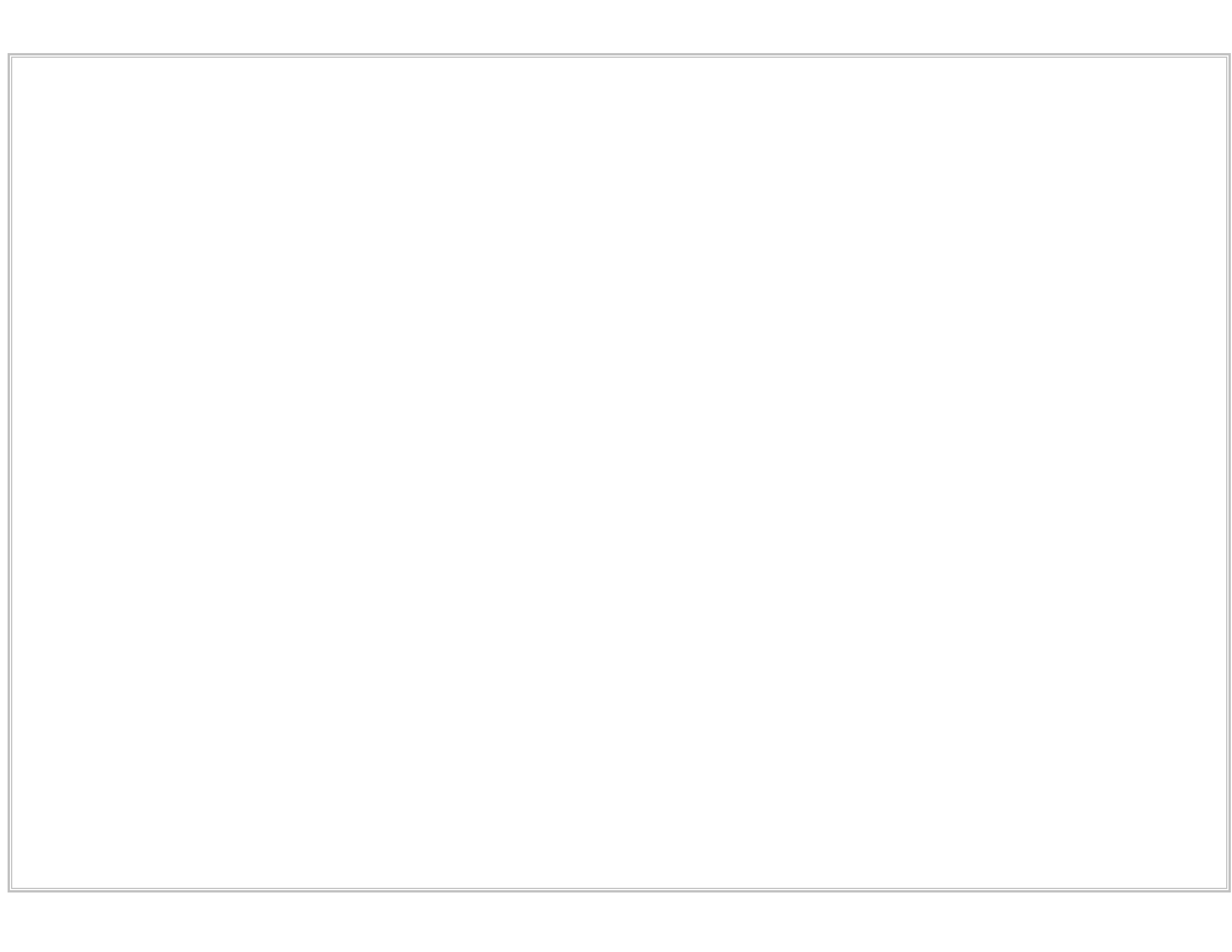


Anexo 11.2 Arritmias de acordo com o horário de ocorrência - grupo Apnéia



Anexo 11.3 Arritmias de acordo com o horário de ocorrência - grupo Ap-Grave





Referências

8. Referências

1. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res.* 1966 Feb;1(2):167-86.
2. Millman RP, Fishman AP. Síndromes da apnéia do sono. In: Fishman AP. *Diagnóstico das doenças pulmonares.* 2ª ed. vol. II. São Paulo: Manole, 1992.
3. Nery LE, Moura SMT, Bittencourt LRA, Bagnato MC, Gregório LC, Tufik S. Síndrome da Apnéia do Sono Obstrutiva. In: Cukier A, Nakatani J, Morrone N. *Pneumologia - atualização e reciclagem.* 2ª ed. vol II. São Paulo: Atheneu, 1998.

4. Atwood CW, Stollo PJ. Obstructive Sleep Apnea. In: Albert RK, Spird SG, Jett JR. Comprehensive Respiratory Medicine. 1ª ed. London; Philadelphia: Mosby, 1999.
5. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. 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 Jul 15;166(2):159-65.
6. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jul;162(1):81-6.
7. Silva AB, Coelho CF, Marras R, Lopes EA, Macedo CR. Distúrbios do sono. *Rev. Bras. Med*. 2003 Dez; 60(12):145-163.
8. Victor LD. Obstructive sleep apnea. *Am Fam Physician*. 1999 Nov 15;60(8):2279-86.
9. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, *et al*. Sleep-disordered breathing and cardiovascular

- disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):19-25.
10. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1378-84.
 11. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J*. 1999 Jul;14(1):179-84.
 12. Mooe T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmstrom K. Cardiac rhythm in patients with sleep-disordered breathing and coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J*. 2000 Jun;34(3):272-6.
 13. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003 Oct 8;290(14):1906-14.
 14. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, *et al*. TD. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of

- CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003 Feb;21(2):241-7.
15. Hla KM, Skatrud JB, Finn L, Palta M, Young T. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest*. 2002 Oct;122(4):1125-32.
 16. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):61-6.
 17. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, *et al*. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003 Mar 27;348(13):1233-41.
 18. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*. 1988 Jul;94(1):9-14.

19. Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2000 Jul;16(1):128-33.
20. Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med*. 1998 Mar;19(1):99-113.
21. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, *et al*. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000 Apr 12;283(14):1829-36.
22. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med*. 1994 Mar 1;120(5):382-8.
23. Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. *Lancet*. 1994 Sep 3;344(8923):643-5.
24. Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Jul;150(1):72-7.

25. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2000 Jun;18(6):679-85.
26. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, Doyle J, Collins FL, Fletcher PJ, *et al*. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993 Sep;16(6):539-44.
27. Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, *et al*. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest*. 2002 Feb;121(2):422-9.
28. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Dec 15;164(12):2147-65.
29. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Oct;160(4):1101-6.

30. Bradley TD. Right and left ventricular functional impairment and sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992 Sep;13(3):459-79.
31. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology*. 1996 Nov;47(5):1167-73.
32. Pressman MR, Schetman WR, Figueroa WG, Van Uitert B, Caplan HJ, Peterson DD. Transient Ischemic Attacks and Minor Stroke During Sleep. Relationship to Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Stroke*. 1995;26:2361-2365.
33. Moe T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1910-3.
34. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995 Oct;96(4):1897-904.

35. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, *et al.* Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000 Nov 21;102(21):2607-10.
36. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, *et al.* Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002 May 28;105(21):2462-4.
37. Gainer JL. Hypoxia and atherosclerosis: re-evaluation of an old hypothesis. *Atherosclerosis*. 1987 Dec;68(3):263-6.
38. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990 Aug 4;336(8710):261-4.
39. Aboyans V, Cassat C, Lacroix P, Tapie P, Tabaraud F, Pesteil F, *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):188-92.

40. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest*. 1997 Feb;111(2):387-93.
41. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet*. 1995 Apr 29;345(8957):1085-7.
42. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 1993 Jun 1;71(15):1341-5.
43. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation*. 1992 Jan;85(1 Suppl):I77-91.
44. Lazarus A, Py A, Guerin F, Valty J, Le Heuzey JY. Arrhythmia and syndrome of obstructive sleep apnea in adults. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1993 Dec;86(12):1753-9.

45. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993 Jun;103(6):1763-8.
46. Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985 Sep;88(3):335-40.
47. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983 Sep 1;52(5):490-4.
48. Makuch RW, Simon RM. Sample size requirements for comparing time-to-failure among κ treatment groups. *J Chronic Dis*. 1982;35(11):861-7.
49. Grossman W. Cateterização cardíaca. In: Braunwald E. *Tratado de Medicina Cardiovascular*. vol I. Boston: ROCA; 1996.
50. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999 Oct 5;131(7):485-91.

51. Dodge HT, Sandler H, Ballew BW, Lord JD Jr. The use of biplane angiocardiology for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J.* 1960 Nov;60:762-76.
52. Bradley TD, Floras JS. *Sleep Apnea - implications in cardiovascular and cerebrovascular disease.* New York: Marcel Dekker; 2001.
53. Scharf SM, Pinsky MR, Magder S. *Respiratory - circulatory interactions in health and disease.* New York: Marcel Dekker; 2001.
54. Solimene MC, Ramires JA, Gruppi CJ, Alfieri RG, de Oliveira SF, Da Luz PL, *et al.* Prognostic significance of silent myocardial ischemia after a first uncomplicated myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1993 Jan;38(1):41-7.
55. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, *et al.* ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. (Committee to revise

- the guidelines for ambulatory electrocardiography.). *Circulation*. 1999 Aug 24;100(8):886-93.
56. Malik M, Camm AJ. *Heart Rate Variability*. 1^a ed. Armonk: Futura; 1995.
 57. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65.
 58. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: Executive Summary and Recommendations: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). *Circulation*. 1999;100:886-893.
 59. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 2^a ed. Boston: PWS Publishers; 1986.

60. Partinen M, Telakivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 1992 Dec;15(Suppl.6):S1-4.
61. Lavie P, Berger I, Yoffe N, Rubin A, Chillag N. Long-term morbidity and mortality of SAS patients. *J Sleep Res*. 1992;3 (Suppl.1): 131.
62. Pendlebury ST, Pepin JL, Veale D, Levy P. Natural evolution of moderate sleep apnoea syndrome: significant progression over a mean of 17 months. *Thorax*. 1997 Oct;52(10):872-8.
63. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest*. 1988 Dec;94(6):1200-4.
64. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest*. 1990 Jan;97(1):27-32.
65. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, *et al*. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J*. 2004; 25(9): 728-34.

66. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
67. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
68. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):159-63.
69. Findley LJ, Boykin M, Fallon T, Belardinelli L. Plasma adenosine and hypoxemia in patients with sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1988 Feb;64(2):556-61.
70. Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med*. 1995 Feb;98(2):118-28.
71. Sanner BM, Konermann M, Doberauer C, Weiss T, Zidek W. Sleep-Disordered breathing in patients referred for angina evaluation--association with left ventricular dysfunction. *Clin Cardiol*. 2001 Feb;24(2):146-50.

72. Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP, Ribeiro P, Chierchia S, Krikler S, *et al.* Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet*. 1983 Oct 1;2(8353):753-8.
73. Quyyumi AA, Wright CA, Mockus LJ, Fox KM. Mechanisms of nocturnal angina pectoris: importance of increased myocardial oxygen demand in patients with severe coronary artery disease. *Lancet*. 1984 Jun 2;1(8388):1207-9.
74. Egstrup K. Transient myocardial ischaemia during ambulatory monitoring out of hospital in patients with chronic stable angina pectoris. *Acta Med Scand*. 1988;224(4):311-8.
75. Mulcahy D, Keegan J, Crean P, Quyyumi A, Shapiro L, Wright C, *et al.* Silent myocardial ischaemia in chronic stable angina: a study of its frequency and characteristics in 150 patients. *Br Heart J*. 1988 Nov;60(5):417-23.
76. Cohn PF. Prognosis and treatment of asymptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1983 Mar;1(3):959-64.

77. Quyyumi AA, Wright CM, Mockus LJ, Fox KM. How important is a history of chest pain in determining the degree of ischaemia in patients with angina pectoris? *Br Heart J*. 1985 Jul;54(1):22-6.
78. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, *et al*. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1987 Feb;75(2):395-400.
79. Hillman DR. Sleep apnea and myocardial infarction. *Sleep*. 1993 Dec;16(8 Suppl):S23-4.
80. Mooe T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmstrom K. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest*. 2000 Jun;117(6):1597-602.
81. Gami AS, Svatikova A, Wolk R, Olson EJ, Duenwald CJ, Jaffe AS, *et al*. Cardiac troponin T in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2097-100.
82. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome

- and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Nov 15;34(6):1744-9.
83. Zwillich CW. Sleep apnoea and autonomic function. *Thorax.* 1998 Oct;53 (Suppl.3):S20-4.
84. Coy TV, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Clausen J. Sleep apnoea and sympathetic nervous system activity: a review. *J Sleep Res.* 1996 Mar;5(1):42-50.
85. Guilleminault C, Poyares D, Rosa A, Huang YS. 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): 451-7.
86. Poyares D, Guilleminault C, Rosa A, Ohayon M, Koester U. Arousal, EEG spectral power and pulse transit time in UARS and mild OSAS subjects. *Clin Neurophysiol.* 2002 Oct;113(10):1598-1606.

87. Smith ML, Niedermaier ON, Hardy SM, Decker MJ, Strohl KP. Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. *J Auton Nerv Syst.* 1996 Jan 5;56(3):184-90.
88. Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, Skatrud JB. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol.* 1995 Jul;79(1):205-13.
89. Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P, *et al.* Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens.* 1997 Dec;15(12 Pt 2):1621-6.
90. Jo JA, Blasi A, Valladares E, Juarez R, Baydur A, Khoo MC. Model-based assessment of autonomic control in obstructive sleep apnea syndrome during sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jan 15;167(2):128-36.
91. Arabi Y, Morgan BJ, Goodman B, Puleo DS, Xie A, Skatrud JB. Daytime blood pressure elevation after nocturnal hypoxia. *J Appl Physiol.* 1999 Aug;87(2):689-98.

92. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol*. 2001 Oct;91(4):1555-62.
93. Belozeroff V, Berry RB, Khoo MC. Model-based assessment of autonomic control in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2003 Feb 1;26(1):65-73.
94. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998 Sep 15;98(11):1071-7.
95. Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Minini P, Pichot V, Duverney D, *et al*. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation*. 1999 Sep 28;100(13):1411-5.
96. Sinski M, Lewandowski J, Abramczyk P, Narkiewicz K, Gaciong Z. Why study sympathetic nervous system? *J Physiol Pharmacol*. 2006 Nov;57 Suppl 11:79-92.

97. Yang A, Schafer H, Manka R, Andrie R, Schwab JO, Lewalter T, *et al.* Influence of obstructive sleep apnea on heart rate turbulence. *Basic Res Cardiol.* 2005 Sep;100(5):439-45.
98. Bauer T, Ewig S, Schafer H, Jelen E, Omran H, Luderitz B. Heart rate variability in patients with sleep-related breathing disorders. *Cardiology.* 1996 Nov-Dec;87(6):492-6.
99. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet.* 1984 Jan 21;1(8369):126-31.
100. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Nov;154(5):1490-6.
101. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med.* 1982 Sep;73(3):317-21.

102. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation*. 2000 Feb 1;101(4):392-7.
103. Garrigue S, Bordier P, Jais P, Shah DC, Hocini M, Raherison C, *et al*. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):404-12.
104. Mooe T, Gullsbj S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis*. 1996 Jun;7(6):475-8.
105. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, *et al*. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003 May 27;107(20):2589-94.
106. Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Venho KK, Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study. *Chest*. 2004 Mar;125(3):879-85.

107. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis.* 1993 Sep;148(3):618-21.
108. Guilleminault C. Natural history, cardiac impact, and long-term follow-up of sleep apnea syndrome. In Guilleminault C, Lugaresi E, eds. *Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology, and long-term evolution.* New York: Raven Press; 1983.
109. Cutler MJ, Hamdan AL, Hamdan MH, Ramaswamy K, Smith ML. Sleep apnea: from the nose to the heart. *J Am Board Fam Pract.* 2002 Mar-Apr;15(2):128-41.
110. Roche F, Xuong AN, Court-Fortune I, Costes F, Pichot V, Duverney D, *et al.* Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Mar;26(3):669-77.
111. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine.* 2^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1994.

112. Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schafer H, Stammnitz A, *et al.* Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J.* 1998 Feb;11(2):434-9.
113. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005 Jun;9(3):211-24.
114. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Autonomic dysregulation as a basis of cardiovascular, endocrine, and inflammatory disturbances associated with obstructive sleep apnea and other conditions of chronic hypoxia, hypercapnia, and acidosis. *Med Hypotheses.* 2004;62(6):852-6.
115. Strohl KP, Novak RD, Singer W, Cahan C, Boehm KD, Denko CW, *et al.* Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep.* 1994 Oct;17(7):614-8.
116. Opp MR, Kapas L, Toth LA. Cytokine involvement in the regulation of sleep. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992 Oct;201(1):16-27.

117. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 May;82(5):1313-6.
118. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Mar;83(3):847-50.
119. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 2003 Jul;254(1):32-44.
120. Reimao R, Joo SH. Mortalidade da apnéia obstrutiva do sono. *Rev Assoc Med Bras.* 2000 Jan-Mar;46(1):52-6.
121. Rossner S, Lagerstrand L, Persson HE, Sachs C. The sleep apnoea syndrome in obesity: risk of sudden death. *J Intern Med.* 1991 Aug;230(2):135-41.