

SOFIA FONTANELLO FURLAN

**Associação da apneia obstrutiva do sono e da curta duração do sono com
a função renal em pacientes com doença arterial coronariana**

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

Programa de Pós-graduação em Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

São Paulo
2018

SOFIA FONTANELLO FURLAN

**Associação da apneia obstrutiva do sono e da curta duração do sono com
a função renal em pacientes com doença arterial coronariana**

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

Programa de Pós-graduação em Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

São Paulo
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Furlan, Sofia Fontanello

Associação da apneia obstrutiva do sono e da
curta duração do sono com a função renal em pacientes
com doença arterial coronariana / Sofia Fontanello
Furlan. -- São Paulo, 2018.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Apneia obstrutiva do sono
2.Hipóxia 3.Doenças cardiovasculares 4.Insuficiência
renal crônica 5.Curta duração do sono 6.Doenças
coronárias

USP/FM/DBD-338/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

À meus pais, Arliane e Décio. Nada disso seria possível sem vocês.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, por todas as oportunidades e desafios, sempre traçando os melhores caminhos para mim.

Aos meus pais, que em nenhum momento deixam de acreditar em mim. Saibam que vocês são meus maiores exemplos.

À minha irmã, Natália, que mesmo longe, sempre esteve comigo em todos os momentos e à Raquel Barros pela companhia e apoio sempre.

Agradeço ao Prof. Dr. Luciano F. Drager que desde o meu primeiro dia me enche de oportunidades. Obrigada também por todo o aprendizado, confiança e pelo exemplo de professor e profissional.

Aos Drs. Geraldo Lorenzi-Filho e Pedro Genta por abrirem as portas do Laboratório do Sono para mim e por todos esses anos de aprendizado.

Ao Ronaldo Santos, meu ex-supervisor, colega de trabalho e amigo, que me apresentou ao Dr. Luciano e que muito aprendi desde 2012. Obrigada por toda a ajuda.

À Lunara Freitas, Daniel Queiroz, Sara Giampá e Viktor Sinkunas que foram imprescindíveis nesses anos e a todos os amigos que fiz durante esses 4 anos no Laboratório do Sono: Mayara, Fernanda, Erika, Melânia, Sara Herculano, Fabi Kayamori, a todos os residentes que passaram por lá. Não teria sido a mesma coisa sem vocês. Aos técnicos Paulo e Fabi e a secretária Vanderléa por toda ajuda.

Agradeço também a todos os profissionais de muitos setores diferentes do InCor que colaboraram com a minha Pesquisa. Aos pacientes, que sem eles, nada disso seria possível.

Agradeço à CAPES e FAPESP pelo financiamento desta pesquisa.

Normatização adotada

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. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

“Aqueles que se sentem satisfeitos sentam-se e nada fazem. Os insatisfeitos são os únicos benfeitores do mundo.”

(Walter S. Landor)

Sumário

Lista de Abreviações.....	ix
Lista de Tabelas	x
Lista de Figuras.....	xi
Resumo	xiii
Abstract.....	xv
1. Introdução	1
1.1 AOS e Doença Cardiovascular	6
1.2 CDS e Doença Cardiovascular.....	10
1.3 Potencial impacto da AOS na função renal	11
1.4 Potencial impacto da CDS na função renal.....	12
1.5 Justificativas que respaldam este estudo.....	13
2. Hipóteses.....	14
3. Objetivo.....	15
3.1 Objetivo Primário.....	15
3.2 Objetivos Secundários	15
4. Material e Métodos	16
4.1 Pacientes do estudo	16
4.2 Monitorização do Sono	17
4.2.1 Poligrafia portátil	17
4.2.2 Duração do Sono.....	19
4.3 Avaliação da função renal.....	21
4.4 Avaliação de desfechos e adjudicação de eventos	22
4.5 Análise estatística.....	23
5. Resultados	24
6. Discussão	36
7. Pontos fortes e limitações do estudo:.....	41
8. Perspectivas.....	42
9. Conclusão.....	43
10. Referências Bibliográficas	44
11. Anexos	54
11.1 ANEXO 1: Ficha de avaliação.....	54
11.2 ANEXO 2: Questionário de Berlim.....	55
11.3 ANEXO 3: Escala de Sonolência de Epworth.....	56
11.4 ANEXO 4: Definições – adjudicação de eventos	57

Lista de Abreviações

AVC	Acidente Vascular Cerebral
AOS	Apneia obstrutiva do sono
BRA	Bloqueadores dos receptores de Angiotensina II
CDS	Curta duração do sono
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease -Epidemiology Collaboration</i>
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
DAC	Doença arterial coronariana
DLP	Dislipidemia
DM	Diabete Mellitus
DP	Desvio Padrão
DRC	Doença Renal Crônica
FC	Frequência Cardíaca
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IAH	Índice de Apneia Hipopneia
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
InCor	Instituto do Coração
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
mmHg	Milímetros de mercúrio
OR	<i>Odds Ratio</i>
PA	Pressão arterial
IC	Intervalo de confiança
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
RM	Revascularização do miocárdio
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TFG	Taxa de filtração glomerular
WASO	<i>Wake after sleep onset</i>

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características dos pacientes de acordo com o grupo de estudo.	26
Tabela 2 - Exames laboratoriais.....	27
Tabela 3 - Dados do Sono.....	28
Tabela 4 - Análise de regressão linear avaliando a associação da AOS, CDS e a interação de ambas com a taxa de filtração glomerular.....	30
Tabela 5 – Evento Cardiovascular	35

Lista de Figuras

Figura 1 – Representação da via área superior. A) Indivíduo com a via aérea patente; B) Indivíduo com obstrução total do fluxo de ar, característico da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).....	3
Figura 2 - Fatores anatômicos que predisõem pacientes obesos à Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).....	4
Figura 3 - Prevalência da apneia obstrutiva do sono (AOS) em pacientes com diversas formas da doença arterial coronariana (DAC).	6
Figura 4 - Porcentagem cumulativa de eventos cardiovasculares fatais e não fatais de cada um dos 5 grupos estudados..	7
Figura 5 - Eventos cardiovasculares do <i>Sleep Stent Study</i> após um segmento médio de 1,9 anos. A: mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização do miocárdio; B: mortalidade cardiovascular; C: todas as causas de morte; D: nova revascularização do vaso alvo. al.	8
Figura 6 - Potenciais mecanismos envolvidos no aumento do risco Cardiovascular atribuído à Apneia Obstrutiva do Sono (AOS). ROS: Espécies reativas de oxigênio; EIMC: Espessura íntima-média da carótida.....	9
Figura 7 - Representação de um exame de poligrafia portátil, oximetria de pulso, cintas torácicas e abdominais e cânula nasal.....	18
Figura 8 - Actígrafo de pulso Actiwatch 2, Philips, Respironics®.	20
Figura 9 - Representação real de um exame de actigrafia. (A) Paciente com duração de sono normal (média de 7,25 horas de sono em 7 dias). (B) Paciente com curta duração de sono (média de 4,5 horas de sono em 7 dias)..	21

Figura 10 - Classificação da taxa de filtração glomerular (TFG) na doença renal crônica (DRC) pela fórmula de CKD_EPI. <i>Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group</i>	22
Figura 11 - Fluxograma de inclusão de pacientes.....	24
Figura 12 - Taxa de filtração glomerular (TFG) e frequência de doença renal crônica (DRC) de acordo com os grupos.....	29
Figura 13 - Modelo de regressão logística relacionando a taxa de filtração glomerular (TFG) e as variáveis dependentes – apneia obstrutiva do sono (AOS) e curta duração do sono (CDS) < 6 horas.....	31
Figura 14 - Modelo de regressão logística relacionando a taxa de filtração glomerular (TFG) e as variáveis dependentes. A: Apneia obstrutiva do sono (AOS) e curta duração do sono (CDS) <5hr; B: Índice de apneia e hipopneia (IAH) e curta duração do sono (CDS) <6hs; C: Apneia obstrutiva do sono (AOS) e duração do sono (hs); D: Índice de apneia e hipopneia (IAH) e curta duração do sono (CDS) <5hrs; E: Índice de apneia e hipopneia (IAH) e duração do sono (hs).....	32

Resumo

Furlan SF. *Associação da apneia obstrutiva do sono e da curta duração do sono com a função renal em pacientes com doença arterial coronariana* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A doença arterial coronariana (DAC) constitui uma das principais causas de mortalidade mundial à despeito dos avanços no seu tratamento. Neste sentido, importantes comorbidades podem contribuir para este cenário desfavorável. Um dos fatores de pior prognóstico nos pacientes com DAC é a presença da doença renal crônica (DRC). Entre os potenciais novos candidatos para este prognóstico desfavorável, podemos citar os distúrbios do sono. Diversos estudos sugerem que a apneia obstrutiva do sono (AOS) e a curta duração do sono (CDS) isoladamente estão associados com piores desfechos cardiovasculares, incluindo uma maior incidência de DAC. No entanto, não está claro se a interação da AOS com a CDS está associada com pior função renal e com maior taxa de DRC em pacientes com DAC bem como maior taxa combinada de eventos cardiovasculares e não cardiovasculares.

Métodos: Foram recrutados pacientes consecutivos com DAC estabelecida (pacientes com indicação clínica para a intervenção coronária percutânea, ICP) eletiva. Após a realização da ICP com implante de *stent* com sucesso (estenose residual <20% e fluxo TIMI 2- 3), todos os pacientes foram submetidos à monitorização do sono com a poligrafia portátil (Embletta Gold®) por uma noite (ainda durante a internação hospitalar) e à actigrafia de pulso (Actiwatch 2, Respironics®) durante sete dias (após o retorno do paciente às atividades habituais). Definimos a AOS por um índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 15 eventos/hora e a CDS por <6 horas por noite de sono. Nós estratificamos a associação da AOS, da CDS e a interação de ambas baseada na taxa de filtração glomerular (TFG) e a presença de DRC com exame de creatinina coletado pré-ICP. Estimamos a TFG usando a equação do *Chronic Kidney Disease: Epidemiology Consortium* (CKD-EPI) de forma contínua e categorizada em dois níveis: TFG ≤ 60 mL/min/1.73 m² (diminuição moderada a grave) e TFG >60 mL/min/1.73 m² (normal ou levemente diminuído). Após o exame do sono, o seguimento clínico foi realizado por meio de ligações telefônicas e checagem dos prontuários com 1 mês, 6 meses e depois anualmente procurando avaliar a ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais de forma sistematizada.

Resultados: Foram estudados 262 pacientes (64,1% sexo masculino, idade média: 63 \pm 10 anos e índice de massa corpórea [IMC] 27,8 \pm 4,4 Kg/m²). A frequência da AOS e CDS foi de 58,4% e 25,6%, respectivamente. Pacientes com AOS apresentaram pior TFG em relação aos pacientes sem AOS (62 \pm 26 vs. 74 \pm 20 mL/min/1,73m², p<0,001) e consequentemente maior taxa de DRC (42,1 vs. 26,6%, p=0,009). Em contraste, a TFG foi similar nos pacientes com e sem CDS (65 \pm 29 vs. 68 \pm 23 mL/min/1,73m², p=0,38) e uma frequência não significativa de DRC (44,8 vs. 32,5%, p=0,07). Na análise multivariada, AOS, mas não a CDS, foi independentemente associada com a TFG: $\beta = -10,57$ (-16,46 – -4,68), p<0,001) e com a DRC (OR=1,95; 95% IC=1,12-3,38, p=0,01). As interações da AOS e da CDS com a TFG e a presença da DRC não foram significantes. Os resultados permaneceram similares após avaliarmos a AOS (pelo IAH) e a duração do sono de forma contínua ou ao classificarmos a CDS como <5 horas. Em uma análise exploratória, após seguimento mediano foi de 25 meses, ocorreram 43 eventos cardiovasculares (15 infartos agudos do miocárdio; 1 revascularização do miocárdio; 6 acidentes vasculares cerebrais; 7

óbitos cardiovasculares e 14 reestenoses de *stent*). Considerando os eventos combinados, não encontramos até o momento diferenças significantes entre os grupos com AOS e CDS quando comparados aos respectivos grupos sem estes distúrbios.

Conclusão: Em pacientes com DAC, a AOS, mas não a CDS, foi independentemente associada com pior TFG e DRC, marcadores de pior prognóstico nestes pacientes.

Descritores: apneia obstrutiva do sono; hipóxia; doenças cardiovasculares; insuficiência renal crônica; curta duração do sono; doença das coronárias

Abstract

Furlan SF. *Association of Obstructive Sleep Apnea and Short Sleep Duration with Renal Function in Patients with Coronary Artery Disease*. [thesis]. São Paulo. “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: Coronary artery disease (CAD) is one of the main causes of worldwide mortality despite advances in the medical treatment. In this sense, important comorbidities can contribute to this unfavorable scenario. One of the factors associated with poor prognosis in patients with CAD is the presence of chronic kidney disease (CKD). Sleep disorders are potential new candidates contributing to poor prognosis in CAD as well. Although not consistent, several studies suggested that obstructive sleep apnea (OSA) or short sleep duration (SSD) are associated with a higher prevalence of CAD and poor cardiovascular outcomes, including higher CAD incidence. However, it is unclear whether the interaction of OSA with SSD is associated with lower renal function and higher frequency of CKD in patients with established CAD, as well as with increased rate of cardiovascular and non-cardiovascular events.

Methods: Consecutive patients with established CAD (those with clinical indication for elective percutaneous coronary intervention, PCI) were recruited. After a successful PCI procedure (residual stenosis <20% and TIMI 2-3 flow), all patients underwent sleep monitoring with portable polygraphy (Embletta Gold®) for one night (during hospital stay) and wrist actigraphy (Actiwatch 2, Respironics®) for seven days (after patient return to usual activities). We defined OSA by an apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 15 events / hour and SSD for <6 hours per night of sleep. We stratified the association of OSA, SSD and their interaction based on the eGFR and the presence of CKD with the creatinine collected pre PCI procedure. We estimated eGFR using the Chronic Kidney Disease: Epidemiology Consortium (CKD-EPI) equations and categorized into two levels: eGFR <60mL / min / 1.73 m² (moderate to severe decrease) and eGFR > 60mL / min / 1.73 m² (normal or mildly decreased). After the sleep study, clinical follow-up was performed through phone calls and medical records revisions at 1 month, 6 months, and then annually, searching for the occurrence of fatal and non-fatal cardiovascular events in a systematized way.

Results: A total of 262 patients (64.1% males, mean age: 63 \pm 10 years and body mass index [BMI] 27.8 \pm 4.4 kg/m²) were studied. The frequencies of OSA and SSD were 58.4% and 25.6%, respectively. Patients with OSA had lower eGFR compared to patients without OSA (62 \pm 26 vs. 74 \pm 20 mL/min/1.73m², p<0.001) and consequently a higher rate of CKD (42.1 vs. 26.6%, p=0.009). In contrast, eGFR was similar in patients with and without SSD (65 \pm 29 vs. 68 \pm 23 mL/min/1.73 m², p=0.38) and a no significance frequency of CKD (44.8 vs. 32.5%, p=0.07). In the multivariate analysis, AOS, but not SSD, was independently associated with eGFR (-10.57 (-16.46 - -4.68), p<0.001) and with CKD (OR = 1.95, 95% CI=1.12-3.38, p=0.01). The interactions of OSA and SSD with eGFR and the presence of CKD were not significant. These results remained unchanged after evaluating AHI and sleep duration as continuous variables or setting SSD as <5 hours. In an exploratory analysis, after a median follow up of 25 months, forty-three cardiovascular events (15 episodes of acute myocardial infarction, 1 coronary artery bypass graft, 6 strokes, 7 deaths and 14 stent restenosis). Considering the combined events, we did not find significant differences between OSA and SSD groups and their counterparts so far.

Conclusion: In patients with CAD, OSA, but not SSD was independently associated with lower GFR and CKD, markers of poor prognosis in these patients.

Descriptors: sleep apnea, obstructive; hypoxia; cardiovascular diseases; renal insufficiency, chronic; short sleep duration; coronary disease

1. Introdução

Nas últimas décadas, a doença cardiovascular, incluindo uma de suas principais formas de apresentação, a doença arterial coronariana (DAC), se tornou a maior causa de morte em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento (1). Estima-se que, nos Estados Unidos, um a cada três adultos (em torno de 81 milhões de pessoas) tem alguma forma de doença cardiovascular, incluindo mais de 10 milhões de pessoas com angina pectoris (2). No Brasil, dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) mostram que a causa cardiovascular corresponde a aproximadamente 30% das causas de morte. Dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) de 2011 mostram uma estimativa de custo de 520 milhões de reais associados à Síndrome Coronariana Aguda pelo Sistema Único de Saúde (SUS) neste referido ano. E este cenário parece não mudar nos próximos anos: Estima-se que no ano de 2020 a população mundial cresça para 7,8 bilhões e que 32% das mortes serão causadas pelas doenças cardiovasculares (destacadamente pela DAC) (3, 4).

O diagnóstico para a DAC pode ser feito de diversas maneiras, sendo a visualização direta e anatômica da lesão coronariana pela cinecoronariografia considerado o método diagnóstico de escolha (“padrão-ouro”) para a identificação desta condição clínica, mas, como todo método invasivo, deve ser apropriadamente indicado (4). Outra opção é a detecção de maneira indireta de efeitos funcionais da obstrução por meio de estudos não invasivos, como o eletrocardiograma de repouso, teste ergométrico, ecocardiografia sob estresse, físico ou farmacológico, a cintilografia de perfusão miocárdica e a determinação de escores de cálcio (5). Dentre os objetivos fundamentais da investigação e tratamento da DAC estão a prevenção do infarto agudo do miocárdio (IAM), redução da ocorrência de isquemia miocárdica, da disfunção ventricular e sintomas associados, propiciar maior longevidade e qualidade de vida (2). A identificação de indivíduos portadores de algum tipo de doença cardiovascular é fundamental para se instituírem medidas de tratamento e prevenção de eventos fatais e não fatais.

Sabe-se que os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DAC incluem a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a dislipidemia (DLP), tabagismo ativo e passivo, sobrepeso e obesidade, sedentarismo, diabetes mellitus (DM), sexo masculino, idade avançada e fatores hereditários (4). Por outro lado, importantes comorbidades, tais como a doença renal crônica (DRC), podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares e piorar

o prognóstico destes pacientes (6). De fato, em um estudo realizado por Suwaid e colaboradores analisando 4 bancos de dados com mais de 10.000 pacientes coronariopatas mostrou que aqueles que apresentavam DRC moderada a grave, num segmento de 30 a 180 dias, apresentaram maior taxa de mortalidade e de IAM em relação àqueles sem DRC (7).

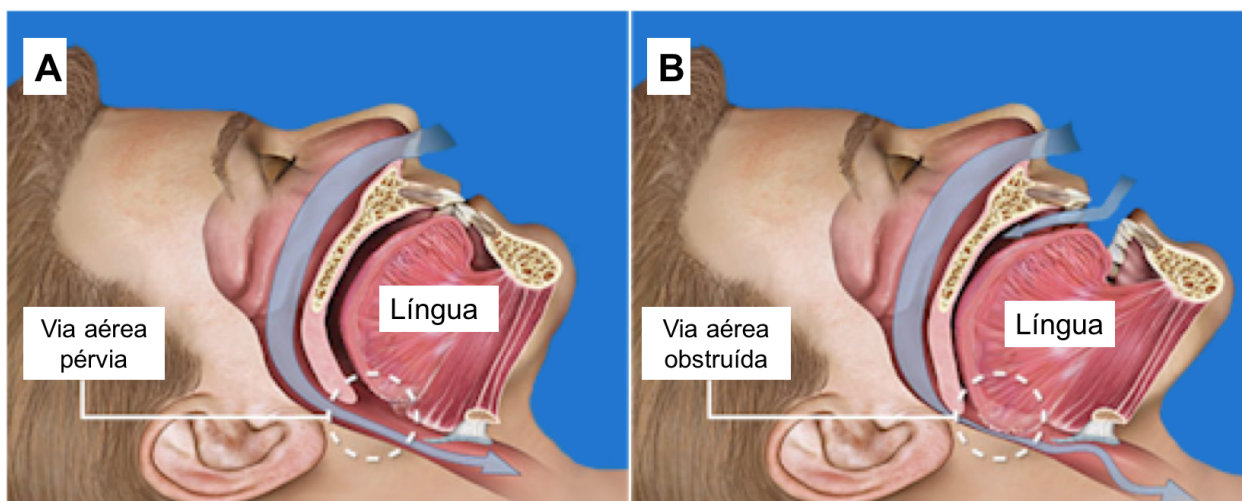
À despeito do conhecimento dos principais fatores de risco e prognósticos, bem como dos avanços terapêuticos observados nas últimas décadas, a morbimortalidade da DAC ainda é elevada. Isto sugere que outros potenciais fatores (chamados de não tradicionais) podem contribuir para explicar este cenário desfavorável para a DAC.

Dentre os potenciais candidatos que podem contribuir para a progressão e prognóstico desfavorável da DAC, estão os distúrbios do sono. Evidências consistentes sobre a quantidade e qualidade do sono mostram tendências seculares de mudanças na sociedade pela exigência de mais horas de trabalho e da ampliação de diferentes estímulos que reduzem a duração média de sono entre as populações ocidentais (8). Em paralelo, a epidemia de sobrepeso e obesidade também tem contribuído para este cenário crescente de alterações no ciclo sono/vigília e distúrbios respiratórios associados (9, 10). Entre as consequências mais perceptíveis, estão o aumento do relato de fadiga, cansaço e a sonolência diurna excessiva (11). No entanto, a falta de sono também exerce efeitos deletérios incluindo alterações metabólicas (resistência à insulina), alterações autonômicas e vasculares, incluindo ativação simpática, a disfunção endotelial e a inflamação (9, 10, 12). Como consequência, há uma predisposição para o desenvolvimento de DM, (13) HAS,(14) obesidade em crianças e adultos (15) além de aumento da mortalidade total (9).

Dentre os distúrbios do sono, dois principais destacam-se pela sua alta frequência e importância clínica: a apneia obstrutiva do sono (AOS) e a curta duração do sono (CDS), esta última frequentemente associada à privação do sono.

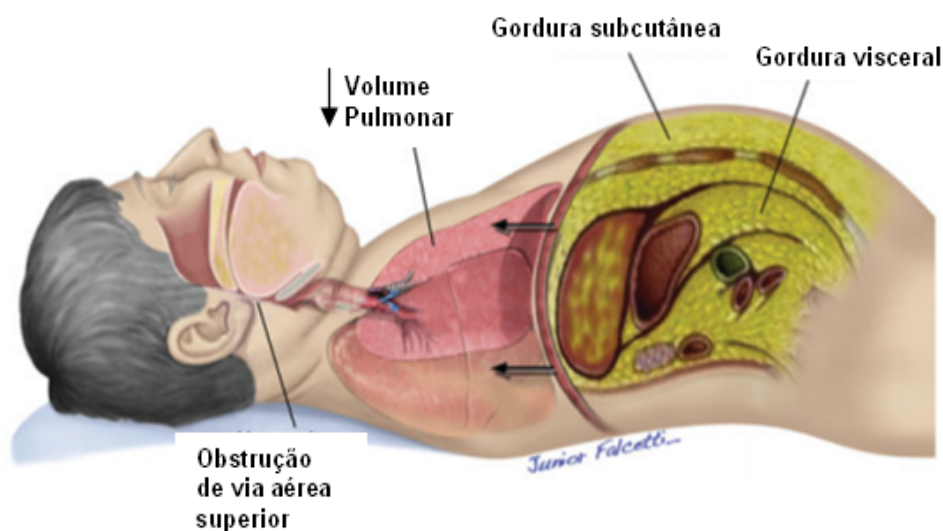
A AOS é parte de um espectro de distúrbios respiratórios obstrutivos relacionados ao sono que incluem o ronco, a resistência aumentada de vias aéreas superiores, hipopneias e a apneia propriamente dita. Caracteriza-se pela obstrução completa ou parcial das vias aéreas superiores durante o sono (Figura 1) (12):

Figura 1 – Representação da via aérea superior. A) Indivíduo com a via aérea patente; B) Indivíduo com obstrução total do fluxo de ar, característico da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS). Fonte: adaptado de *Dear Doctor, Inc.* <http://www.deardocor.com/articles/sleep-disorders-and-dentistry/page2.php>.



A incidência da AOS aumenta com a idade e é maior no sexo masculino (4). Indivíduos com sobrepeso ou obesidade, principalmente que apresentam distribuição de gordura central no corpo e que tenham um espessamento cervical acima do padrão de normalidade, apresentam também maior risco para AOS. Anormalidades craniofaciais e de via aérea superior também são considerados fatores de risco. Fatores genéticos (principalmente em indivíduo asiáticos), tabagismo, menopausa, ingestão de álcool antes do sono e congestão nasal noturna são considerados fatores que podem desencadear ou agravar a AOS. Em relação à importância do sobrepeso e da obesidade, dados do estudo de Wisconsin mostraram que 10% de peso ganho promoveu uma aumento de 32% no índice de apneia e hipopneia por hora (IAH) e um aumento de 6x no risco de desenvolver AOS moderada-grave. Inversamente, 10% de perda de peso esteve associado com 26% de diminuição no IAH (16). Dentre os fatores anatômicos pelos quais o excesso de peso pode predispor à AOS, estão o estreitamento do lúmen da via aérea superior devido a deposição de gordura na região da língua, palato e região cervical e redução do volume pulmonar devido ao aumento abdominal com consequente redução da tração traqueal como demonstrado na figura 2 a seguir (17).

Figura 2 - Fatores anatómicos que predisõem pacientes obesos à Apneia Obstrutiva do Sono (AOS). Fonte: Modificado de Drager LF, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:569-76.



As suspeitas clínicas de AOS iniciam-se usualmente por queixa de ronco alto durante a noite, sensações de asfixia e sufocamento durante o sono, sonolência excessiva diurna, ocasionada pela fragmentação do sono devido à microdespertares que tipicamente não são percebidos pelo indivíduo, e que, apesar de dormir horas suficientes de sono, apresentam um sono não reparador, prejuízos de concentração ou na memória e déficit de atenção; porém muitos indivíduos apresentam-se assintomáticos ou oligoassintomáticos, tornando-se muitas vezes não diagnosticados (10).

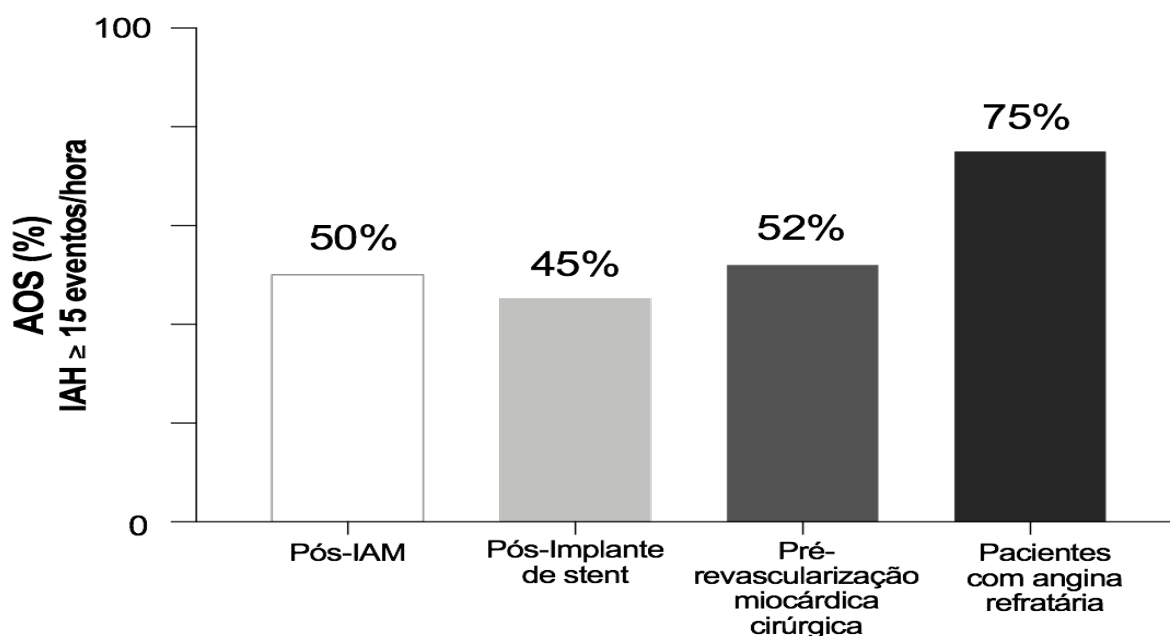
A prevalência da AOS na população geral é variável, dependendo da idade da amostra, sexo, país, metodologia aplicada e critério empregado para diagnóstico. Em 1993, estimava-se que nos Estados Unidos, 21% dos homens e 9% das mulheres adultas tinham AOS(18). Duas décadas mais tarde, o mesmo grupo de Wisconsin realizou uma reanálise dos dados e mostrou que houve um aumento da prevalência de AOS para 26% em indivíduos entre 30 e 70 anos (1). No nosso meio, Tufik e colaboradores realizaram um estudo populacional na cidade de São Paulo para caracterizar a prevalência da AOS. Estudando 1042 participantes de 20 a 80 anos, os autores encontraram que a AOS estava presente em quase 1/3 da população adulta (19). Estas diferenças na prevalência da AOS podem ser explicadas não só por eventuais diferenças raciais, mas principalmente pela melhoria da qualidade da monitorização da polissonografia, inclusão de pessoas mais

velhas e pela alta taxa de pessoas com sobrepeso e obesidade (condições estas que estão cada vez mais frequentes na população mundial e, de forma semelhante, na população brasileira).

Se a AOS é comum na população geral, é ainda mais alarmante quando se avalia a frequência na população de pacientes com doenças cardiovasculares: 35-56% dos hipertensos apresentam AOS (17,18), nos casos de HAS resistente, a frequência da AOS varia de 64 a 83% (20,21) e cerca de 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca (19). Particularmente na DAC, a presença da AOS não é menos importante do que a observada em outras doenças cardiovasculares. Em um estudo realizado em 2012, que avaliou pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (RM), a prevalência de AOS moderada a grave foi de 52% (22). O *Sleep Stent Study*, estudo multicêntrico com participação do nosso grupo, avaliou 1311 pacientes de 5 países diferentes que foram submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) com sucesso e encontrou uma prevalência de 45,3% de AOS nessa população (23). Outro estudo recente do nosso grupo, que avaliou somente pacientes com angina refratária, mostrou que em uma amostra de 80 pacientes, 75% deles apresentaram AOS moderada ou grave (24). Apesar deste conhecimento, a AOS é ainda muito sub-diagnosticada por não especialistas em Medicina do Sono e isto é particularmente verdade entre os Cardiologistas, como demonstrado no estudo observacional de Costa, et al no qual avaliou 500 pacientes de um centro terciário de Cardiologia e destes 51,6% apresentaram alto risco para apneia e 38% sonolência excessiva diurna pelos questionários de Berlim e Epworth, respectivamente. A imensa maioria não tinha diagnóstico de AOS. Estes dados foram confirmados quando uma sub-amostra fez o exame objetivo do sono (25). Já a prevalência de CDS em pacientes com DAC não foi sistematicamente avaliada, especialmente de forma objetiva.

A figura 3 resume a prevalência da AOS em pacientes com DAC.

Figura 3 - Prevalência da apneia obstrutiva do sono (AOS) em pacientes com diversas formas da doença arterial coronariana (DAC). Fonte: adaptada das referências (20-25)



De forma didática, descreveremos a seguir como a AOS e a CDS podem contribuir para aumentar o impacto cardiovascular.

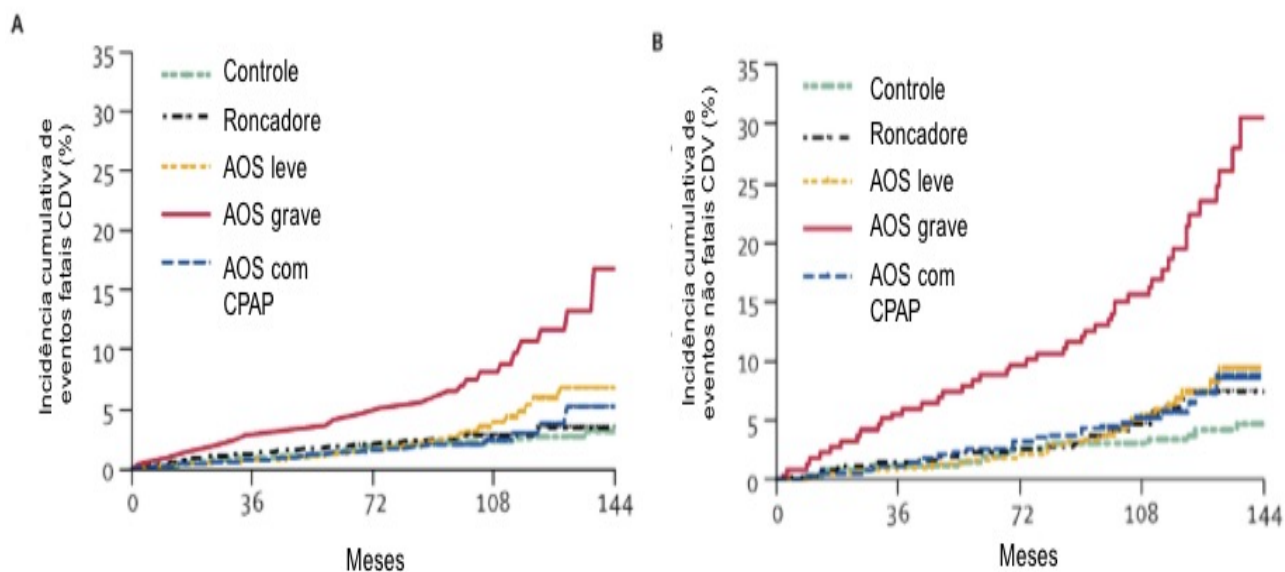
1.1 AOS e Doença Cardiovascular

A AOS é uma condição crônica altamente prevalente que tem sido associada com várias formas de doença cardiovascular. No entanto, a AOS vem constantemente sendo questionada como um fator de risco cardiovascular uma vez que apresenta fatores de risco em comum com a DAC, incluindo a idade avançada, o tabagismo e a obesidade. No entanto, estudos epidemiológicos recentes mostraram que a AOS aumenta o risco de doença cardiovascular, independente das características demográficas individuais (26). Mais do que prevalente na população geral e em pacientes com doenças cardiovasculares, estudos recentes sugerem que a AOS pode contribuir de forma independente para o aumento da morbidade cardiovascular, incluindo arritmias (27), aterosclerose (28-30), o

IAM e o acidente vascular cerebral (AVC) (31-33). Recentemente, descrevemos que a AOS é muito prevalente em pacientes com síndrome metabólica e que está independentemente associada com a piora em alguns parâmetros da síndrome metabólica e de marcadores inflamatórios (34) bem como piora em marcadores de aterosclerose e de rigidez arterial (30).

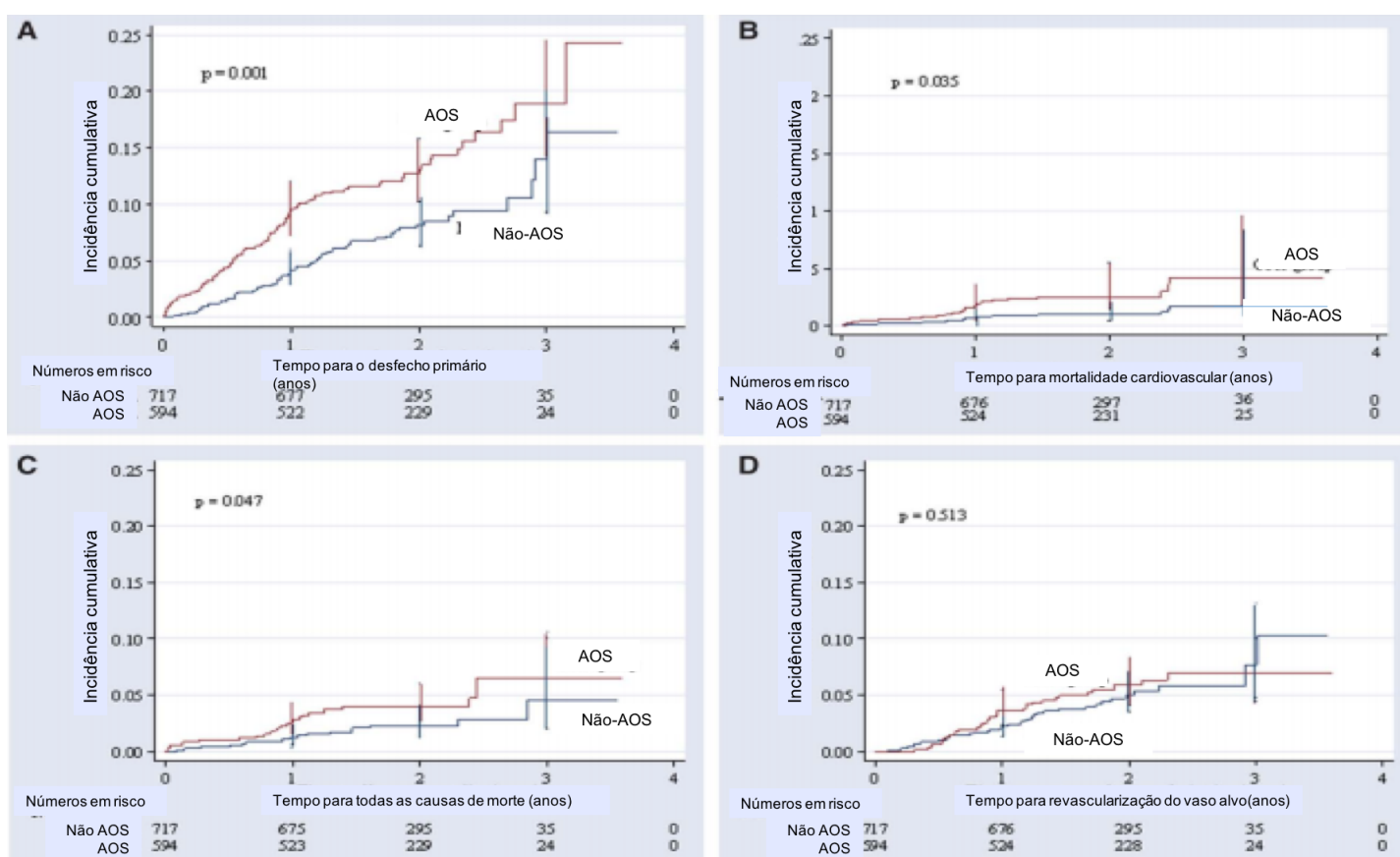
Em pacientes sem doença cardiovascular estabelecida, uma coorte observacional de Marin e colaboradores acompanhou por 10 anos homens sem AOS, roncoadores primários (presença de roncos mas sem AOS) e pacientes com AOS tratados ou não com a pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores (CPAP). Neste estudo (Figura 4), a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais e AVC, foi significativamente maior no grupo sem tratamento com AOS grave (31).

Figura 4 - Porcentagem cumulativa de eventos cardiovasculares fatais e não fatais de cada um dos 5 grupos estudados. Fonte: Adaptado de Marin JM, et al. Lancet. 2005;365:1046-53.



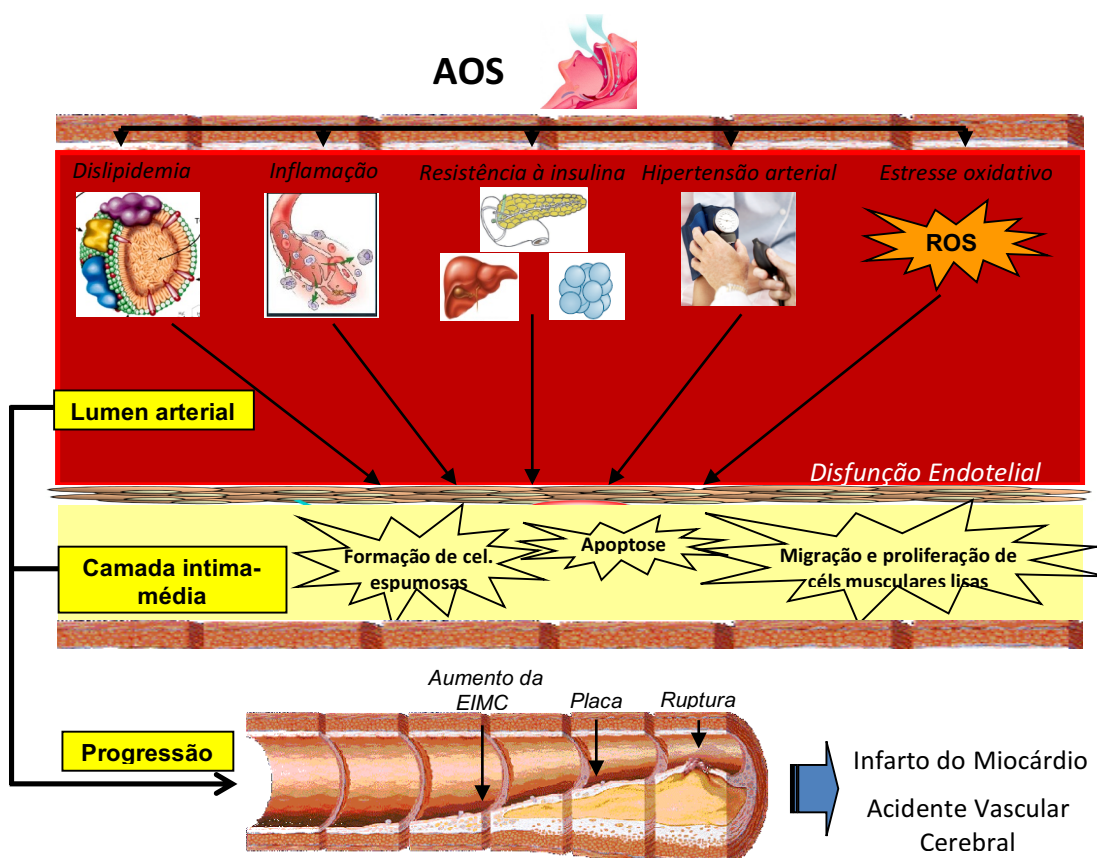
Em pacientes com doença cardiovascular estabelecida, o já citado *Sleep Stent Study* mostrou que a incidência de eventos combinados (mortalidade cardiovascular, IAM não fatal, AVC não fatal e RM) foi significativamente maior no grupo com AOS (18,9% versus 14,0%; $p=0.001$), no seguimento médio de 1,9 anos, (figura 5) (21). Estes dados sugerem que mesmo em pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovascular, a AOS pode ter um papel na modulação destes fatores de risco que em última análise podem contribuir independentemente da obesidade para a ocorrência das doenças cardiovasculares.

Figura 5 - Eventos cardiovasculares do *Sleep Stent Study* após um seguimento médio de 1,9 anos. A: mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização do miocárdio; B: mortalidade cardiovascular; C: todas as causas de morte; D: nova revascularização do vaso alvo. Fonte: modificado de: Lee CH, et al. *Circulation*. 2016;133:2008-17.



Os mecanismos envolvidos na maior morbimortalidade cardiovascular associada à AOS ainda são muitos desconhecidos. Atribui-se que múltiplos fatores incluindo o aumento da atividade simpática, disfunção endotelial, inflamação, aumento de espécies reativas de oxigênio e a resistência à insulina possam contribuir para o pior prognóstico da AOS (Figura 6) (35, 36).

Figura 6 - Potenciais mecanismos envolvidos no aumento do risco Cardiovascular atribuído à Apneia Obstrutiva do Sono (AOS). ROS: Espécies reativas de oxigênio; EIMC: Espessura íntima-média da carótida. Fonte: Modificado de: Drager LF, et al. Chest. 2011;140:534-42



Entretanto, o estudo SAVE (*Sleep Apnea cardioVascular Events*), publicado em 2016, colocou em dúvida o papel da AOS em pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Este estudo multicêntrico recrutou pacientes com DAC ou evento cerebrovascular prévios e que apresentavam AOS moderada a grave (definida no estudo SAVE como índice de apneia e hipopneias (IAH) ≥ 12 eventos/hora. No seguimento médio

de 3,7 anos, o tratamento com a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) associado à terapia medicamentosa não reduziu eventos cardiovasculares fatais e não fatais quando comparados à terapia medicamentosa isoladamente. À despeito de ser o maior estudo na área, devemos levar em consideração que a baixa adesão dos pacientes ao CPAP pode ter contribuído para os resultados neutros do estudo (37). Novos estudos são necessários para avaliar o impacto do tratamento da AOS na redução da doença cardiovascular.

1.2 CDS e Doença Cardiovascular

Diferente do cenário da AOS, há uma escassez de estudos avaliando a prevalência de pacientes com DAC e CDS. O impacto cardiovascular da duração do sono foi verificado na recente metanálise que mostrou que a CDS (≤ 6 -5h por noite) estava associada com um risco maior de desenvolver ou morrer por DAC (OR 1,48, 95% IC 1,22-1,80, $P < 0,0001$) ou AVC (OR 1,15, 95% IC 1,00-1,31, $P = 0,047$), mas não nos eventos cardiovasculares totais (OR 1,03, 95% IC 0,93-1,15, $P = 0,52$) (8). Por outro lado, a longa duração do sono (> 8 -9 h por noite) também foi associada com um maior risco de doença arterial coronariana (OR 1,38, 95% IC 1,15-1,66, $P = 0,0005$), AVC (OR 1,65, 95% IC 1,45-1,87, $P < 0,0001$), e eventos cardiovasculares totais (OR 1,41, 95% IC 1,19-1,68, $P < 0,0001$) (38). O estudo observacional CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) em 2008, mediu a duração do sono objetivamente (por meio da actigrafia de pulso) em pacientes saudáveis e observou que em um seguimento de 5 anos a incidência de calcificação da artéria coronária foi maior em pacientes que dormiam menos de 6 horas e mais de 8 horas por noite (39).

Como exposto, há uma curiosa relação entre a duração do sono e eventos cardiovasculares (em forma de U), com aumento destes eventos tanto para a CDS quanto para a duração do sono prolongada. Isto sugere que diferentes mecanismos podem operar em cada extremidade da distribuição da duração do sono (40). No entanto, esses mecanismos que potencialmente explicam o aumento da morbidade cardiovascular (especialmente no que diz respeito à duração prolongada do sono) ainda permanecem pouco elucidados.

Entre os potenciais mecanismos, a disfunção e hiperativação do sistema nervoso simpático são os principais contribuintes para as doenças cardiovasculares relacionados à CDS, podendo levar a vasoconstrição excessiva, fibrose e remodelação cardíaca. Zhong *et al*, em um estudo com adultos saudáveis mostrou que após 39 horas de CDS, a pressão arterial (PA) e a frequência cardíaca aumentaram, enquanto que a sensibilidade baroreflexa diminuiu (41). Recentemente, Tobaldini e colaboradores conduziram um estudo com 15 residentes de um hospital e avaliaram a variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da PA e a sensibilidade barorreflexa. Após uma noite de CDS, encontraram um aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática (42). A CDS reduziu a resposta e regulação autônoma da função cardíaca. Muitos estudos têm demonstrado uma relação estreita entre a CDS e a hipertensão pela ativação do sistema nervoso simpático e o aumento das catecolaminas, ativação do sistema renina-angiotensina e endotelinas. Além disto, conforme observado no estudo de Mullington e colaboradores, durante o período de CDS o ritmo da melatonina foi substancialmente interrompido, o sistema renina-angiotensina foi ativado, acompanhado de alterações nas catecolaminas, estimulação do hormônio da tireóide e outros metabólitos (43). A CDS pode ainda agravar a isquemia miocárdica, por meio do estresse oxidativo, aumentando o consumo de energia e diminuindo a capacidade antioxidante, bem como aumentando o acúmulo de radicais livres e agravando o estresse do retículo endoplasmático e indução de inflamação pelo aumento da proteína C-reativa, Interleucina-1, Interleucina-2, Interleucina-6 e fatores de necrose tumoral-alfa (44). Essas alterações podem aumentar a PA, comprometer a função endotelial e a ativação plaquetária, entre outros, podendo contribuir à longo prazo para o surgimento e progressão da aterosclerose (43).

1.3 Potencial impacto da AOS na função renal

Evidências consistentes da literatura mostraram que a AOS é um potencial fator de risco bem consolidado para o aumento da morbimortalidade cardiovascular (45-47). De fato, vários estudos epidemiológicos sugeriram um possível link entre AOS e DRC. Nas últimas décadas o foco primário de atenção tem sido nas consequências metabólicas e cardiovasculares (47). Mais recentemente, estudos independentes sugeriram que a AOS

estava associada com piora da função renal e com o desenvolvimento de DRC (48-52). Entretanto, a relação causal entre AOS e DRC ainda não está clara. Muitos mecanismos foram propostos para explicar o potencial papel da AOS na função renal. Os componentes da AOS (adjunto a hipóxia intermitente e fragmentação do sono), podem ativar diversos caminhos que possivelmente desencadeiam o gradual desenvolvimento da DRC, incluindo hiperativação simpática, oscilação da PA, aumento dos marcadores inflamatórios, vasoconstricção, estresse oxidativo, entre outros (53, 54).

1.4 Potencial impacto da CDS na função renal

Os mecanismos subjacentes à potencial associação da duração do sono e a incidência de rápido declínio na função renal ainda precisam ser melhor elucidados. A CDS pode predispor ao desenvolvimento de DRC aumentando o risco do desenvolvimento dos fatores de risco para DRC. Por exemplo, indivíduos que reportam dormir <5 horas por noite apresentam 20% mais chances de desenvolver HAS e 57% mais chances de desenvolver DM num período de 10 anos em relação àqueles que dormem 7 horas por noite (55, 56). De fato, a curta e a longa duração do sono têm sido associadas com aumento dos marcadores inflamatórios, um processo já bem conhecido, que exerce importante papel na fisiopatologia de condições crônicas como DM, HAS e doença cardiovascular (57-60). Alguns estudos mostraram o potencial papel da curta duração do sono na ativação da endotelina, vasoconstritor que também é envolvido na patogênese da HAS (61). A CDS foi associada como um fator de risco independente para proteinúria (62) que é um fator prognóstico chave da DRC. Estudos realizados em humanos mostraram que a privação do sono aguda reduz a renina plasmática, angiotensina e os níveis de aldosterona e está associado com um aumento de excreção urinária de sódio e potássio. Em adicional, o padrão normal de diminuição da PA noturna é atenuado (63, 64). Similarmente, estudos em animais submetidos a privação de sono aguda mostraram um aumento da atividade simpática e redução dos níveis plasmáticos de angiotensina II (65), o que pode levar a importantes consequências fisiopatológicas.

1.5 Justificativas que respaldam este estudo

Apesar dos progressos realizados nesta área de pesquisa, muitas limitações estão presentes na grande maioria dos estudos que avaliaram o impacto cardiovascular da duração do sono. A maior limitação é o uso de questionários para avaliação da duração do sono, o que aumenta a subjetividade e a possibilidade de estimativas errôneas sobre a real duração do sono. Outra limitação é a de que os participantes dos estudos prévios não realizaram a polissonografia ou a monitorização portátil, poligrafia, para descartar a presença da AOS como um potencial fator de confusão que poderia influenciar esses resultados. Além disto, desconhece-se uma possível existência de uma interação entre a AOS e as alterações na duração do sono sobre diversos desfechos intermediários e eventos fatais e não fatais.

A DRC está associada com aumento da morbimortalidade bem como com a diminuição da qualidade de vida. Estima-se que 8 a 16% da população geral tenha DRC. A prevalência da DRC vem aumentando constantemente e esse aumento vem se tornando um problema de saúde pública mundial. Portanto, identificar e modificar os fatores de risco relacionados a DRC por meio de um diagnóstico precoce, educação, tratamento e intervenção para modificar estilos de vida tem se tornado cada vez mais importante. Embora estudos independentes sugiram que a AOS e a CDS estejam associados com uma piora da função renal e o desenvolvimento de DRC, os resultados não são consistentes e a vasta maioria dos estudos que avaliou a duração do sono realizou avaliações subjetivas. Mais importante, estudos que avaliaram AOS não avaliaram CDS e vice-versa. Desta forma, não está claro se individualmente tanto a AOS quanto a CDS podem estar associadas com a piora da taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes com alto risco cardiovascular bem como a interação das duas condições. A importância deste tema se respalda pelo fato de que o comprometimento da função renal tem impacto prognóstico na DAC (45). Desta forma, elaboramos este projeto para explorar as consequências destes 2 distúrbios do sono e a interação de ambos na função renal e DRC e no prognóstico em pacientes com DAC estabelecida.

2. Hipóteses

- 1- A presença da AOS, da CDS e a interação de ambos são fatores independentes associados com o comprometimento da função renal em pacientes com DAC estabelecida que foram submetidos ao implante do *stent* coronariano de forma eletiva;
- 2- Por ser o sobrepeso e a obesidade muito comuns na DAC, fazemos a hipótese de que a AOS é muito mais frequente do que a CDS nestes pacientes.
- 3- Os pacientes que apresentam a AOS, a CDS ou ambos, têm um pior prognóstico e podem apresentar novos eventos fatais e não fatais de origem cardiovascular durante o tempo de seguimento do estudo.

3. Objetivo

3.1 Objetivo Primário

Avaliar a potencial associação entre a AOS, a CDS e a interação de ambas na função renal e DRC em pacientes com DAC estabelecida que foram submetidos à Intervenção Coronária Percutânea (ICP) com implante de *stent* coronariano;

3.2 Objetivos Secundários

1. Avaliar a frequência da AOS e da CDS em pacientes com DAC que foram submetidos à ICP com implante de *stent* coronariano;
2. Avaliar o prognóstico dos referidos distúrbios do sono nos pacientes com DAC que foram submetidos à ICP com implante de *stent* coronariano.

4. Material e Métodos

4.1 Pacientes do estudo

Neste estudo de coorte com análise transversal inicial (para avaliação dos desfechos primários deste estudo) e depois prospectiva, recrutamos durante o período de Maio de 2014 até Abril de 2017, no Serviço de Hemodinâmica, pacientes com DAC submetidos à ICP eletiva com implante de *stent* em um ou mais territórios coronarianos. Todos os pacientes aceitaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de serem incluídos ao Protocolo desta Pesquisa. Este projeto foi aprovado no Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (SDC:3931/13/056). Por este estudo ser parte do estudo multicêntrico *Sleep Stent Study*, seguimos os mesmos critérios (21). Especificamente, incluímos pacientes acima de 18 anos que foram submetidos à ICP com sucesso, definido por estenose residual <20% e fluxo TIMI grau 2-3, que consiste em uma avaliação angiográfica do fluxo da artéria segundo a escala qualitativa introduzida pelo *Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group* (TIMI) em que: grau 0 indica obstrução completa da artéria, grau 1 indica que o contraste penetra além do ponto de obstrução, não opacificando completamente o vaso ; grau 2 indica opacificação em todo o vaso, porém com fluxo retardado; grau 3, há perfusão na artéria, com fluxo normal (66, 67).

Excluímos pacientes com diagnóstico prévio de AOS em tratamento específico para este distúrbio do sono, pacientes com instabilidade clínica (hipotensão persistente, insuficiência cardíaca, choque, arritmias complexas (por exemplo: taquicardia ventricular) e distúrbios de condução agudos) bem como pacientes com desfibriladores implantáveis, com limitada expectativa de vida (<1 ano), em programa de transplantes ou transplantados e naqueles com impossibilidade de fornecer o consentimento para participação do estudo.

Para os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e aceitaram participar do protocolo, realizamos uma avaliação clínica que constou de preenchimento da ficha clínica (Anexo 1), dados antropométricos, aferição da PA padronizada pela equipe de enfermagem do InCor, realizada antes do procedimento de angioplastia e preenchimento de questionários para avaliação do risco para a AOS (Questionário de Berlim) e o grau de sonolência (Escala de Sonolência de Epworth) já utilizados em Língua Portuguesa (68, 69).

Questionário de Berlim (Anexo 2): Este questionário classifica os pacientes em alto ou baixo risco para AOS. A resposta se baseia em três categorias de sintomas: ronco, cansaço e presença de comorbidades como HAS e/ou $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Para ser considerado de alto risco, o paciente deve pontuar positivo em pelo menos duas categorias de sintomas. Este questionário é amplamente utilizado em língua portuguesa na prática clínica em estudos clínicos (68, 70).

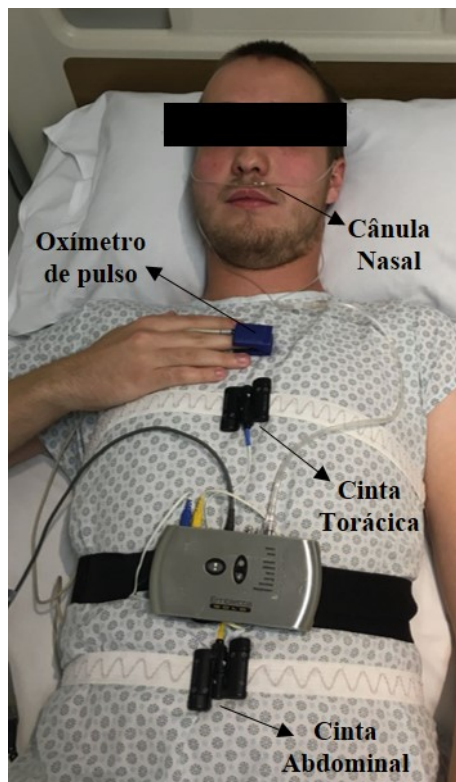
Escala de Sonolência de Epworth (Anexo 3): Este questionário é utilizado para avaliar subjetivamente sonolência diurna excessiva. Resumidamente, o paciente avalia a chance de cochilar em oito diferentes condições da vida diária. Uma pontuação acima de 10 pontos representa a presença de sonolência diurna excessiva (69, 71).

4.2 Monitorização do Sono

4.2.1 Poligrafia portátil

Para o diagnóstico da AOS, utilizamos o monitor portátil do sono (Embletta Gold®) de acordo com as Diretrizes Americanas em todos os pacientes deste estudo (72, 73). Este aparelho consiste em uma monitorização simplificada incluindo o fluxo aéreo pela cânula nasal, cintas torácicas e abdominais para detecção de movimentos respiratórios e a oximetria, como demonstrado na figura 7. Um estudo de Tiihonen, em 2009, validou a utilização do monitor portátil (polígrafo) que consistiu na gravação dos movimentos respiratórios, fluxo nasal, sensor de posicionamento, saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e frequência cardíaca, em 169 pacientes, em que 80% dos exames realizados foram considerados aceitáveis. O polígrafo foi considerado como uma alternativa mais barata, tecnicamente confiável e sensível para o diagnóstico da AOS (74).

Figura 7 - Representação de um exame de poligrafia portátil, oximetria de pulso, cintas torácicas e abdominais e cânula nasal. Fonte: Laboratório do sono – InCor.



Definimos apneia obstrutiva quando houve redução de mais de 90% do fluxo aéreo, observado pela cânula nasal, com presença de esforço respiratório verificado pelas cintas abdominal e torácica. A hipopneia foi definida quando houve redução de pelo menos 30% do fluxo aéreo, observado pela cânula nasal, associado à queda na saturação de 3%. Consideramos o diagnóstico da AOS pela poligrafia quando o IAH for igual ou maior do que 15 eventos/hora (consideramos uma AOS significativa aquelas de moderada a importante) (73). A opção pela utilização deste critério foi respaldada por evidências de que formas leves da AOS parecem não estar associadas com o aumento do risco cardiovascular (75). A monitorização do sono ocorreu no período intra-hospitalar (após a retirada do introdutor para evitar fatores de desconforto que podem atrapalhar o sono). Optamos por não fazer a monitorização do sono antes do implante do *stent* por 2 razões: 1) somente os pacientes que realizaram implante de *stent* com sucesso foram recrutados; 2) impossibilidade real de fazermos exames do sono em pacientes com síndrome coronariana aguda em que a realização do cateterismo é usualmente rápida.

Todos os exames foram pré laudados e laudados por um único pesquisador de maneira “cega”, ou seja, sem checagem de antecedentes, comorbidades, exames laboratoriais ou internações prévias para que de nenhuma forma qualquer informação sobre o paciente influenciasse nos laudos da poligrafia. Os pacientes receberam uma cópia do laudo do exame e para os que tiveram o diagnóstico de AOS, encaminhamos para seguimento ambulatorial.

4.2.2 Duração do Sono.

A duração do sono foi avaliada de forma objetiva com a colocação do actígrafo de pulso por 1 semana (Figuras 8 e 9). Após aproximadamente um mês da realização do procedimento, solicitamos que o paciente retornasse ao hospital para a retirada do aparelho para a realização do exame de actigrafia.

O actígrafo monitora a atividade de pulso por conter acelerômetros de alta sensibilidade que contam movimentos do pulso em épocas de 30 segundos (76). Para cada noite de actigrafia, o tempo total na cama assim como a hora exata que eles começaram a tentar adormecer e após o despertar foram coletados. A actigrafia de pulso foi validada contra a polissonografia, demonstrando uma correlação de mais de 0,9 em indivíduos saudáveis para a duração do sono total (77) com a vantagem de poder ser realizada fora do ambiente hospitalar, seguindo a rotina de cada participante.

A figura 8 mostra o actígrafo de pulso utilizado pelos pacientes deste estudo:

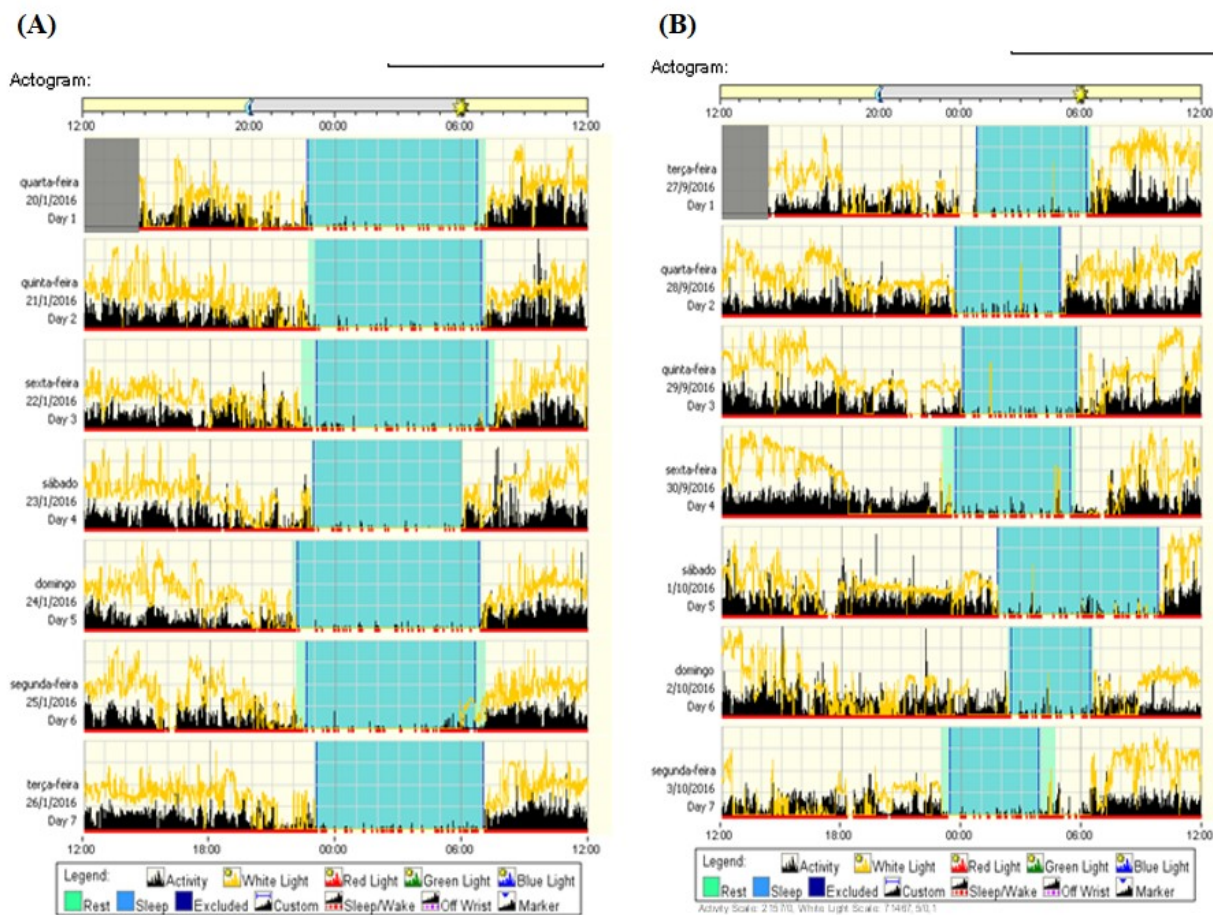
Figura 8 - Actígrafo de pulso Actiwatch 2, Philips, Respironics®. Fonte: Laboratório do Sono - InCor



Actígrafo de pulso

A figura 9 mostra dois exemplos de gráficos gerados pelo software Philips Actiware 6® e representam os 7 dias que o paciente utilizou o aparelho. Em preto identificamos o nível de atividade do paciente durante o dia. O traçado em amarelo representa luzes acesas ou a luz do dia. O traçado em verde água representa que o paciente diminuiu seu nível de atividade, mas ainda não está dormindo (*rest*) e o azul claro representa o tempo de sono do paciente. Além disso, é gerado uma tabela descritiva de cada dia que o paciente utilizou o aparelho com os seguintes parâmetros: hora que deitou na cama, hora que levantou da cama, tempo total na cama, horas totais de sono, tempo de latência e *wake after sleep onset* (WASO), que representa o tempo acordado durante a noite em minutos.

Figura 9 - Representação real de um exame de actigrafia. (A) Paciente com duração de sono normal (média de 7,25 horas de sono em 7 dias). (B) Paciente com curta duração de sono (média de 4,5 horas de sono em 7 dias). Fonte: Laboratório do Sono – InCor.



4.3 Avaliação da função renal

Todos os pacientes realizaram a coleta de sangue antes de realizar o procedimento de ICP, de acordo com a rotina do hospital. A definição e classificação da TFG segue a *Kidney Disease: Improving Global Outcomes staging nomenclature*. A TFG foi calculada usando as equações do *Chronic Kidney Disease: Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* (78) sem correções para raça porque não adiciona informações significativas para brasileiros (79). Nesta análise, categorizamos a TFG em 2 níveis: $TFG \leq 60\text{mL/min/1.73 m}^2$ (correspondente a DRC moderada a grave) e $TFG > 60\text{mL/min/1.73 m}^2$ (normal a levemente reduzido) como mostrado na figura abaixo (Figura 10).

Figura 10 - Classificação da taxa de filtração glomerular (TFG) na doença renal crônica (DRC) pela fórmula de CKD_EPI. Fonte: modificado de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group*. *Kidney Int.* 2013:1-150.

Categoria TFG	TFG (ml/min/1.73m²)	Descrição
G1	≥ 90	Normal ou aumentado
G2	60-89	Levemente diminuído
G3a	45-59	Diminuição leve à moderada
G3b	30-44	Diminuição moderada à grave
G4	15-29	Diminuição grave
G5	<15	Insuficiência renal terminal

4.4 Avaliação de desfechos e adjudicação de eventos

Acompanhamos estes pacientes por meio de visitas ao Laboratório do Sono do InCor, ligações telefônicas e checagem de prontuários digitais ao completar 1 mês, 6 meses e então anualmente após a data da intervenção, procurando ativamente por eventos após a monitorização do sono. Os eventos foram avaliados por pesquisadores que desconheciam a presença ou ausência da AOS, bem como da CDS e seguiam critérios padronizados de definições dos eventos cardiovasculares, descrito no anexo 4.

4.5 Análise estatística

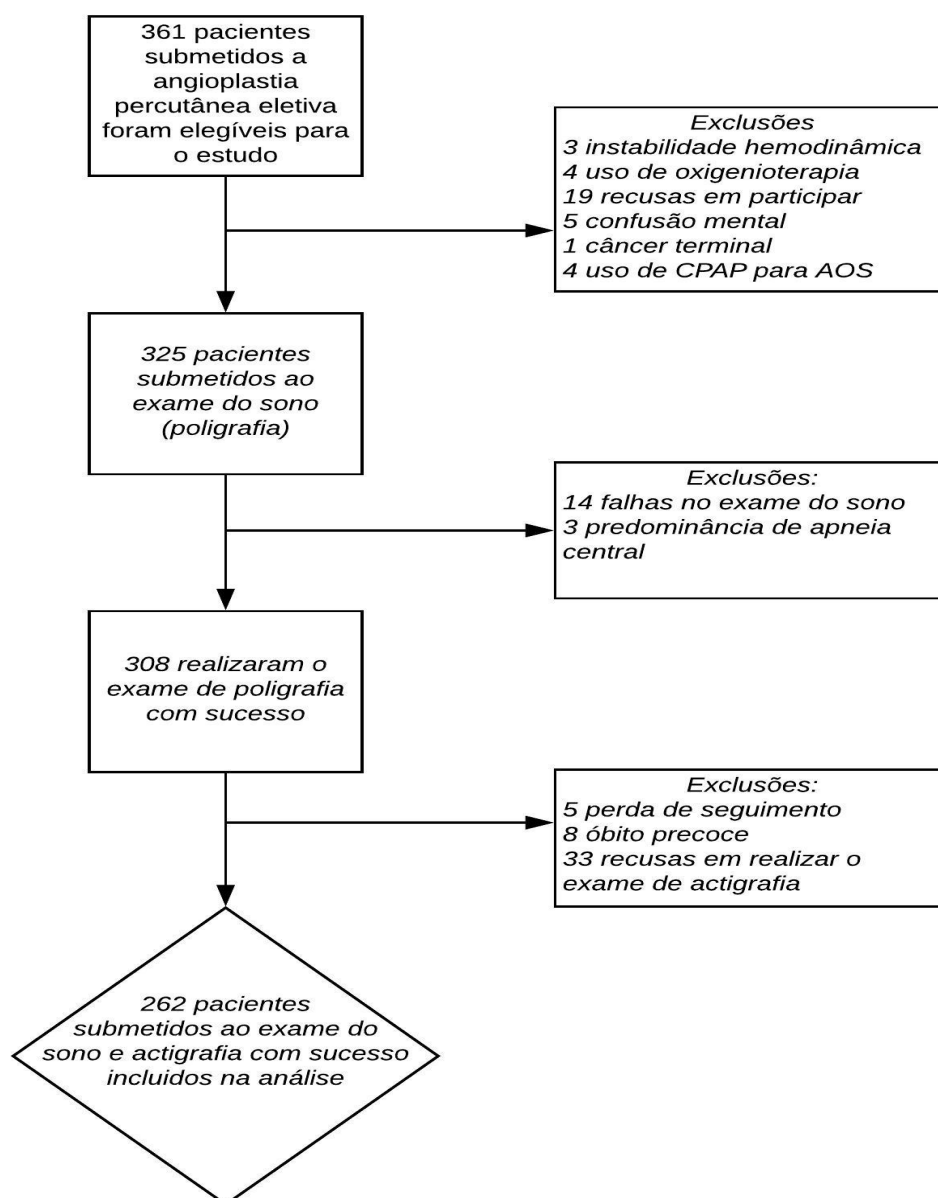
Os dados foram analisados com o software SPSS 24.0 (IBM Corporation). As variáveis descritivas foram apresentadas com média \pm desvio padrão (DP) ou mediana [intervalo interquartil] para variáveis contínuas e n (%) para as variáveis categóricas. Para testar a normalidade da distribuição foi utilizado o teste Kolmogorov-Smirnov. Foi utilizado o teste qui quadrado de Person (χ^2) ou teste exato de Fisher, quando apropriado, para comparação das variáveis antropométricas, dados de medicações, comorbidades e dados derivados da poligrafia e actigrafia entre os grupos do estudo.

Por meio da análise de regressão linear foi identificadas associações da TFG com AOS e CDS. Nós construímos três modelos de ajustes: modelo 1 (sem ajuste), modelo 2 (ajustado para índice de massa corpórea (IMC) e modelo 3 (ajustado para IMC, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão e tabagismo). A regressão logística foi utilizada para avaliar a associação da DRC com AOS e CDS ajustadas para os já mencionados fatores de confusão. Os efeitos de modificação foram avaliados pela inclusão de um termo de interação entre AOS e CDS. Realizamos uma análise adicional classificando CDS <5 horas, bem como AOS e a duração do sono como variáveis contínuas (IAH e duração do sono em horas). Para todos os testes, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo (bicaudal).

5. Resultados

De um total de 361 pacientes que foram avaliados, 36 não preenchiam os critérios de inclusão e 63 foram excluídos por diferentes motivos. Portanto, 262 pacientes foram selecionados para a análise final. Detalhes do processo de seleção e causas de exclusões estão apresentadas na figura 11. De maneira geral, a frequência da AOS (independente da classificação de CDS) e da CDS (independente da classificação de AOS) foi de 58,4% e 25,6%, respectivamente.

Figura 11 - Fluxograma de inclusão de pacientes.



A tabela 1 mostra as características basais dos pacientes recrutados no estudo. De forma geral, os pacientes eram predominantemente homens de meia idade, da raça branca e tinham em média sobrepeso e um número significativo de comorbidades. Como esperado para pacientes com DAC, a maioria fazia uso de aspirina, beta-bloqueador, inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores de receptores de angiotensina e estatinas. Pacientes com AOS apresentaram maior PA sistólica e diastólica, maior sobrepeso e maior circunferência do pescoço e abdominal em relação ao grupo sem AOS. Os níveis de sangue, ureia, creatinina e glicose também foram significativamente maiores no grupo AOS do que no grupo sem AOS. Não foram observadas diferenças entre os grupos CDS e não CDS exceto pelos níveis de colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) mais baixos e uma porcentagem maior de pacientes que faziam uso de fibrato no grupo CDS. (Tabela 2)

Tabela 1 - Características dos pacientes de acordo com o grupo de estudo.

Variáveis	Total (n=262)	AOS (n=153)	Não-AOS (n=109)	P	CDS (n=67)	Não-CDS (n=195)	P
Sexo masculino, n (%)	168 (64,1)	105 (68,6)	63 (57,8)	0,07	51(76,1)	117(50)	0,01
Idade (anos), média (DP)	63±10	64±10	62±10	0,21	62±10	64±10	0,12
Caucasiano, n (%)	242 (92,4)	140 (91,5)	102 (93,6)	0,40	63 (94)	179 (91,8)	0,44
PA sistólica (mmHg), mediana (IQ)	130 (120-140)	130 (120-140)	120 (110-130)	<0,001	120 (120-140)	130 (120-140)	0,58
PA diastólica (mmHg), mediana (IQ)	80 (70-80)	80 (70-90)	70 (70-80)	<0,001	80 (70-80)	80 (70-80)	0,22
IMC (kg/m²), média (DP)	27,8±4,4	28,5±4,2	26,9±4,6	0,006	27,5 ±4,2	27,9 ±4,5	0,50
Circunferência do pescoço (cm), mediana (IQ)	40 (38-43)	41 (38-44)	36,5(38-42)	<0,001	40 (38-43)	40 (38-43)	0,26
Circunferência abdominal (cm), média (DP)	99,7±13	101,6±12,6	96,8±13	0,003	100,7±11	99,3±13	0,44
Comorbidades							
Tabagismo, n (%)	42 (16)	22 (14,4)	20 (18,3)	0,38	11(16,4)	31 (15,9)	0,92
Dislipidemia, n (%)	158 (60,3)	93 (60,8)	65 (59,6)	0,85	34 (50,7)	124 (63,6)	0,06
Hipertensão, n (%)	223 (85,4)	133 (87,5)	90 (82,6)	0,26	56 (83,6)	168 (86,2)	0,57
Diabetes <i>Mellitus</i>, n (%)	118 (45)	76 (49,7)	42 (38,5)	0,07	33 (49,3)	85 (43,6)	0,42
História familiar de DAC, n (%)	68 (26)	42 (27,5)	26 (23,9)	0,51	18 (26,9)	50 (25,6)	0,84
Infarto agudo do miocárdio prévio, n (%)	94 (35,9)	47 (30,7)	47 (43,1)	0,04	23 (34,3)	71 (36,4)	0,75
ICP prévia, n (%)	67 (25,6)	40 (26,1)	27 (24,8)	0,80	14 (20,9)	53 (27,2)	0,30
Revascularização do miocárdio prévia, n (%)	43 (16,4)	25 (16,3)	18 (16,5)	0,97	13 (19,4)	30 (15,4)	0,44
AVC, n (%)	14 (5,3)	6 (3,9)	8 (7,3)	0,22	2 (3,0)	12 (6,2)	0,29
Medicamentos Prévios							
Aspirina, n (%)	257 (98,1)	152 (99,3)	105 (96,3)	0,07	66 (98,5)	191 (97,9)	0,76
Beta Bloqueador, n (%)	200 (76,3)	117 (76,5)	83 (76,1)	0,95	52 (77,6)	148 (75,9)	0,77
IECA/BRA, n (%)	183 (69,8)	104 (68)	79 (72,5)	0,43	42 (62,7)	141 (72,3)	0,13
Estatina, n (%)	253 (96,6)	148 (96,7)	105 (96,3)	0,86	63 (94)	190 (97,4)	0,18
Ezetimibe, n (%)	12 (4,6)	6 (5,5)	6 (3,9)	0,54	4 (6,0)	8 (4,1)	0,53
Fibrato, n (%)	9 (3,4)	4 (2,6)	5 (4,6)	0,38	6 (9,0)	3 (1,5)	0,008

Abreviações: IQ: intervalo interquartil; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea, DAC: doença arterial coronariana, ICP: intervenção coronária percutânea; IECA/BRA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina/bloqueadores de receptores da angiotensina, PA: Pressão arterial.

Tabela 2 - Exames laboratoriais

Variáveis	Total (n=262)	AOS (n=153)	Não-AOS (n=109)	P	CDS (n=67)	Não-CDS (n=195)	P
Colesterol total (mg/dL) (mediana, IQ)	151 (121-185)	149,5 (121-184)	153 (123-190)	0,69	148 (118-170)	155 (124-194)	0,0
Triglicérides (mg/dL) (mediana, IQ)	126 (93-203)	144,5 (95,7-216,2)	115 (89-176)	0,08	134 (88-212)	125 (95-202)	0,9
LDL colesterol (mg/dL) (mediana, IQ)	82 (59-106)	81 (56-105)	84 (61-106)	0,54	76 (54-87,5)	85,5 (64-111)	0,0
HDL colesterol (mg/dL) (mediana, IQ)	38 (32-48)	38 (31-48)	38 (33-49)	0,62	36 (28-49)	38 (33-48)	0,2
Ureia (mg/dL) (mediana, IQ)	39,5 (30-50)	42 (32-58)	38 (29-48)	0,01	41 (32-50)	39 (30-50)	0,8
Creatinina (mg/dL) (mediana, IQ)	1,04 (0,86-1,28)	1,10 (0,89-1,39)	1,00 (0,83-1,14)	<0,001	1,08 (0,92-1,33)	1,03 (0,84-1,23)	0,0
Glicose (mg/dL) (mediana, IQ)	109 (96-145)	114 (96,2- 164,7)	105 (94,5-133)	0,02	106 (95-165)	109 (96,7-141)	0,7
HbA1c (%)	5,9 (5,4-7,45)	6,6 (5,7-7,7)	5,7 (5,3-6,0)	0,07	5,7 (5,4-7,8)	6,0 (5,4-7,5)	0,6
Troponina (ng/mL) (mediana, IQ)	0,012 (0,006-0,038)	0,01 (0,06-0,040)	0,015 (0,007-0,039)	0,15	0,008 (0,006-0,020)	0,013 (0,006-0,046)	0,1
CKMB (u/L) (mediana, IQ)	1,41 (0,85-2,16)	1,51 (0,97-2,40)	1,26 (0,69-2,02)	0,05	1,6 (0,96-3,02)	1,40 (0,81-2,10)	0,1

Abreviações: IQ: intervalo interquartil; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; HbA1c: Hemoglobina glicada; CKMB: Creatina Kinase-M.

A tabela 3 reporta os dados do sono da população estudada. Além das diferenças já esperadas na gravidade da AOS e parâmetros de hipoxemia, pacientes com AOS apresentaram maior tempo de WASO, apresentado em minutos, e uma diminuição da eficiência do sono em relação ao grupo sem AOS. No cenário da CDS, nós não observamos diferenças significantes na maioria dos parâmetros exceto na duração do sono e eficiência do sono, como já era esperado, no grupo CDS em relação ao não-CDS.

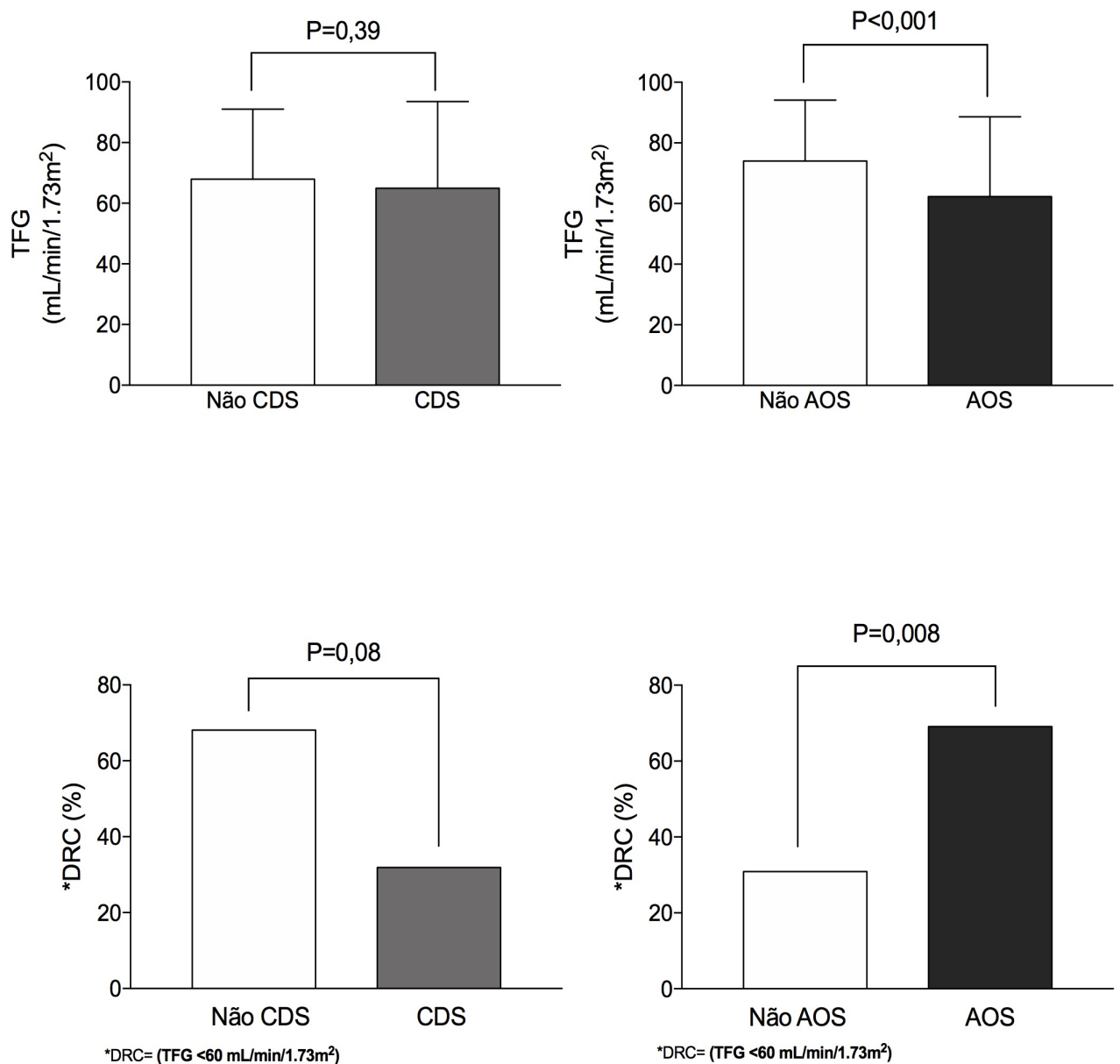
Tabela 3 - Dados do Sono

Variáveis	Total (n=262)	AOS (n=153)	Não-AOS (n=109)	P	CDS (n=67)	Não-CDS (n=195)	P
Poligrafia							
IAH (eventos/hora) (mediana, IQ)	20,1 (8,8 -39,05)	32,9 (23,7-50,9)	6,8 (3,5-10,9)	<0,001	21,1 (10,9-42,6)	19,3(8,5-36,8)	0,33
Índice de dessaturação (mediana, IQ)	18 (7-35,7)	31 (20,3-47,3)	5,9 (2,0-10,2)	<0,001	20,2 (7,4-38,4)	16 (6,7-34,9)	0,24
SpO ₂ Média (%)	92 (91-94)	92 (90-93)	93 (92-95)	<0,001	92 (91-94)	92 (91-94)	0,41
SpO ₂ Mínima (%)	84 (79-87)	81 (77-85)	87 (83-90)	<0,001	83 (77-87)	84 (80-87)	0,13
Tempo total SpO ₂ <90%	12,1 (1,17-51,6)	32 (8,9-80,05)	1,4 (0-10,3)	<0,001	20,7 (4,4-53,1)	10,5 (0,9-48,3)	0,32
AOS, n (%)	-	-	-	-	42 (62,7)	111 (56,9)	0,40
Actigrafia							
Duração do sono (min), mediana (IQ)	409(354-455)	426 (378- 479)	392 (357-458)	0,99	320 (295-344)	431 (399-473)	<0,001
WASO (min) (mediana, IQ)	49 (39-63)	53,4 (41,7-61,9)	45,5 (34,8-57,5)	<0,001	52,6 (40,8-70,5)	48 (39-62)	0,20
Eficiência do sono (%)	82,14 (76,5-85,8)	80,5 (75-84,8)	83,4 (77,6-86,6)	0,008	75,8 (68,8-81,1)	83,7 (78,4-86,4)	<0,001
Latência do sono (min) (median, IR)	21,5 (12,6-38,8)	24,3(13,4-40,9)	20,5 (12,1-34,2)	0,24	22,43 (11,6-43)	21,4 (13,2-37,4)	0,80
CDS, n (%)	-	42 (27,5)	25 (22,9)	0,40	-	-	-
Questionários Sono							
Escala de sonolência de Epworth >10, n (%)	133 (50,8)	88 (57,5)	45 (41,3)	0,01	33 (49,3)	100 (51,3)	0,77
Berlim alto risco, n (%)	197 (75,2)	123 (80,4)	74 (67,9)	0,02	47 (70,1)	150 (76,9)	0,26

Abreviações: IAH: índice de apneia e hipopneia; IQ: Intervalo interquartil; AOS: apneia obstrutiva do sono; CDS: Curta duração do sono; IQ: intervalo interquartil; SpO₂: Saturação periférica de oxigênio, WASO: despertares após o início do sono; *min*: *minutes*.

A figura 12 mostra que o grupo AOS apresentou menor TFG e maior % de DRC quando comparado ao grupo sem AOS. Estes achados não foram observados na comparação dos pacientes com e sem CDS.

Figura 12 - Taxa de filtração glomerular (TFG) e frequência de doença renal crônica (DRC) de acordo com os grupos.



Na análise de regressão linear, apresentada na tabela abaixo, a AOS foi independentemente associada com menor TFG no modelo sem ajuste (modelo 1), ajustado para IMC (modelo 2) e ajustado para IMC, hipertensão, diabetes mellitus e tabagismo (modelo 3). Em contraste, a CDS não foi independentemente associada com TFG, nem na interação entre AOS e CDS.

Tabela 4 - Análise de regressão linear avaliando a associação da AOS, CDS e a interação de ambas com a taxa de filtração glomerular.

	Modelo 1^a	p	Modelo 2^δ	p	Modelo 3^γ	p
AOS, β (95% CI)	-11,68 (-17,57 – -5,78)	<0,001	-11,70 (-17,53 – -5,73)	<0,001	-10,65 (-16,53 – -4,76)	<0,001
CDS, β (95% CI)	-2,85 (-9,72 – 4,00)	0,41	-2,96 (-9,83 – 3,89)	0,39	-2,29 (-9,02 – 4,44)	0,50
Interação, β (95% CI)	-8,31 (-21,96 – 5,34)	0,23	-8,34 (-22,03 – 5,34)	0,23	-7,5 (-20,98 – 5,91)	0,27

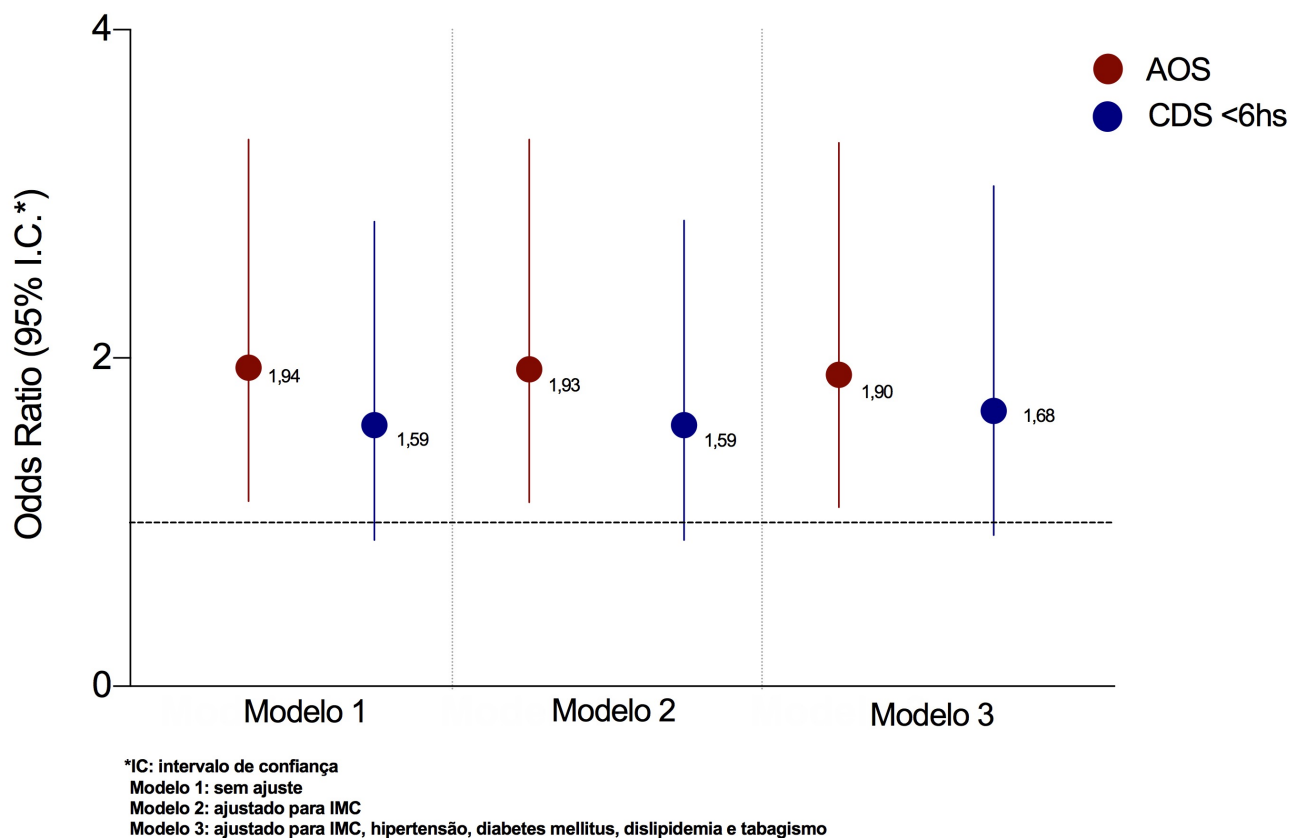
^a **Modelo 1: Sem ajuste**

^δ **Modelo 2: Ajustado para IMC**

^γ **Modelo 3: Modelo 2 + ajustado para HAS, DM, DLP, tabagismo**

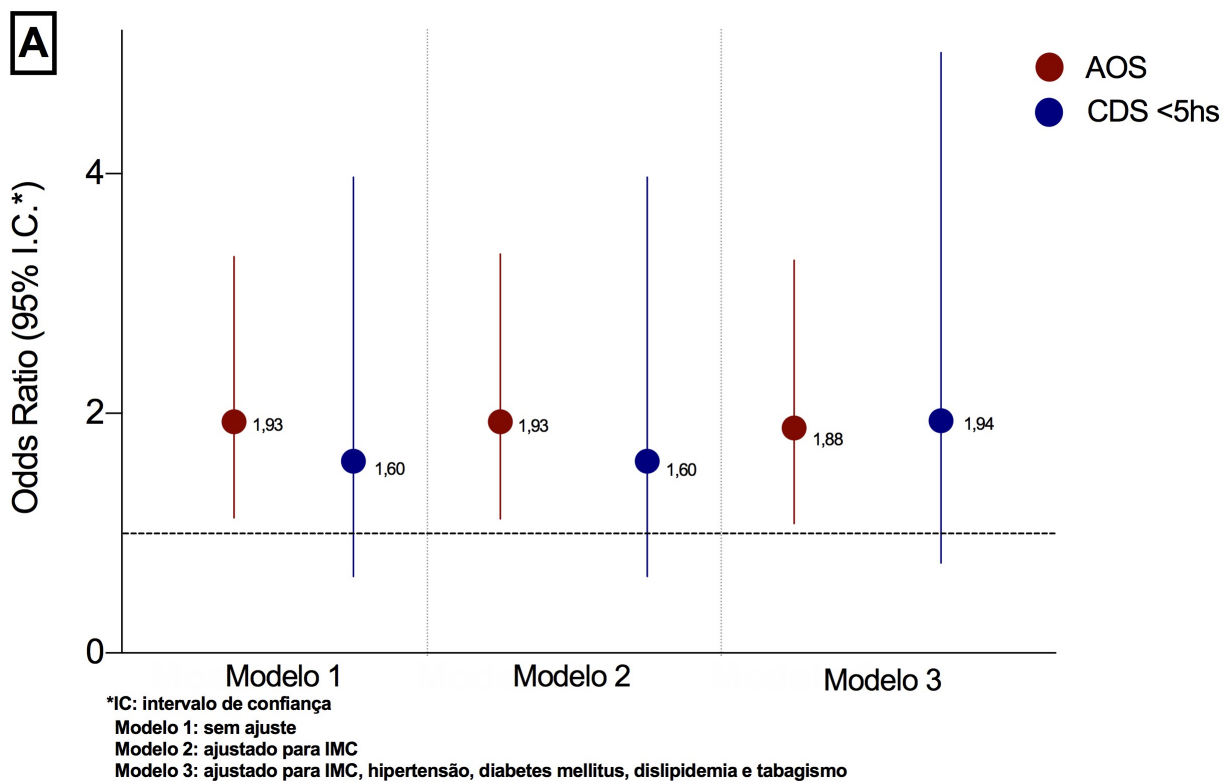
A figura 13 mostra a análise de regressão logística. Nós encontramos que a AOS foi independentemente associada com DRC. Novamente, não observamos diferenças estatisticamente significantes no cenário da CDS nem na análise de interação entre AOS e a CDS.

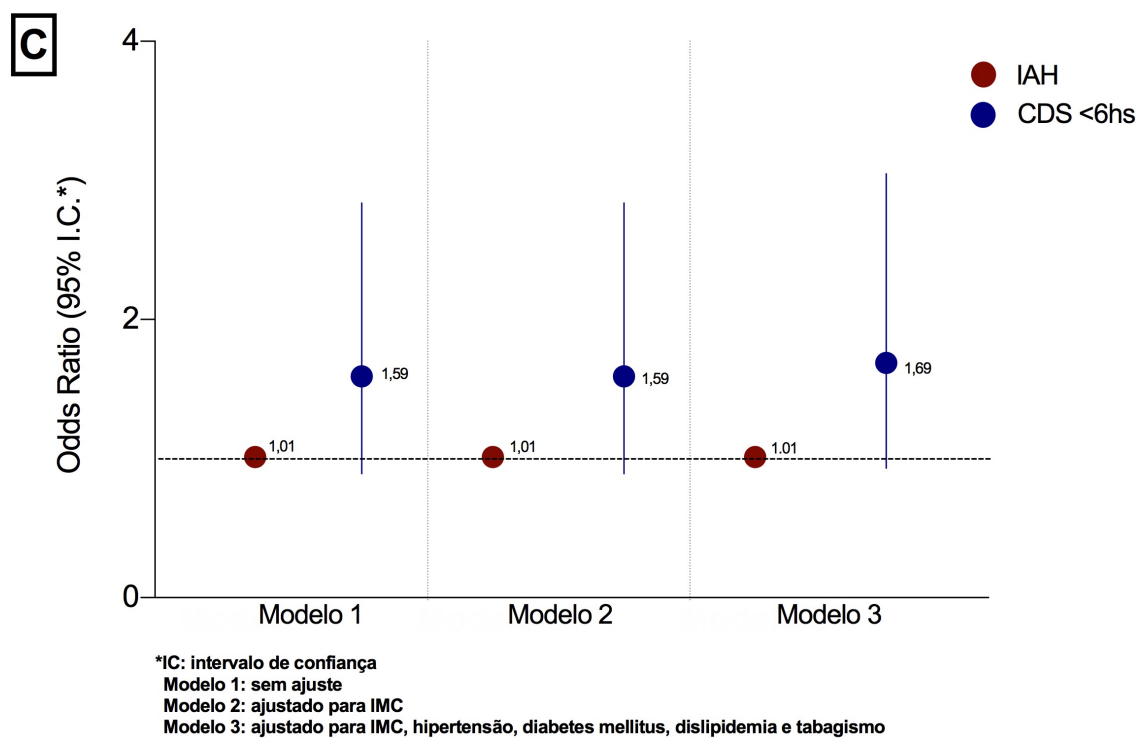
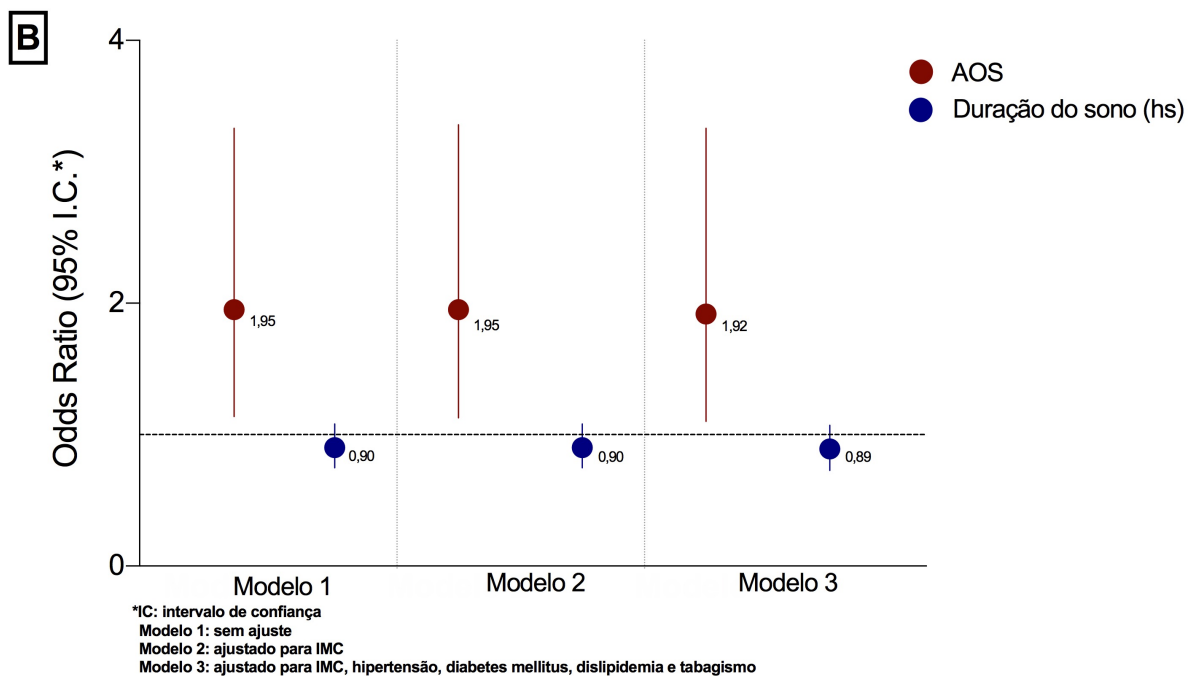
Figura 13 - Modelo de regressão logística relacionando a taxa de filtração glomerular (TFG) e as variáveis dependentes – apneia obstrutiva do sono (AOS) e curta duração do sono (CDS) < 6 horas.

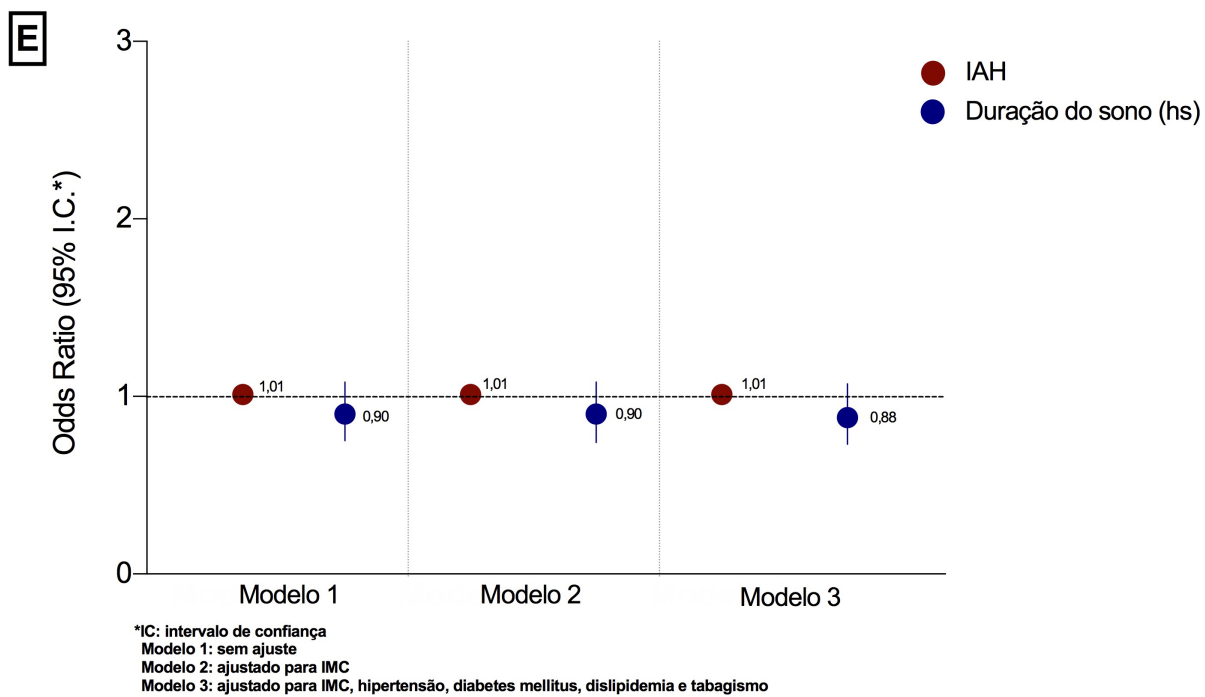
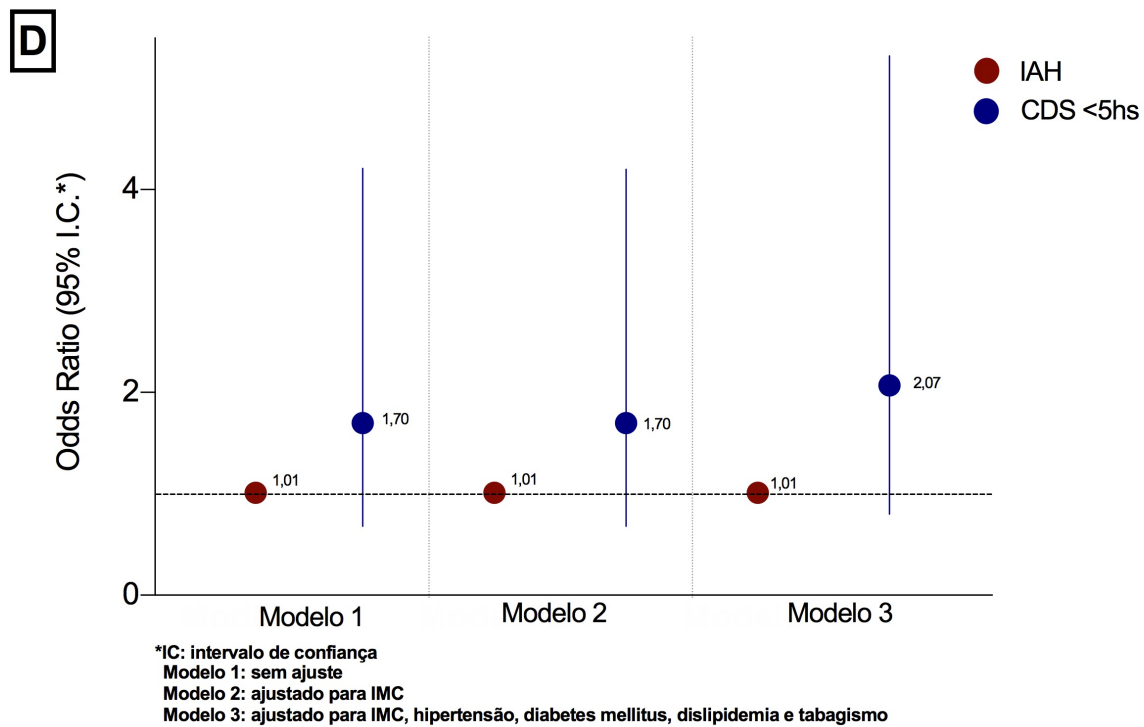


Na análise de regressão logística (Figura 14) classificando a CDS<5 horas e as formas contínuas de classificação (IAH e duração do sono em horas), consistentemente, nós encontramos que o IAH, mas não a duração do sono, foi independentemente associada com a TFG ($p<0.001$).

Figura 14 - Modelo de regressão logística relacionando a taxa de filtração glomerular (TFG) e as variáveis dependentes. A: Apneia obstrutiva do sono (AOS) e curta duração do sono (CDS) <5hr; B: Índice de apneia e hipopneia (IAH) e curta duração do sono (CDS) <6hs; C: Apneia obstrutiva do sono (AOS) e duração do sono (hs); D: Índice de apneia e hipopneia (IAH) e curta duração do sono (CDS) <5hrs; E: Índice de apneia e hipopneia (IAH) e duração do sono (hs).







Abaixo estão apresentados os eventos ocorridos até Dezembro de 2017. O tempo de seguimento mediano foi de 25 meses. Ocorreram 6 AVCs, 15 IAM, 1 RM, 14 estenoses de *stent* e 7 óbitos de origem cardiovascular. Não houve diferença entre os grupos.

Tabela 5 – Evento Cardiovascular

Eventos	Total (262)	AOS (153)	Não-AOS (109)	p	CDS (111)	Não-CDS (42)	p
AVC, n (%)	6 (2,3)	3 (2,0)	3 (2,8)	0,69	1 (1,5)	5 (2,6)	1,00
IAM, n (%)	15(5,7)	10 (6,5)	5 (4,6)	0,50	4 (6,0)	11 (5,6)	1,00
RM, n (%)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,9)	0,41	0 (0)	1 (0,5)	1,00
Reestenose, n (%)	14(5,3)	9 (5,9)	5 (4,6)	0,64	4 (6,0)	10 (5,1)	0,75
Óbito cardiovascular, n (%)	7 (2,7)	5 (3,3)	2 (1,8)	0,70	4 (6,0)	3 (1,5)	0,07
Todos os eventos, n (%)	47(17,9)	28 (18,3)	19 (17,4)	0,85	13 (19,4)	34 (17,4)	0,71
Eventos cardíacos e cerebrovasculares	29 (11,1)	18 (11,8)	11 (10,1)	0,67	9 (13,4)	20 (10,3)	0,47
Tempo de seguimento (meses)	25 (12-35)	24 (12-34)	29 (13-38)	0,22	24 (12-35)	28 (13-35)	0,27

AVC: acidente vascular cerebral, IAM: infarto agudo do miocárdio, RM: revascularização do miocárdio.

Todos os pacientes com diagnóstico de AOS e CDS receberam orientações relacionadas à higiene do sono e os pacientes com AOS foram encaminhados para o seguimento ambulatorial. No entanto, nenhum estava em uso do CPAP (provavelmente explicado pela não disponibilidade deste tratamento no Sistema Único de Saúde).

6. Discussão

Nosso estudo inclui uma amostra representativa de pacientes com DAC para explorar a associação da AOS, CDS e a interação de ambas na função renal e a presença de DRC significativa, bem como avaliar o prognóstico destes pacientes com relação à novos eventos fatais e não-fatais de origem cardiovascular. Nós encontramos que quase 50% dos pacientes apresentaram AOS moderada a grave e aproximadamente um quarto dos pacientes apresentou CDS pela definição proposta. Contrária à nossa hipótese, a AOS, mas não a CDS, apresentou menor TFG e maior frequência de DRC quando comparado aos respectivos grupos sem estes distúrbios. A análise de regressão linear mostrou que a AOS foi independentemente associada com menor TFG. Consistentemente, a análise de regressão logística mostrou que, mais uma vez, somente a AOS foi independentemente associada com a presença da DRC. As análises de interação da AOS e CDS com a TFG e DRC não foram significantes. Estes resultados foram similares após usarmos critérios mais rigorosos para a CDS ou quando avaliamos o IAH ou duração do sono como variáveis contínuas. Considerando a significância clínica do comprometimento da função renal na DAC (80, 81), estes resultados sugerem o potencial papel da AOS no prognóstico destes pacientes. No entanto, ao acompanharmos estes pacientes por um período médio de 25 meses, não encontramos diferenças significantes com relação à desfechos de origem cardiovascular e não cardiovascular. Como discutiremos adiante, os dados referentes aos eventos devem ser interpretados com cautela pelo tamanho amostral incluído.

O potencial impacto da AOS em pacientes com DAC tem recebido um interesse crescente na literatura. De fato, a AOS é comum em pacientes com DAC (21, 82). Além de ser comum, a coorte prospectiva do *Sleep Stent Study* mostrou que a AOS foi independentemente associada com maiores taxas de eventos cardíacos e cerebrovasculares-combinados, uma composição de mortalidade cardiovascular, IAM, AVC e nova revascularização não planejada em diferentes centros especializados com pacientes submetidos com sucesso à angioplastia percutânea eletiva (21). Estes achados foram reproduzidos por outros grupos (83, 84). No entanto, tanto o *Sleep and Stent Study* e estes outros trabalhos descritos não avaliaram a duração do sono e conseqüentemente a interação destas condições. No cenário isolado da duração do sono, evidências consistentes mostraram que ambos, curta e longa duração do sono, avaliadas de maneira subjetiva,

aumentaram a mortalidade cardiovascular (9). Entretanto, pouca atenção foi dada ao potencial impacto da duração do sono em pacientes com DAC (85). O potencial papel da AOS e da CDS na DAC também foi pouco explorado até o momento. Recentemente, Fukuoka e colaboradores encontraram que a hipóxia intermitente e a CDS foram independentemente associados com níveis séricos elevados de proteína C reativa em 161 pacientes com DAC (86). Entretanto, este estudo avaliou a duração do sono usando análises subjetivas, que pode não refletir o tempo real de sono. Em nosso estudo, nós cuidadosamente avaliamos a AOS e a CDS de maneira objetiva. Focando na função renal e na frequência da DRC, nós encontramos que pacientes que apresentaram somente a AOS tiveram pior TFG. Portanto, nosso estudo adiciona à literatura atual realizando um confronto direto da AOS e da CDS em pacientes com alto risco cardiovascular.

Estudos independentes sugerem que a AOS pode ter impacto significativo em alterar a fisiologia renal, promovendo potenciais implicações para o surgimento da DRC (87, 88). Um estudo transversal com 91 adultos obesos sem DAC estabelecida mostrou que AOS grave foi associada com maior concentração de creatinina sérica (89). Chou e colaboradores avaliaram 998 pacientes e encontraram que a gravidade da AOS foi correlacionada com comprometimento da função renal em pacientes hipertensos e com hipertensão resistente (90). Ahmed e colaboradores, em um estudo transversal com 858 pacientes, encontraram que a hipóxia noturna foi significativamente associada com maior risco de perda da função renal no seguimento médio de 2,1 anos (91). Achados similares foram encontrados por Sakaguchi e colaboradores em um estudo multicentrico com 80 pacientes não obesos e com DRC. No seguimento médio de 1 ano, este estudo mostrou que os pacientes que apresentavam maior hipoxemia noturna apresentaram um declínio 3 a 4 vezes maior da TFG (92). Em uma grande coorte de mais de 3 milhões de veteranos dos Estados Unidos, o diagnóstico de AOS foi associado com maior mortalidade, DAC, AVC e DRC, juntamente com um declínio mais rápido da função renal (93). Todos estes autores especulam que os eventos associados com a AOS, podem contribuir para o desenvolvimento da DRC por meio de vários mecanismos: A hipóxia crônica intermitente ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático que, à longo prazo, pode levar ao progressivo desenvolvimento da doença renal por meio da elevação da PA, hiperfiltração glomerular e desenvolvimento de fibrose renal (94, 95). A hipóxia intermitente induz também ao aumento das espécies reativas de oxigênio e pode

desencadear uma inflamação sistêmica que por sua vez, pode levar à disfunção endotelial e contribuir para proteinúria e diminuição da TFG (96-98). Como esperado, pacientes com AOS apresentaram maior índice de dessaturação, maior tempo total SpO₂ <90% podendo ser uma justificativa plausível relacionando a AOS com a maior frequência da DRC. Desta forma, nosso estudo sugere que a AOS pode contribuir para a DRC nos pacientes com DAC. Neste sentido, a AOS pode servir como um mediador para a diminuição da função renal e contribuir por esta via para o pior prognóstico dos pacientes com DAC (o que não descarta a possibilidade de que outros mecanismos estejam envolvidos, tais como: a aceleração do processo de aterosclerose (28, 29), instabilização da placa aterosclerótica estabelecida, etc). Os mecanismos citados anteriormente da AOS atuam juntos para promover o desenvolvimento da aterosclerose.

No tocante à CDS, as evidências são mais escassas. Um estudo retrospectivo avaliando uma base de dados (2004-2006) de 128.486 americanos mostrou uma prevalência maior de DRC naqueles que referiam dormir menos que 6 horas/noite ou mais que 8 horas/noite em relação àqueles que dormiam 7 horas/noite, no entanto, tanto a CDS quanto a DRC foram avaliadas de maneira subjetiva (61). Estudos recentes mostraram um maior risco de HAS em pacientes com CDS (99, 100), obesidade e DM (101). Um estudo de Ren e colaboradores avaliou o impacto da duração do sono (de maneira subjetiva e objetiva) e da AOS em pacientes com hipertensão. A CDS somente quando avaliada de maneira objetiva, e não a subjetiva, aumentou o risco para hipertensão em 45% (OR, 1.45; 95% IC, 1.14-1.84) (102). Disto isto, devemos ter cautela ao analisar os resultados dos estudos que avaliaram a CDS de maneira subjetiva, visto que, há uma variabilidade dependente da percepção do paciente, que muitas vezes não corresponde à realidade.

Em contraste ao observado com a AOS, nosso estudo apontou que a CDS (avaliada de maneira categórica e contínua), não foi associada com menor TFG ou com a presença de DRC. Além disso, a CDS não interagiu com a AOS na associação com o comprometimento da função renal. Os nossos achados com relação a CDS não estão consistentes com a literatura. Em um estudo realizado por Sasazaki e colaboradores, com 3600 participantes e um seguimento médio de 4,4 anos, avaliando a CDS e a função renal em trabalhos noturnos, a CDS foi associada com maior risco para DRC (103). É concebível que a CDS possa ter alguma influência na função renal desta população específica de trabalhadores noturnos, mas, estudos futuros são necessários para avaliar esse

perfil de pacientes. É possível que o impacto negativo da CDS, quando avaliado de maneira isolada e objetiva, não seja significativo na função renal e potencialmente o maior sinal biológico esteja relacionado com a AOS (em especial à hipóxia intermitente). É preciso mencionar que potencialmente este subgrupo de pacientes com CDS seja um grupo heterogêneo. Isto porque ter uma CDS não significa necessariamente que o paciente apresente privação do sono. As necessidades de sono tem uma clara particularidade individual e também relacionados à idade. No entanto, os nossos resultados permaneceram inalterados mesmo quando selecionamos critérios mais rigorosos para definir a CDS ou quando avaliamos a duração do sono de forma contínua.

As potenciais implicações dos achados do nosso trabalho não são desprezíveis, considerando que a DRC é um marcador de pior prognóstico em pacientes com DAC (80, 81). Em um estudo retrospectivo com 4600 pacientes com AOS, Lee e colaboradores encontraram um aumento de 1,94 vezes na incidência de DRC e 2,2 mais chances da incidência de estágio final da doença renal crônica (104). Merlino e colaboradores, em um estudo com 886 pacientes diáliticos, encontraram que 23% deles apresentavam o diagnóstico de AOS (105). Dados recentes sobre a ocorrência AOS na DRC apresentados por Nicholl e colaboradores, mostram que a AOS estava relacionada com importante declínio da função renal. Eles encontraram que aproximadamente 50% dos pacientes com DRC e DRC em estágio terminal apresentavam hipóxia noturna, que pode contribuir para perda da função renal e aumento do risco de doenças cardiovasculares (106). No entanto, a ineficácia da melhora da função renal com o tratamento com CPAP no estudo SAVE (subestudo abrangendo 200 pacientes) (107) deve ser confirmada em novos estudos, considerando as seguintes importantes questões: 1) pacientes com hipoxemia grave, que potencialmente são os que mais se beneficiam com o tratamento com o CPAP, foram excluídos. Interessantemente, os autores relataram que SpO₂ basal abaixo de 85% foi um preditivo de alto risco para DRC após vários anos de seguimento. 2) a baixa adesão ao CPAP pode parcialmente explicar esses resultados.

Além dos resultados encontrados pelo já mencionado *Sleep Stent Study* (21) com relação à eventos cardiovasculares, estudos prévios encontraram resultados semelhantes. Moe e colaboradores avaliaram 408 pacientes com DAC e AOS. Após um segmento médio de 5,1 anos, a AOS foi independentemente associada com maior número de eventos cerebrovasculares (108). Mazaki e colaboradores encontraram resultados similares (109).

Tan e colaboradores encontraram uma associação entre AOS e o desenvolvimento de placa coronariana e obstrução microvascular (110). Achados semelhantes foram encontrados por Nakashima e colaboradores (111). No estudo de Peker e colaboradores, a AOS foi independentemente associado com maior mortalidade cardiovascular (112). Marin e colaboradores encontraram que a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais foi maior em pacientes com AOS grave (31). Inversamente à hipótese proposta, nós não encontramos diferença nos desfechos cardiovasculares entre os grupos ao longo de um seguimento médio de 25 meses. Possivelmente, o tamanho reduzido da amostra em relação aos estudos citados anteriormente e a homogeneidade de comorbidades dos pacientes podem explicar a ausência de significância no nosso estudo.

7. Pontos fortes e limitações do estudo

Este estudo possui pontos fortes e algumas limitações para serem destacadas. Os pontos fortes incluem a cuidadosa seleção de pacientes consecutivos com DAC, medidas objetivas da CDS e a análise da função renal realizada sem o conhecimento dos dados do sono. As seguintes limitações devem ser reconhecidas: 1) Nós avaliamos a AOS utilizando um monitor de sono portátil, embora largamente validado e usados em nossos estudos prévios em pacientes com DAC. O uso do polígrafo em ambiente hospitalar foi uma estratégia para tentar reduzir as recusas dos pacientes. Como já mencionado, esta foi a rotina do estudo *Sleep and Stent Study* (21). Reconhecemos que o exame feito em domicílio teria provavelmente uma melhor qualidade do sono, embora provavelmente não modificaria de forma substancial os resultados obtidos (74); 2) nós não exploramos os potenciais mecanismos pelos quais a AOS poderia contribuir com o comprometimento da função renal; 3) este é um estudo transversal (para o desfecho primário) e nenhuma relação de causa e efeito pode ser estabelecida entre este distúrbio do sono e a função renal 4) Fizemos uma seleção criteriosa de pacientes que foram submetidos ao ICP com sucesso que evoluíram com estabilidade. Sabemos que este é um grupo de boa evolução clínica e com menor risco de apresentarem eventos cardiovasculares em comparação aos pacientes com síndrome coronariana aguda ou casos de pacientes com complicação após o implante de *stent* coronariano; 5) o nosso tamanho amostral fornece um poder de estudo adequado para a avaliação de eventos cardiovasculares. Portanto, esta é uma análise exploratória que deve ser interpretada com cautela.

8. Perspectivas

Este estudo mantém de forma rotineira o seguimento dos pacientes. Pretendemos aumentar o tempo de seguimento para avaliar os eventos de origem cardiovascular. Este aumento no seguimento pode parcialmente compensar o pequeno tamanho amostral. Neste contexto, pretendemos avaliar se o eventual pior prognóstico dos grupos com distúrbios do sono (AOS ou CDS) pode ser parcialmente explicado pela piora da DRC. Não menos importante, estamos avaliando e comparando a incidência e progressão da DRC à longo prazo nesses pacientes.

9. Conclusão

1- A presença da AOS, mas não da CDS, ou da interação de ambas, foi associada com pior TFG e a presença de DRC em pacientes consecutivos com DAC. Investigações futuras avaliando o impacto da AOS na progressão da DRC em pacientes com DAC podem ajudar a definir o impacto deste importante distúrbio respiratório nos resultados clínicos num cenário de alto risco cardiovascular;

2- Embora ambos os distúrbios do sono sejam comuns, a AOS foi muito mais frequente do que a CDS em pacientes com DAC que foram submetidos ao implante do *stent* coronariano;

3- Os pacientes que apresentaram algum dos distúrbios do sono (AOS e a CDS), associados ou não, não apresentaram pior prognóstico com a casuística estudada.

10. Referências Bibliográficas

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14.
2. Cesar LA FJ, Armanganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, Sposito A, Sousa AC, Chaves AJ, Markman B, Caramelli B, Vianna CB, Oliveira CC, Meneghetti C, Albuquerque DC, Stefanini E, Nagib E, Pinto IMF, Castro I, Saad JA, Schneider JC, Tsutsui JM, Carneiro JKR, Torres K, Piegas LS, Dallan LA, Lisboa LAF, Sampaio MF, Moretti MA, Lopes NH, Coelho OR, Lemos P, Santos RD, Botelho R, Staico R, Meneghelo R, Montenegro ST, Vaz VD. . Diretriz de Doença Coronária Estável. *Rev da Soc Bras Cardiol.* 2014;103:445.
3. World Health Organization. The atlas of heart disease and stroke / Judith Mackay and George Mensah ; with Shanthi Mendis and Kurt Greenland. Geneva : World Health Organization. 2004.
4. Zipes DP , Libby P BR. Braunwald. Tratado de doenças Cardiovasculares. 9 edição. São Paulo. Editora Elsevier. 2013.
5. Zuber M, Zellweger M, Bremerich J, Auf der Mauer C, Buser PT. [Noninvasive diagnostic of coronary artery disease]. *Ther Umsch.* 2009;66(4):241-51.
6. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease: current concepts and dilemmas. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1343-53.
7. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;106(8):974-80.
8. Bakotic M, Radosevic-Vidacek B, Koscec A. [Individual differences and sleep deprivation effects]. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2007;58(4):435-47.
9. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep.* 2010;33(5):585-92.
10. Miller MA, Cappuccio FP. Biomarkers of cardiovascular risk in sleep-deprived people. *J Hum Hypertens.* 2013;27(10):583-8.
11. Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med.* 2003;254(1):6-12.
12. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2011;32(12):1484-92.

13. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(2):414-20.
14. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 2006;47(5):833-9.
15. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008;31(5):619-26.
16. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21.
17. Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Bensenor IM, Lotufo PA. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax*. 2015;70(3):258-64.
18. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
19. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep medicine*. 2010;11(5):441-6.
20. Geovanini GR, Pereira AC, Gowdak LH, Dourado LO, Poppi NT, Venturini G, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with myocardial injury in patients with refractory angina. *Heart*. 2016;102(15):1193-9.
21. Lee CH, Sethi R, Li R, Ho HH, Hein T, Jim MH, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2016;133(21):2008-17.
22. Nunes FS, Danzi-Soares NJ, Genta PR, Drager LF, Cesar LA, Lorenzi-Filho G. Critical evaluation of screening questionnaires for obstructive sleep apnea in patients undergoing coronary artery bypass grafting and abdominal surgery. *Sleep Breath*. 2015;19(1):115-22.
23. Mooe T, Olofsson BO, Stegmayr B, Eriksson P. Ischemic stroke. Impact of a recent myocardial infarction. *Stroke*. 1999;30(5):997-1001.
24. 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;14(1):179-84.

25. Andreas S. Nocturnal insights in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 1999; 20 (16):1140-1141.
26. Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(3):261-72.
27. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):565-71.
28. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):613-8.
29. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):706-12.
30. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):490-5.
31. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
32. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-41.
33. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8)
34. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One*. 2010;5(8)
35. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*. 2011;140(2):534-42.
36. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82-93.

37. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-31.
38. Consensus Conference P, Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, et al. Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(8):931-52.
39. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA*. 2008;300(24):2859-66.
40. Knutson KL, Turek FW. The U-shaped association between sleep and health: the 2 peaks do not mean the same thing. *Sleep*. 2006;29(7):878-9.
41. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, Jelic S, Stern Y, Bartels MN, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(6):2024-32.
42. Tobaldini E, Cogliati C, Fiorelli EM, Nunziata V, Wu MA, Prado M, et al. One night on-call: sleep deprivation affects cardiac autonomic control and inflammation in physicians. *Eur J Intern Med*. 2013;24(7):664-70.
43. Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(4):294-302.
44. Yuan R, Wang J, Guo L. The Effect of Sleep Deprivation on Coronary Heart Disease. *Chin Med Sci J*. 2016;31(4):247-53.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Age-adjusted prevalence of CKD Stages 1-4 by Gender 1999-2012. [Internet]. *Chronic Kidney Disease (CKD) Surveillance*.
46. Zhang L, Wang F, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2012;379(9818):815-22.
47. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298(17):2038-47.
48. Cappuccio FP, Miller MA. Sleep and Cardio-Metabolic Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(11):110.
49. Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *Am J Med*. 1989;86(3):308-14.
50. Huang HC, Walters G, Talaulikar G, Figurski D, Carroll A, Hurwitz M, et al. Sleep apnea prevalence in chronic kidney disease - association with total body water and symptoms. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):125.

51. Petrov ME, Kim Y, Lauderdale DS, Lewis CE, Reis JP, Carnethon MR, et al. Objective sleep, a novel risk factor for alterations in kidney function: the CARDIA study. *Sleep medicine*. 2014;15(9):1140-6.
52. McMullan CJ, Curhan GC, Forman JP. Association of short sleep duration and rapid decline in renal function. *Kidney Int*. 2016;89(6):1324-30.
53. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2005;127(5):1674-9.
54. Ricardo AC, Goh V, Chen J, Cedillo-Couvert E, Kapella M, Prasad B, et al. Association of Sleep Duration, Symptoms, and Disorders with Mortality in Adults with Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Rep*. 2017;2(5):866-73.
55. Gangwisch JE, Feskanich D, Malaspina D, Shen S, Forman JP. Sleep duration and risk for hypertension in women: results from the nurses' health study. *Am J Hypertens*. 2013;26(7):903-11.
56. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care*. 2003;26(2):380-4.
57. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2119-26.
58. Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, Mehra R, Jenny NS, Tracy R, et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep*. 2009;32(2):200-4.
59. Williams CJ, Hu FB, Patel SR, Mantzoros CS. Sleep duration and snoring in relation to biomarkers of cardiovascular disease risk among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1233-40.
60. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57(2):132-40.
61. Salifu I, Tedla F, Pandey A, Ayoub I, Brown C, McFarlane SI, et al. Sleep duration and chronic kidney disease: analysis of the national health interview survey. *Cardiorenal Med*. 2014;4(3-4):210-6.
62. Yamamoto R, Nagasawa Y, Iwatani H, Shinzawa M, Obi Y, Teranishi J, et al. Self-reported sleep duration and prediction of proteinuria: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(3):343-55.
63. Charloux A, Gronfier C, Chapotot F, Ehrhart J, Piquard F, Brandenberger G. Sleep deprivation blunts the night time increase in aldosterone release in humans. *J Sleep Res*. 2001;10(1):27-33.

64. Kamperis K, Hagstroem S, Radvanska E, Rittig S, Djurhuus JC. Excess diuresis and natriuresis during acute sleep deprivation in healthy adults. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(2):F404-11.
65. Perry JC, Bergamaschi CT, Campos RR, Andersen ML, Montano N, Casarini DE, et al. Sympathetic and angiotensinergic responses mediated by paradoxical sleep loss in rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(3):146-52.
66. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation.* 2000;102(17):2031-7.
67. Group TS. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985;312(14):932-6.
68. Moreno CR, Carvalho FA, Lorenzi C, Matuzaki LS, Prezotti S, Bighetti P, et al. High risk for obstructive sleep apnea in truck drivers estimated by the Berlin questionnaire: prevalence and associated factors. *Chronobiol Int.* 2004;21(6):871-9.
69. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83.
70. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-91.
71. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
72. Grigg-Damberger MM. The AASM Scoring Manual four years later. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(3):323-32.
73. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(7):737-47.
74. Tiihonen P, Paakkonen A, Mervaala E, Hukkanen T, Toyras J. Design, construction and evaluation of an ambulatory device for screening of sleep apnea. *Med Biol Eng Comput.* 2009;47(1):59-66.
75. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, et al. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(9):e37-54.
76. Martin JL, Hakim AD. Wrist actigraphy. *Chest.* 2011;139(6):1514-27.

77. Tryon WW. Issues of validity in actigraphic sleep assessment. *Sleep*. 2004;27(1):158-65.
78. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
79. Zanocco JA, Nishida SK, Passos MT, Pereira AR, Silva MS, Pereira AB, et al. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron Extra*. 2012;2(1):293-302.
80. Dan K, Miyoshi T, Nakahama M, Mizuno T, Kagawa K, Naito Y, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Cardiovascular and Renal Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention with Everolimus-Eluting Stent: Risk Stratification with C-Reactive Protein. *Cardiorenal Med*. 2018;8(2):151-9.
81. Gupta T, Paul N, Kolte D, Harikrishnan P, Khera S, Aronow WS, et al. Association of chronic renal insufficiency with in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6).
82. Geovanini GR, Gowdak LHW, Pereira AC, Danzi-Soares NJ, Dourado LOC, Poppi NT, et al. OSA and depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease. *Chest*. 2014;146(1):73-80.
83. Jia S, Zhou YJ, Yu Y, Wu SJ, Sun Y, Wang ZJ, et al. Obstructive sleep apnea is associated with severity and long-term prognosis of acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(2):146-52.
84. Qu H, Guo M, Zhang Y, Shi DZ. Obstructive sleep apnea increases the risk of cardiac events after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Breath*. 2018;22(1):33-40.
85. Yang X, Chen H, Li S, Pan L, Jia C. Association of Sleep Duration with the Morbidity and Mortality of Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Heart Lung Circ*. 2015;24(12):1180-90.
86. Fukuoka R, Kohno T, Kohsaka S, Yanagisawa R, Kawakami T, Hayashida K, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and short sleep duration are independently associated with elevated C-reactive protein levels in patients with coronary artery disease. *Sleep medicine*. 2017;29:29-34.
87. Yayan J, Rasche K, Vlachou A. Obstructive Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1022:11-8.
88. Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, Cravo SL, Lorenzi-Filho G, Machado BH. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular

consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(7):H1101-11.

89. Agrawal V, Vanhecke TE, Rai B, Franklin BA, Sangal RB, McCullough PA. Albuminuria and renal function in obese adults evaluated for obstructive sleep apnea. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c140-7.

90. Chou YT, Lee PH, Yang CT, Lin CL, Veasey S, Chuang LP, et al. Obstructive sleep apnea: a stand-alone risk factor for chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2244-50.

91. Ahmed SB, Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Tsai WH, Manns BJ, Tonelli M, et al. Nocturnal hypoxia and loss of kidney function. *PLoS One*. 2011;6(4):e19029.

92. Sakaguchi Y, Hatta T, Hayashi T, Shoji T, Suzuki A, Tomida K, et al. Association of nocturnal hypoxemia with progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1502-7.

93. Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, Szabo Z, Freire AX, Huch KM, et al. Association of incident obstructive sleep apnoea with outcomes in a large cohort of US veterans. *Thorax*. 2015;70(9):888-95.

94. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.

95. Dursunoglu N, Dursunoglu D. [Obstructive sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction and coronary atherosclerosis]. *Tuberk Toraks*. 2005;53(3):299-306.

96. Hanly PJ, Ahmed SB. Sleep apnea and the kidney: is sleep apnea a risk factor for chronic kidney disease? *Chest*. 2014;146(4):1114-22.

97. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(4):409-15.

98. Choi S, Shin HR, Kim SH, Lee MJ, Jun JY, Kim HL, et al. Effects of oxidative stress on endothelial modulation of contractions in aorta from renal hypertensive rats. *Kidney Res Clin Pract*. 2014;33(1):19-25.

99. Ceide ME, Pandey A, Ravenell J, Donat M, Ogedegbe G, Jean-Louis G. Associations of Short Sleep and Shift Work Status with Hypertension among Black and White Americans. *Int J Hypertens*. 2015.

100. Wang Y, Mei H, Jiang YR, Sun WQ, Song YJ, Liu SJ, et al. Relationship between Duration of Sleep and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(9):1047-56.
101. Anujoo K, Stronks K, Snijder MB, Jean-Louis G, Rutters F, van den Born BJ, et al. Relationship between short sleep duration and cardiovascular risk factors in a multi-ethnic cohort - the helius study. *Sleep medicine*. 2015;16(12):1482-8.
102. Ren R, Covassin N, Yang L, Li Y, Zhang Y, Zhou J, et al. Objective but Not Subjective Short Sleep Duration Is Associated With Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension*. 2018.
103. Sasaki S, Yoshioka E, Saijo Y, Kita T, Tamakoshi A, Kishi R. Short sleep duration increases the risk of chronic kidney disease in shift workers. *J Occup Environ Med*. 2014;56(12):1243-8.
104. Lee YC, Hung SY, Wang HK, Lin CW, Wang HH, Chen SW, et al. Sleep apnea and the risk of chronic kidney disease: a nationwide population-based cohort study. *Sleep*. 2015;38(2):213-21.
105. Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(1):184-90.
106. Nicholl DDM, Ahmed SB, Loewen AHS, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, et al. Declining kidney function increases the prevalence of sleep apnea and nocturnal hypoxia. *Chest*. 2012;141(6):1422-30.
107. Loffler KA, Heeley E, Freed R, Anderson CS, Brockway B, Corbett A, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Renal Function in Patients with Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1456-62.
108. Mooe 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;164(10 Pt 1):1910-3.
109. Mazaki T, Kasai T, Yokoi H, Kuramitsu S, Yamaji K, Morinaga T, et al. Impact of Sleep-Disordered Breathing on Long-Term Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome Who Have Undergone Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6).
110. Tan A, Hau W, Ho HH, Ghaem Maralani H, Loo G, Khoo SM, et al. OSA and coronary plaque characteristics. *Chest*. 2014;145(2):322-30.
111. Nakashima H, Muto S, Amenomori K, Shiraishi Y, Nunohiro T, Suzuki S. Impact of obstructive sleep apnea on myocardial tissue perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ J*. 2011;75(4):890-6.

112. 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;162(1):81-6.

11. Anexos

11.1 ANEXO 1: Ficha de avaliação

Dados Demográficos Sleep Stent Study caso nº:

Idade: Sexo: M / F ; Data de Nascimento: (D/M/A)

Etnia: Chines / Malaio / Indiano / Caucasiano / Mulato /Afro descendente

Telefone: (1) (2)

Pressão arterial sistólica: mmHg; Pressão arterial diastólica: mmHg

Altura: _____ m; Peso: _____ kg; IMC: _____ kg/m²

Circunferência de Pescoço: _____ cm; Circunferência abdominal: _____ cm

Fatores de risco cardiovascular			
	Sim	Não	Observações
Fumante ativo			
Dislipidemia			
Hipertensão			
Diabetes mellitus			
Insulino dependente			
Não insulino dependente			
História familiar de DAC			
Condições médicas concomitantes			
	Sim	Não	Obsevações
IAM prévio			
Angioplastia prévia			
Revascularização do miocárdio			
AVC			
Insuficiência Renal Crônica			
Medicações pós angioplastia			
	Sim	Não	Observações
Aspirina			
Ticlopidine, Clopidogrel, Prasugrel,			
β-bloqueador			
IECA/ BRA			
Estatina			
Ezetimibe			
Fibratos			
Outras drogas cardiovasculares			

11.2 ANEXO 2: Questionário de Berlim

Categoria 1

1. Você ronca?

- Sim
 Não
 Não sei

2. Seu ronco é:

- Pouco mais alto que sua respiração?
 Tão mais alto que sua respiração?
 Mais alto do que falando?
 Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos?

3. Com que frequência você ronca?

- Praticamente todos os dias
 3-4 vezes por semana
 1-2 vezes por semana
 Nunca ou praticamente nunca

4. O seu ronco incomoda alguém?

- Sim
 Não

5. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?

- Praticamente todos os dias
 3-4 vezes por semana
 1-2 vezes por semana
 Nunca ou praticamente nunca

Categoria 2

6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?

- Praticamente todos os dias
 3-4 vezes por semana
 1-2 vezes por semana
 Nunca ou praticamente nunca

7. Quando vc está acordado você se sente cansado, fadigado ou não sente bem?

- Praticamente todos os dias
 3-4 vezes por semana
 1-2 vezes por semana
 Nunca ou praticamente nunca

8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?

- Sim
 Não

Categoria 3

9. Você tem pressão alta?

- Sim
 Não
 Não sei
 IMC=

Pontuação das perguntas: Qualquer resposta circulada é considerada positiva.

Pontuação das categorias: Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1-5; Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6-8; Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC > 30.

Resultado final: 2 ou mais categorias positivas indicam alto risco para AOS.

11.3 ANEXO 3: Escala de Sonolência de Epworth**Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?**

Situações	Chance de cochilar - 0 a 3
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metro andando por 1 hora sem parar	
5. Deitado para descansar a tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro parado por alguns minutos no durante trânsito	
Total	

11.4 ANEXO 4: Definições – adjudicação de eventos

Infarto agudo do miocárdio (IAM) (1)

O IAM refere-se à evidência observada em um cenário clínico de necrose miocárdica consistente com isquemia miocárdica aguda. Nestas condições, qualquer um dos seguintes critérios satisfaz o requisito para o diagnóstico de IAM:

1. Detectar uma elevação e/ou queda dos valores dos biomarcadores cardíacos [de preferência troponina cardíaca (cTn)] com pelo menos um valor acima do limite superior de referência (URL) e pelo menos um dos seguintes: sintomas de isquemia, novos ou supostos novos (ST-T) ou um novo bloqueio de ramo esquerdo (BRE), desenvolvimento de ondas Q patológicas no Eletrocardiograma (ECG), evidência de imagem de nova perda de miocárdio viável ou de uma nova anormalidade regional do movimento da parede ventricular ou identificação de trombo intracoronário em angiografia ou em autópsia.
2. Morte cardíaca com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica em combinação com novas alterações isquêmicas presumidas no ECG ou novo BRE. Neste caso, morte deve ter ocorrido antes dos biomarcadores cardíacos terem sido obtidos, ou antes, dos valores dos biomarcadores cardíacos terem aumentado.
3. Infarto pós Angioplastia Transluminal Coronária, é definido como um aumento dos valores de cTn ($> 5 \times$ URL) que ocorre dentro de 48 h do procedimento em pacientes com valores basais normais (URL) ou um aumento de cTn Valores de $> 20\%$ se os valores basais fossem elevados e estáveis ou em queda. Além disso, é necessário pelo menos um dos seguintes sintomas: sintomas sugestivos de isquemia miocárdica ou novas alterações isquêmicas do ECG, achados angiográficos consistentes com uma complicação ao procedimento, demonstração por imagem da nova perda de miocárdio viável ou de uma nova anormalidade regional do movimento da parede
4. Trombose de *stent* associada ao IAM quando detectada em angiografia coronária ou numa autópsia num contexto em que existe evidência de isquemia miocárdica e em que se

observa um aumento e / ou queda dos valores de biomarcadores cardíacos em que pelo menos um valor esta acima da URL.

5. O IAM associado à cirurgia de RM é definido como um aumento dos valores de troponina ($> 10 \times$ URL) que ocorre dentro de 48 h do procedimento em doentes com valores normais de cTn basal (URL). Além disso, é necessário pelo menos uma das seguintes: novas ondas Q patológicas ou novo BRE, novo enxerto documentado por angiografia ou nova oclusão da artéria coronária nativa, evidência de imagem de uma nova perda de miocárdio viável ou de uma nova anormalidade regional do movimento da parede. A troponina cardíaca é o biomarcador preferido para o diagnóstico do IAM. Na ausência de níveis de troponina, podem utilizar-se a isoenzima MB da creatina quinase (CKMB).

Acidente Vascular Cerebral (AVC) (2)

O AVC é definido como um episódio agudo de disfunção neurológica focal ou global que é causada por lesão vascular do sistema nervoso central (SNC) resultante de uma hemorragia ou infarto. O SNC inclui o cérebro, a medula espinhal e a retina. Classificação: Acidente isquêmico: O acidente vascular cerebral isquêmico é definido como um episódio agudo de disfunção focal, cerebral, espinhal ou raquidiana que é causada por um enfarte do SNC. A evidência de infarto é definida como "patológica, de imagem ou outra evidência objetiva de lesão cerebral isquêmica aguda cerebral, medular ou raquidiana em uma distribuição vascular definida" ou, na ausência do acima (ou seja, resultados de imagem ou autópsia não estão disponíveis), evidência clínica de lesão isquêmica focal cerebral, medular ou raquidiana baseia-se em sintomas que persistem por ≥ 24 horas ou até a morte quando outras etiologias foram excluídas. Observe que o infarto hemorrágico, que é definido como uma hemorragia parenquimatosa que ocorre após um infarto do SNC, é considerada um acidente vascular cerebral isquêmico. Os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos podem ser ainda classificados de acordo com a etiologia mais provável (por exemplo, aterosclerose de artéria grande ou cardio-embolia). Hemorragia Cerebral: As hemorragias que ocorrem no SNC são classificadas como acidentes vasculares cerebrais se não são traumáticas, são causadas por um evento vascular e resultam em lesão do SNC. Em contraste, as hemorragias traumáticas não são

caracterizadas como acidentes vasculares cerebrais. Os hematomas subdurais não foram classificados como acidentes vasculares cerebrais. Os seguintes 7 diagnósticos estão incluídos nesta secção: hemorragia intracerebral (intraparenquimatosa e intraventricular) e hemorragia subaracnóidea (aneurismática e não-aneurismática), AVC causado por hemorragia intracerebral, sinais clínicos de disfunção neurológica (focal ou global) de rápido desenvolvimento atribuíveis a um sangramento focal dentro do parênquima cerebral ou do sistema ventricular que não foi causado por trauma, AVC causado por hemorragia subaracnóidea e sinais rapidamente desenvolvidos de disfunção neurológica (focal ou global) e / ou dor de cabeça causada por hemorragia no espaço subaracnóideo entre a membrana aracnóide e a pia-máter do cérebro ou medula espinhal) que não foi causada por trauma. As hemorragias podem ainda ser classificadas de acordo com a sua localização. Acidentes vasculares que não são especificados de outra forma: episódios de disfunção neurológica aguda que se pensa resultar de isquemia ou hemorragia e que persistem durante ≥ 24 horas ou até à morte, mas não apresentam evidências suficientes para serem classificados como um dos diagnósticos acima.

Óbito

Todos os óbitos foram classificados como: cardiovascular, não cardiovascular ou indeterminado com base nas definições fornecidas abaixo. Além disso, todos os óbitos também foram sub-divididos com base nas categorias cardiovasculares e não cardiovasculares específicas definidas abaixo.

Óbito Cardiovascular (3)

O óbito cardiovascular é definido morte cardíaca súbita ou morte resultante de um IAM, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, procedimentos cardiovasculares, hemorragia Cardiovascular ou qualquer outra causa cardiovascular. Doença Cardíaca Coronária A morte é definida como o subconjunto de mortes cardiovasculares em que há uma clara associação com a doença coronária subjacente. Estes incluem morte secundária a IAM; morte súbita; morte resultante de IC, complicações decorrentes de um procedimento de revascularização coronária que foi realizado para tratar sintomas coronários ou

progressão da doença coronária; Morte após uma nova isquemia miocárdica em que a causa da morte está claramente associada ao procedimento; óbito presenciado e inesperado; e qualquer outra morte que não possa ser definitivamente atribuída a uma causa não vascular

Óbito não-Cardiovascular

A morte não cardiovascular é definida como qualquer morte que não está relacionada a qualquer uma causa cardiovascular. As informações podem ser coletadas para as seguintes categorias:

Causas não maligna:

- Pulmonar
- Renal
- Gastrointestinal
- Hepatobiliar
- Pancreático
- Infecciosa (incluindo sepse)
- Não infecciosa (por exemplo, síndrome de resposta inflamatória sistêmica)
- Hemorragia*, excluindo derrames hemorrágicos e sangramento em um cenário de revascularização coronariana
- Cirurgia ou procedimento não cardiovascular
- acidental (por exemplo, acidentes físicos ou overdose de drogas) ou trauma
- Suicídio
- Erro de Medicamento de Prescrição (por exemplo, sobredosagem de fármaco prescrita, utilização de fármacos inadequados ou interação de fármaco-fármaco)
- Processo neurológico que não é um acidente vascular cerebral ou hemorragia
- Outras causas não cardiovasculares, especifique: _____

* Exemplos: a morte resultante de sangramento Gastrointestinal não é considerada uma morte cardiovascular, a morte resultante de hematoma retroperitoneal após ICP é

considerada uma morte cardiovascular, e a morte resultante de hemorragia intracerebral é considerada uma morte cardiovascular.

Causas malignas:

- Morte como resultado direto de câncer OU
- Morte resultante de uma complicação do cancro (por exemplo, infecção, complicação de cirurgia / quimioterapia / radioterapia)

OU:

A causa indeterminada de morte refere-se a uma morte não atribuível a uma das categorias acima de morte cardiovascular ou a uma causa não cardiovascular porque não há informação relevante (por exemplo, a única informação disponível é "o paciente morreu"). O uso desta categoria de morte é desencorajado e deve se aplicar a um número mínimo de casos em que nenhuma informação está disponível sobre as circunstâncias da morte (isto é, a morte foi descoberta em um obituário em um jornal local). Em todas as circunstâncias, o revisor irá utilizar todas as informações disponíveis para atribuir a morte a uma das categorias incluídas com base no seu melhor julgamento clínico.

Referências anexo 4:

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Niemenen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-2035.
2. Saver JL. Proposal for a universal definition of cerebral infarction. *Stroke*. 2008;39:3110-3115.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852.