

GLAUCYLARA REIS GEOVANINI

**Associação entre apneia obstrutiva do sono e lesão
miocárdica em pacientes com angina refratária**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho

Coorientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

**SÃO PAULO
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Geovanini, Glaucylara Reis

Associação entre apneia obstrutiva do sono e lesão miocárdica em pacientes com angina refratária / Glaucylara Reis Geovanini. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Geraldo Lorenzi Filho.

Coorientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Síndromes da apneia do sono 2.Troponina 3.Angina pectoris
4.Isquemia miocárdica 5.Doença da artéria coronariana 6.Revascularização
miocárdica

USP/FM/DBD-153/15

Dedicatória

Dedico esta tese à minha mãe Gledes d'Aparecida Reis Geovanini, que com muito trabalho, em meio a tantas adversidades principalmente a dificuldade financeira, sendo professora respeitada por todos, mãe de 4 filhos, um marido doente, vivendo em uma cidade do interior de Minas Gerais, sempre educou seus filhos sobre a importância da Educação e da Religião. Ela dizia: "estudo é algo que ninguém poderá tirar de você" e "para Deus nada é impossível". Assim, segui minha trajetória primeiro na medicina e agora como pesquisadora. Obrigada, querida mãe!

Agradecimientos

Seria loucura se não fosse paixão...

Realmente foi um "TRABALHO" e não "LAZER" científico, conforme sábias palavras do meu ADMIRÁVEL orientador dr Geraldo Lorenzi-Filho que foi um LÍDER incansável no ensino da arte da pesquisa. Não apenas com palavras de incentivo, mas sempre com seus exemplos de ações e atitudes honestas, mesmo nos momentos conflitantes, eu sabia que estava com o MELHOR. Mas calma, sempre há uma mão amiga e aqui entra a ACOLHEDORA figura do meu co-orientador dr Luciano F. Drager, sempre pronto para AJUDAR. Ele também foi essencial na organização de prioridades, uma vez que a vida não pára enquanto fazemos pesquisa. Porém, a matéria prima é a base de tudo e aqui entrou a equipe MARAVILHOSA e ENERGÉTICA do grupo de Angina Refratária (dr Luis Henrique W. Gowdak, Luciana O. Dourado e Nilson Poppi). Um grupo de pessoas que mostram paixão em tudo que fazem. Todavia, a cereja do bolo não podia faltar, então a equipe do Laboratório de Genética com toda sua GENEROSIDADE e PROFISSIONALISMO entrou em campo nas figuras do (dr Alexandre C. Pereira, Gabriela Venturini, Noely Ferreira e todos os outros colaboradores deste time FANTÁSTICO. O Alexandre foi o maestro no entendimento estatístico dos dados, Gabriela a ponte para que pudéssemos dosar a troponina com o ensaio mais moderno e Noely Ferreira, a administradora de toda a orquestra, sempre disposta a ajudar e com um sorriso a incentivar. No entanto, foi no dia a dia que cada tijolo foi amigavelmente acrescentado para a construção do todo. Aqui entra a INIGUALÁVEL e AMÁVEL turma do Laboratório do

Sono. São muitos os nomes, mas cito alguns para representar a todos: Naury de Jesus Danzi-Soares, Juliana Borges, Maria Vanderléa de Souza, Paulo Henrique Fernandes e Robson Martins Pimentel. Todos construtores diretos desta obra, com boa vontade para contornar os desafios diários, sendo que Paulo e Robson cuidavam dos detalhes na madrugada durante a realização da polissonografia, Vanderléa, na procura de mais um leito para eu poder convocar mais um paciente e Naury e Juliana sempre prontas para coletar, convocar, informar, ou seja, para qualquer que fosse a necessidade. Então, agora a obra está acabada e assim posso ORGULHOSAMENTE dividir esta conquista com minha família: mãe Gledes, minha HEROÍNA, irmãos (Kelley, Anderson e Karinny) âncoras de CARINHO nesta caminhada e sobrinhos (Nayara, Leonardo e Laura) ALEGRIA desta jornada, afinal eles viveram e aceitaram minha ausência durante todo este processo. Portanto, só tenho a dizer: "VALEU A PENA" e sim é minha grande PAIXÃO! Obrigada DEUS, pois sem o Senhor isto seria apenas: uma loucura.

Epígrafe

“.....segura nas mãos de Deus e vá, não tema, segue adiante e não olhes para trás. Segura nas mãos de Deus e vá.....”

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua 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.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com Lista of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

	LISTA DE ABREVIATURAS	
	LISTA DE TABELAS	
	LISTA DE FIGURAS	
	RESUMO	
	ABSTRACT	
1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Doença Arterial Coronária (DAC).....	03
1.2	Angina Refratária.....	05
1.3	Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).....	07
1.4	AOS e Doença Cardiovascular.....	09
1.5	Isquemia miocárdica e Troponinas.....	13
1.6	AOS e troponinas cardíacas.....	14
2	OBJETIVOS.....	17
3	MÉTODOS.....	21
3.1	Estudo 1.....	23
3.1.1	Critérios de inclusão/exclusão.....	23
3.1.2	População do estudo.....	24
3.1.3	Questionários.....	24
3.1.4	Polissonografia noturna.....	25
3.1.5	Desenho do Estudo.....	26
3.2	Estudo 2.....	27
3.2.1	Critérios de inclusão/exclusão.....	27
3.2.2	Isquemia miocárdica-testes de imagem.....	28
3.2.3	Troponina T ultra-sensível.....	29
3.2.4	Desenho do estudo.....	30
3.3	Análise Estatística (Estudos 1 e 2).....	32
4	RESULTADOS.....	33
4.1	Estudo 1.....	34
4.2	Estudo 2.....	41
5	DISCUSSÃO.....	59

5.1	Estudo 1.....	61
5.2	Estudo 2.....	64
6	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	71
6.1	Estudo 1.....	72
6.2	Estudo 2.....	72
7	CONCLUSÕES.....	75
8	ANEXOS.....	77
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	79

Listas

- 1- AOS=Apneia Obstrutiva do Sono
- 2- AVC= Acidente Vascular Cerebral
- 3- BCC= Bloqueador dos Canais de Cálcio
- 4- BRA= Bloqueador do Receptor da Angiotensina II
- 5- CCS= “*Canadian Cardiology Society*”= Sociedade Canadense de Cardiologia
- 6- CPM= Cintilografia de Perfusão Miocárdica
- 7- DAC= Doença Arterial Coronária
- 8- DLP= Dislipidemia
- 9- DM= Diabetes Mellitus
- 10- ECG= Eletrocardiograma convencional
- 11- FC= Frequência Cardíaca
- 12- HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica
- 13- Holter= Eletrocardiograma de 24h
- 14- IAH= Índice de Apneia-Hipopneia
- 15- IAM= Infarto Agudo do Miocárdio
- 16- IC= Insuficiência Cardíaca
- 17- IC95% = Intervalo de Confiança
- 18- ICP= Intervenção Coronária Percutânea
- 19- IECA= Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
- 20- IMC= Índice de Massa Corpórea
- 21- NREM= “Non Rapid Eye Movement”- sono NREM
- 22- OR= “odds ratio”= Razão de Chances
- 23- PA= Pressão Arterial

- 24-** PSG= Polissonografia
- 25-** REM= “Rapid Eye Movement”- sono REM
- 26-** RM= Revascularização Miocárdica
- 27-** RMC= Ressonância Magnética Cardíaca
- 28-** SatO₂= Saturação de Oxigênio
- 29-** TCLE= Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- 30-** TnT-us= Troponina T ultra-sensível

Tabela 1	Comparação das características basais entre os pacientes com Angina Refratária e os com DAC estável.....	38
Tabela 2	Comparação das características do sono entre os grupos de Angina Refratária e DAC estável.....	40
Tabela 3	Análise de regressão múltipla logística com fatores associados ao grupo Angina Refratária.....	41
Tabela 4	Características clínicas e demográficas da população com angina refratária, dividida de acordo com os quartis de AOS...	44
Tabela 5	Características da população total e da subdivisão em quartis de AOS quanto ao perfil laboratorial.....	46
Tabela 6	Características do sono de acordo com a polissonografia noturna e questionário de sonolência diurna excessiva de Epworth.....	48
Tabela 7	Variáveis independentemente associadas com presença de isquemia, na regressão múltipla logística, após ajuste para sexo, idade e IMC.....	50
Tabela 8	Análise de variáveis de acordo com valores de TnT-us (coleta das 07h), na divisão em 2 grupos (com ou sem valores acima do percentil 99).....	55
Tabela 9	Variáveis associadas com a distribuição da TnT-us (das 07h) em quartis, na análise univariada.....	56
Tabela 10	Variáveis independentemente associadas com o 4º quartil da TnT-us (07h), na análise de regressão múltipla logística, após ajuste para idade, sexo e IMC.....	57
Tabela 11	Características de variáveis do sono em comparação entre os grupos de TnT-us (<14ng/L) e (≥14 ng/L), sendo ≥14ng/L o valor acima do percentil 99 para este ensaio.....	58

Figura 1	Esquematização gráfica do desenho do Estudo 2-avaliação de exames de imagem (RMC e/ou CPM) e coleta de TnT-us em pacientes com Angina Refratária.....	31
Figura 2	Frequência de AOS de acordo com diferentes cortes de IAH nos grupos de pacientes (Angina Refratária X DAC estável). (n=70 participantes em cada grupo).....	37
Figura 3	Frequência de AOS na população de Angina Refratária, de acordo com diferentes cortes de IAH.....	42
Figura 4	Distribuição dos valores médios da TnT-us das 07h entre os quartis de AOS e comparação da média dos 3 primeiros quartis com a média do 4º quartil de AOS.....	51
Figura 5	Distribuição da troponina T ultra-sensível (TnT-us), coleta das 07h, com diferentes cortes (≥ 5 , ≥ 13 e ≥ 14 ng/L), de acordo com o quartil de AOS (4º quartil versus ou outros quartis).....	53
Figura 6	Distribuição dos valores de troponina T ultra-sensível (TnT-us) nos 3 momentos de coleta (14, 22 e 07h) e a variação circadiana demonstrada pela variação dos valores pré e pós sono. Foram divididos em dois grupos de acordo com os quartis de AOS (4º quartil versus outros três quartis).....	54

Resumo

Geovanini GR. *Associação entre apneia obstrutiva do sono e lesão miocárdica em pacientes com angina refratária* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: A doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de mortalidade nos países industrializados e representa cerca de 10% de todos os óbitos no Brasil.¹ Num espectro de maior gravidade dos pacientes com DAC crônica, encontram-se aqueles classificados como angina refratária, uma vez que apresentam sintomas aos esforços habituais e mesmo ao repouso, a despeito de otimização da terapêutica clínica e do controle de fatores de risco. No conhecimento e combate aos fatores de risco da DAC, a apneia obstrutiva do sono (AOS) é comum nesta população,² no entanto, ainda sub diagnosticada e seus potenciais efeitos deletérios no sistema cardiovascular precisam ser esclarecidos. A AOS é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial (hipopneias) ou total (apneias) das vias aéreas superiores durante o sono. Estes eventos recorrentes geram hipoxemia intermitente e aumento da estimulação simpática, com consequente aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio durante o sono. No entanto, o papel da AOS em pacientes com angina refratária é desconhecido. **Objetivos: Estudo 1:** comparar a prevalência de AOS em duas populações de DAC crônica, a de angina refratária, com sintomas limitantes e recorrentes, com a de pacientes com DAC estável. **Estudo 2:** avaliar a associação entre lesão miocárdica e AOS em pacientes com angina refratária.

Material e Métodos: Estudo 1: pacientes consecutivos, com diagnóstico estabelecido de angina refratária, que faziam parte do NEPAR (Núcleo de Ensino e Pesquisa em Angina Refratária) do InCor, foram avaliados para presença de AOS, através do exame de polissonografia (PSG) noturna, que é padrão-ouro para diagnóstico de AOS. Eles foram comparados ao grupo de pacientes com DAC estável (pacientes com DAC crônica, em pré-operatório para cirurgia de revascularização miocárdica (RM), que faziam parte do ambulatório de DAC crônica do InCor), sendo que a frequência de AOS nestes pacientes com DAC estável já foi descrita previamente.³ Todos os pacientes foram avaliados quanto a condições clínicas preexistentes, uso de medicamentos, medidas antropométricas, aferição de pressão arterial (PA) e

frequência cardíaca (FC) ao repouso e responderam questionários para avaliação da qualidade do sono. **Estudo 2:** os pacientes com diagnóstico de angina refratária, do NEPAR, foram encaminhados ao laboratório do sono do InCor e submetidos a: avaliação clínica detalhada, medidas antropométricas, questionários de qualidade do sono e exame de PSG noturna. Eles também foram avaliados quanto a presença de isquemia miocárdica por exames de imagem: ressonância magnética cardíaca (RMC) e/ou cintilografia de perfusão miocárdica (CPM). A dosagem da troponina T ultra-sensível (TnT-us) também foi realizada, sendo que a determinação deste biomarcador foi feita em três coletas (às 14, 22 e 07h). Sendo as duas primeiras coletas (14 e 22h) pré exame de PSG noturna e a coleta das 07h foi realizada na manhã seguinte após exame de PSG.

Resultados Estudo 1: foram avaliados 79 pacientes com angina refratária, no entanto, 9 foram excluídos por não preencheram os critérios de inclusão. Portanto, 70 pacientes com angina refratária foram comparados a 70 pacientes com DAC estável. Os pacientes com angina refratária eram em média mais velhos que os com DAC estável (61 ± 10 x 57 ± 7 anos, $p=0,013$, respectivamente), no entanto, semelhantes quanto a porcentagem de sexo masculino ($61,5\%$ x $75,5\%$, $p=0,07$, respectivamente) e índice de massa corpórea (IMC) ($29,5 \pm 4$ x $28,5 \pm 4$ kg/m^2 , $p= 0,06$, respectivamente). O grupo de angina refratária era mais depressivo, com maior escore no inventário de depressão de Beck (19 ± 8 x 10 ± 8 , $p < 0,001$, respectivamente). A AOS foi mais frequente no grupo com angina refratária em relação ao de DAC estável (73% x 54% , $p=0,022$, respectivamente) e também a AOS grave (48% x 27% , $p=0,009$, respectivamente). A AOS e depressão permaneceram independentemente associadas a angina refratária, na análise multivariada, após ajuste para fatores de confusão como sexo masculino, idade e IMC (AOS com OR:7,91; $p=0,017$ e Depressão com OR:15,71; $p < 0,001$). Estudo já publicado⁴ e se encontra anexado a esta tese. **Estudo 2:** foram avaliados 89 pacientes com diagnóstico de angina refratária, mas 9 foram excluídos, portanto amostra final de 80 pacientes. 66% eram do sexo masculino, no geral esta população não era obesa (IMC: $29,5 \pm 4$ kg/m^2) e idade média de (62 ± 10 anos). 75% tinham AOS e 50% apresentaram AOS grave. Diante da elevada frequência de AOS

nesta população, nós dividimos a população através de quartis de AOS e assumimos o 1º quartil como sem AOS (IAH \leq 15 eventos/h). Assim, o 2º quartil (IAH: 16 a 30 eventos/h), 3º quartil (IAH: 31 a 50 eventos/h) e 4º quartil (\geq 51 eventos/h). No geral, os participantes estavam bem medicados, com controle da PA e da FC ao repouso, além do controle laboratorial adequado e cessação do tabagismo. A grande maioria (94%) já havia apresentado pelo menos uma intervenção de revascularização como RM ou intervenção coronária percutânea (ICP) e a avaliação de isquemia, pelos métodos de imagem (RMC e/ou CPM) foi presente em 92% dos pacientes. No entanto, os pacientes com AOS mais grave, quanto aos quartis, apresentavam maior proporção de isquemia naqueles dos últimos quartis, com diferença estatística significativa ($p=0,005$). Quanto a TnT-us coletada na manhã seguinte ao exame de PSG (às 07h), 88% apresentaram valores detectáveis e 36% com valores acima do percentil 99 do ensaio utilizado. Os pacientes do 4º quartil de AOS apresentaram valores de TnT-us cerca de 2 vezes maiores do que os pacientes dos outros três quartis. Além disso, os pacientes do 4º quartil de AOS apresentaram uma variação circadiana dos valores de TnT-us, com pico matinal e este comportamento não foi demonstrado na população dos outros três quartis de AOS.

Conclusões: A AOS é extremamente frequente na população de DAC, sendo mais frequente nos pacientes com angina refratária do que naqueles com DAC estável e encontra-se independentemente associada a angina refratária, mesmo após ajuste para fatores de confusão clássicos como idade, sexo masculino e IMC. No estudo 2 observamos que existe associação da gravidade da AOS com lesão miocárdica demonstrada por: elevados valores detectáveis de troponina na manhã seguinte ao exame de PSG, mais de um terço apresentou valores de TnT-us acima do percentil 99 e pela ocorrência de variação circadiana da TnT-us nos pacientes do 4º quartil de AOS.

Descritores: Síndromes da apneia do sono; Troponina; Angina pectoris; Isquemia miocárdica, Doença da artéria coronariana; Revascularização miocárdica.

Abstract

Geovanini GR. *Obstructive sleep apnea is associated with overnight myocardial injury in patients with refractory angina* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Background (Paper 1): Refractory angina is a severe form of coronary artery disease (CAD) characterized by persistent angina despite optimal medical therapy. Obstructive sleep apnea (OSA) and depression are common in patients with stable CAD and may contribute to a poor prognosis. **Objectives:** We hypothesized that OSA and depression are more common and more severe in patients with refractory angina than in patients with stable CAD. **Methods:** We used standardized questionnaires and full polysomnography to compare consecutive patients with well-established refractory angina versus consecutive patients with stable CAD evaluated for coronary artery bypass graft surgery. **Results:** Patients with refractory angina (n=70) compared with patients with stable CAD (n=70) were similar in respect to sex distribution (male: 61.5% vs 75.5%; p=0.07), body mass index (29.5 ± 4 kg/m² vs 28.5 ± 4 kg/m²; p=0.06) and were older (61 ± 10 yr vs 57 ± 7 yr; p=0.013), respectively. Patients with refractory angina had significantly more symptoms of daytime sleepiness (Epworth: 12 ± 6 vs 8 ± 5 ; p<0.001), had higher depression symptom scores (Beck: 19 ± 8 vs 10 ± 8 ; p<0.001) despite greater use of antidepressants, had higher apnea-hypopnea index (AHI: 37 ± 30 events/h vs 23 ± 20 events/h, p=0.001), higher proportion of oxygen saturation <90% during sleep ($8\% \pm 13$ vs $4\% \pm 9$, p=0.04) and a higher proportion of severe OSA (AHI ≥ 30 events/h: 48% vs 27%; p=0.009) than patients with stable CAD. OSA (p=0.017), depression (p<0.001), higher Epworth (p=0.007) and lower sleep efficiency (p=0.016) were independently associated with refractory angina in multivariate analysis. **Conclusions:** OSA and depression are independently associated with refractory angina and may contribute to poor cardiovascular outcome. **Background (Paper 2):** Obstructive Sleep Apnea (OSA) is common and may contribute to poor cardiovascular outcomes. OSA is extremely common among patients with refractory angina. **Objectives:** Investigate the association between severe OSA with markers of overnight myocardial injury in patients with refractory angina. **Methods:** All patients were characterized clinically, underwent ischemia imaging stress tests

as single-photon emission computed tomography (SPECT) and/or cardiac magnetic resonance imaging (MRI), and submitted to sleep evaluation by full polysomnography (PSG). The patients were admitted to the hospital, remained under resting conditions for blood determination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at 2 P.M., 10 P.M., and on the following morning after PSG at 7 A.M. **Results:** We studied 80 consecutive patients (age: 62 ± 10 ys; male: 66%; body mass index (BMI): 29.5 ± 4 kg/m²) with a well-established diagnosis of refractory angina. The mean apnea-hypopnea index (AHI) was 37 ± 29 events/h and OSA (AHI >15 events/h) was present in 75% of the population. Morning detectable hs-cTnT and above 99th percentile was present in 88% and 36%, respectively. Patients in the first to third quartiles of OSA severity did not have circadian variation of hs-cTnT. In contrast, patients in the fourth quartile had a circadian variation of hs-cTnT with a morning peak of hs-cTnT that was two times higher than that in the remaining population ($p=.02$). The highest quartile of OSA severity remained associated with the highest quartile of hs-cTnT ($p=.028$) in multivariate analysis. **Conclusions:** Severe OSA is common and independently associated with overnight myocardial injury in patients with refractory angina.

Descriptors: Sleep apnea syndromes; Troponin; Angina pectoris; Myocardial ischemia; Coronary artery disease; Myocardial revascularization.

1. Introdução

1.1 Doença Arterial Coronária (DAC)

A doença cardiovascular é a principal causa de morte no Brasil para ambos os sexos. Segundo dados de mortalidade pelo DATASUS,¹ os óbitos por doenças do aparelho circulatório representam mais de um terço de todas as causas de óbitos (31%, com número absoluto de 335.213 óbitos), sendo que a taxa de mortalidade por doença coronária (53,8 por 1.000 habitantes) é a maior dentre as causas do aparelho circulatório. A mortalidade por doença coronária representa quase 10% da mortalidade geral no Brasil (**vide anexos 1 e 2**). Portanto, o impacto da DAC é relevante, visto elevada mortalidade, o que reflete em altos custos com a assistência médica.

Na melhor compreensão da DAC, há um mecanismo evolutivo de sua patogênese que se traduz pelo processo de doença endotelial aterosclerótica, com formação da placa de ateroma no endotélio vascular e consequente obstrução ao fluxo coronário para irrigação do miócito. Assim, mecanismos que aumentam a demanda de oxigênio e geram desequilíbrio na relação entre oferta e consumo de oxigênio podem instabilizar uma placa de ateroma e gerar um evento isquêmico agudo, ou seja, o infarto agudo do miocárdio (IAM), com obstrução total ou parcial significativa do fluxo coronário. No entanto, não apenas um surto isquêmico agudo causa danos ao miocárdio, mas também as obstruções coronárias crônicas. E neste contexto da DAC crônica há um imenso número de pacientes que persistem sintomáticos, com queixa de angina pectoris e, desta forma, o combate aos mecanismos desencadeadores do desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio ao miócito são de extrema importância. O termo angina pectoris refere-se ao quadro de desconforto

precordial causado por isquemia miocárdica. Nesta tese, o termo angina pectoris será frequentemente citado, portanto será designado apenas por angina já que se encontra dentro de um contexto cardiológico. A angina é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em qualquer das seguintes regiões: tórax, precórdio, epigástrico, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, sendo tipicamente desencadeada ou agravada por atividade física ou estresse emocional e atenuada com uso de nitroglicerina e derivados. A terapia antianginosa visa o equilíbrio entre demanda e oferta de oxigênio. O grau de limitação funcional varia entre pacientes e no decorrer do tempo de evolução no mesmo paciente e pode ser devidamente graduado conforme classificação da Sociedade Canadense de Cardiologia (CCS):

Classe I - Atividade física habitual, como caminhar, subir escadas, não provoca angina. Angina ocorre com esforços físicos prolongados e intensos.

Classe II - Discreta limitação para atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar ou subir escadas rapidamente, caminhar em aclives, caminhar ou subir escadas após refeições, ou no frio, ou ao vento, ou sob estresse emocional, ou apenas durante poucas horas após o despertar. A angina ocorre após caminhar dois quarteirões planos ou subir mais de um lance de escada em condições normais.

Classe III - Limitação com atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar um quarteirão plano ou subir um lance de escada.

Classe IV - Incapacidade de realizar qualquer atividade habitual sem desconforto - os sintomas anginosos podem estar presentes no repouso.

No manejo da angina em pacientes com DAC crônica, seja através de terapia medicamentosa, mudança de estilo de vida, RM ou ICP, ou mesmo terapias alternativas como células tronco, os objetivos são reduzir isquemia, aliviar os sintomas e reduzir a mortalidade. Todavia, apesar de terapia médica otimizada, ainda existem pacientes que permanecem com queixa de angina e são denominados de angina refratária, sendo uma população de maior gravidade da DAC crônica.

1.2 Angina Refratária

Pacientes com queixa de angina refratária aos tratamentos convencionais medicamentosos e não medicamentosos são denominados como aqueles pacientes que permanecem sintomáticos (classe funcional de angina II a IV da CCS), em decorrência de isquemia miocárdica, a despeito da otimização da terapêutica clínica e do controle de fatores de risco associados tais como: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DLP), obesidade e cessação do tabagismo. Estes pacientes com angina refratária encontram-se num espectro de maior gravidade da DAC

crônica, uma vez que tratamentos convencionais e mesmo alternativos (células tronco, uso de laser e neuroestimuladores) não foram suficientes para controle dos sintomas.⁵ Portanto a busca e o controle das comorbidades se fazem necessários. Poucos estudos existem sobre epidemiologia, história natural e preditores de mortalidade em pacientes com angina refratária. Os índices de sobrevida são conflitantes e variam de 4 a 17% ao ano.^{6,7} Estima-se que existam de 300 a 900 mil pacientes com angina refratária nos Estados Unidos, com cerca de 25 a 75 mil casos novos ao ano.⁸ Esta população é caracterizada por uma DAC avançada, com sintoma de angina a despeito de terapêutica clínica otimizada (beta bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos), além de que a maior parte já possui intervenções coronárias prévias como RM e/ou ICP e além de que, a grande maioria, não mais é candidata favorável para futuras revascularizações. As terapêuticas emergentes tais quais, a neuroestimulação e terapia gênica, ainda precisam de maior comprovação clínica, além de resultados sustentados em longo prazo.⁹ As principais razões para explicar o porquê desta população de angina refratária ser não favorável a futuras revascularizações (cirúrgica ou percutânea) incluem: anatomia das artérias coronárias não favorável, leito distal fino não passível para anastomose e doença difusa com múltiplas intervenções.¹⁰ Portanto, o manejo desta população de angina refratária precisa ser interdisciplinar para maior conhecimento dos mecanismos deflagradores de isquemia miocárdica e, assim, o controle dos fatores de risco para DAC já conhecidos (como HAS, DM, DLP, obesidade e tabagismo, por exemplo) e a busca por novos fatores de risco se fazem mandatórios.

1.3 Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

A AOS caracteriza-se pela cessação recorrente, parcial (hipopneia) ou completa (apneia) do fluxo de ar durante o sono devido ao colapso das vias aéreas superiores.

O diagnóstico e gravidade da AOS é avaliado por meio do exame de PSG noturna e o principal parâmetro é o IAH (índice de apneia-hipopneia), que se traduz no número de eventos respiratórios por hora de sono. O IAH de 5 a 14; 15 a 29 e ≥ 30 eventos/hora de sono classifica a AOS em leve, moderada e grave, respectivamente.¹¹ Estes eventos de apneia e hipopneia recorrentes, geram queda da saturação de oxigênio (SatO₂), hipoxemia noturna intermitente, com respostas mecânicas e hemodinâmicas sistêmicas. Estas respostas se traduzem em: aumento dos esforços respiratórios, fragmentação do sono (despertares completos e microdespertares), sono superficial (não restaurador), além do aumento da atividade do sistema nervoso simpático e consequentes aumento na PA e FC. No **anexo 3** está representada uma figura caracterizando uma apneia (cessação completa de ar) e consequentes dessaturação de oxigênio e microdespertar.

A AOS só foi reconhecida, de forma sistemática, há apenas 4 décadas, e só na última década é que ganhou reconhecimento no meio médico.¹² Hoje sabemos que a AOS é um grave problema de saúde pública. A prevalência na população geral chama a atenção. No estudo mais citado na literatura que investigou uma população de indivíduos de meia idade em Wisconsin nos Estados Unidos, encontrou-se uma prevalência de 4% nos homens e 2% nas mulheres.¹³ Estes números são baseados numa definição que considera uma

PSG com IAH > 5 eventos por hora de sono associada a queixa de sonolência diurna excessiva, portanto caracterizada como síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). No entanto, quando utilizada definição de AOS, caracterizada exclusivamente pelo exame de PSG, não associada a queixa de sonolência diurna excessiva, a prevalência de AOS salta para 24% em homens e 9% nas mulheres.^{13,14} Além disso, em populações específicas, o problema pode ser mais dramático e com graves consequências. Um estudo prévio, com motoristas de caminhão, encontrou 26% de AOS nesta população¹⁵, e a maioria admitiu já ter dormido ao volante, o que representa maior risco de acidentes. Estudo recente, em amostra representativa de adultos da cidade de São Paulo, encontrou prevalência da SAOS de 32,8% sendo utilizado o critério pela PSG com IAH > 5 eventos por hora de sono associado a (ronco alto, fadiga, queixa de sonolência diurna excessiva ou a interrupção da respiração durante o sono).¹⁶ A AOS é considerada um problema de saúde pública não só por sua elevada prevalência, como também pelas múltiplas consequências incluindo: sonolência diurna excessiva, diminuição na qualidade de vida, queda da produtividade, maior risco de acidentes no trabalho e de acidentes automobilísticos.¹⁷ Além disso, a AOS também gera graves problemas para o sistema cardiovascular. A AOS está associada ao aumento de risco de desenvolvimento de HAS, acidente vascular cerebral (AVC), IAM e insuficiência cardíaca (IC).¹⁸ No entanto, a AOS ainda é subdiagnosticada na população de doença cardiovascular.¹⁹

1.4 AOS e Doença Cardiovascular

Em relação a presença de AOS e a associação com doenças cardiovasculares, não só elevada prevalência já foi demonstrada, mas também associação da AOS com piores desfechos cardiovasculares. Estima-se que a AOS esteja presente em 30% dos pacientes com insuficiência coronária,^{2,20} em 50% daqueles com fibrilação atrial,²¹ em 12 a 53% nos portadores de insuficiência cardíaca,^{22,23} em 35% nos hipertensos²⁴ e atinge 70% naqueles com hipertensão refratária.²⁵ A gravidade da AOS também pode contribuir para o aumento de morbidade e mortalidade cardiovasculares. No estudo de coorte do *Sleep and Heart Healthy Study* (SHHS), um estudo multicêntrico norte-americano, longitudinal e epidemiológico, com 6.441 participantes, que analisou a associação dos distúrbios respiratórios do sono e doenças cardiovasculares, a AOS grave associou-se, de forma independente, com aumento da mortalidade cardiovascular, principalmente em homens de 40 a 70 anos de idade.²⁶ Num estudo espanhol de seguimento por 10 anos, Marin e colaboradores encontraram um aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes com AOS grave e, redução do risco de morte naqueles com AOS tratada adequadamente com CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*).²⁷

Os mecanismos pelos quais a AOS é deletéria ao sistema cardiovascular são múltiplos e incluem fatores químicos, neurológicos e mecânicos. A asfixia provocada pelo colapso da faringe gera hipoxemia e hipercapnia que estimulam quimiorreceptores centrais e periféricos. A resposta neurológica aos eventos recorrentes gera microdespertares, com fragmentação do sono e redução do sono de ondas lentas (que é o sono profundo). Os

esforços respiratórios contra uma faringe ocluída causam redução na pressão intratorácica o que aumenta a pós-carga do ventrículo esquerdo. Estes mecanismos induzem ao aumento da atividade simpática o que, por sua vez, causa vasoconstrição, aumento da resistência vascular periférica e da FC **(Anexo 4)**. Outros mecanismos também associados a AOS e ação cardiovascular são: a inflamação sistêmica, disfunção endotelial, aumento da coagulabilidade e resistência a insulina.²⁸ Juntos, estes fatores podem contribuir para a progressão da aterosclerose, o provável mecanismo chave implicado na associação de AOS com o aumento de IAM e AVC **(Anexo 5)**.

O impacto da AOS na aterosclerose se faz indiretamente pela associação de fatores como: HAS, DLP, resistência à insulina e obesidade. Também pode ter uma ação direta pela presença de sinais precoces de aterosclerose como: aumento da rigidez arterial; aumentos da espessura da íntima-média da carótida e do diâmetro da carótida em pacientes com AOS e sem as comorbidades tradicionais (HAS, DLP, resistência à insulina e obesidade).²⁹ O impacto do tratamento com CPAP, que é o tratamento padrão para AOS grave, foi visto tanto na redução dos marcadores precoces de aterosclerose ³⁰, como também demonstrado a redução de eventos cardiovasculares fatais e não fatais no grupo com AOS tratado com CPAP em comparação aos com AOS não tratado.²⁷ Ainda na associação da AOS com progressão da aterosclerose, a gravidade da aterosclerose, avaliada pelo escore de Gensini, que mede a carga aterosclerótica pelo número e pela complexidade das obstruções coronárias vistas na cineangiocoronariografia, também foi associada a apneicos com dessaturação > 5 eventos/h (sendo um evento de dessaturação caracterizado pela queda na saturação de oxigênio >

3% por no mínimo 10 segundos) em comparação a aqueles sem dessaturação.³¹ Outro dado interessante foi demonstrado por Sorajja e colaboradores, em que pacientes com AOS tinham maior escore de cálcio coronário, medido pelo exame de angiotomografia coronária, do que os pacientes sem AOS, independente de outros fatores de confusão.³²

Portanto, diante de estudos evidenciando a associação da AOS com a progressão da aterosclerose até mesmo em pacientes sem DAC,^{29,32} a população com DAC encontra-se mais vulnerável às ações deletérias da AOS no sistema cardiovascular, principalmente no desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio pelo miocárdio. Então, os pacientes com AOS que apresentam eventos apneicos recorrentes a noite, com consequentes hipoxemia noturna e aumento da ativação simpática, podem deflagrar isquemia noturna nos pacientes que já apresentam disfunção da reserva coronária. Esta associação de isquemia noturna em pacientes com AOS já foi investigada desde a década de 90, no entanto apresenta resultados contraditórios. Schafer e colaboradores compararam pacientes com DAC e AOS (grupo I) com aqueles apenas com AOS (grupo II). Eles encontraram 85% de episódios de isquemia concomitante com apneia.³³ Todavia, Araújo CM e colaboradores, em trabalho mais recente publicado em 2009 e realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (InCor/HCFMUSP), estudaram 53 pacientes com DAC e isquemia miocárdica documentada em teste de esforço físico, e foram submetidos a PSG noturna e eletrocardiograma de 24h (Holter) simultaneamente. Porém, neste estudo, os resultados não evidenciaram relação entre isquemia noturna e AOS.³⁴ As diferenças entre os trabalhos supracitados, podem ser metodológicas, visto que

no trabalho de Schafer³³, a isquemia noturna foi avaliada pelo exame de eletrocardiograma (ECG) convencional e a definição de um episódio de isquemia foi dada como alteração do segmento ST por 10 segundos ou mais, o que não reflete uma definição correta para presença de isquemia. Já o Holter é um método mais confiável, para diagnóstico de isquemia noturna, comparado ao ECG convencional. Ainda na tentativa de associação de AOS e isquemia noturna, Peled e colaboradores avaliaram 51 pacientes com DAC e AOS e, para melhor acurácia do diagnóstico de isquemia eles utilizaram o Holter. Além de ter sido encontrada uma exacerbação dos eventos isquêmicos durante o sono dos pacientes com AOS, ocorreu melhora dos eventos isquêmicos após uso do CPAP.³⁵ A redução de eventos isquêmicos agudos também foi vista em pacientes com DAC e AOS, num estudo prospectivo, de seguimento médio de 86 meses, em que, dos 54 pacientes participantes, 25 receberam tratamento para AOS contra 29 que se recusaram a este tratamento. O desfecho foi composto (morte cardiovascular, síndrome coronária aguda, hospitalização por IC e necessidade de cirurgia de RM) e o tratamento com CPAP diminuiu a ocorrência destes eventos a favor do grupo tratado de uma forma significativa ($p < 0,01$). O tratamento com CPAP também aumentou o tempo para ocorrência do 1º evento cardiovascular (sendo de 26 meses para o grupo tratado com CPAP contra 13 meses para o grupo não tratado), com significância estatística ($p < 0,05$).³⁶ No entanto, a limitação deste estudo é que ele não foi randomizado. Portanto, diante de uma literatura com número reduzido de participantes, trabalhos não randomizados e métodos de análise não específicos, a evidência da associação de isquemia noturna e AOS ainda precisa ser melhor estudada.

1.5 Lesão miocárdica e Troponinas

Na prática clínica, os exames laboratoriais como os biomarcadores de necrose miocárdica, as troponinas cardíacas T e I, que são componentes do aparato contrátil dos cardiomiócitos, estão associados a desfechos adversos em pacientes com síndrome coronária aguda e são excelentes marcadores de isquemia miocárdica. Por causa da elevada especificidade, as troponinas cardíacas são consideradas marcadores de escolha para o diagnóstico de síndrome coronária aguda.^{37,38} No entanto, a sensibilidade, dos testes usados nas medidas das troponinas, é baixa nas primeiras 4 a 6 horas do evento isquêmico e início dos sintomas. Logo, testes seriados devem ser realizados, pois um teste negativo neste período inicial não exclui lesão miocárdica. Portanto, um ensaio altamente sensível para a troponina T foi desenvolvido, permitindo a medida de concentrações muito abaixo daquelas detectáveis por ensaios convencionais. Com o uso de ensaios convencionais, a prevalência de concentrações detectáveis de troponina cardíaca T na população geral foi de aproximadamente 0,7%.³⁹ Níveis de troponina T nesta população estão tipicamente associados com doença cardiovascular estabelecida, como hipertrofia ventricular esquerda ou disfunção, ou com condições de alto risco como doença renal ou diabetes. Um estudo recente utilizou um desses novos ensaios de TnT-us para determinar sua concentração no plasma em 3.679 pacientes com DAC estável e função ventricular esquerda preservada. Os resultados desse estudo mostraram concentrações de troponina T acima do limite de detecção (0,001 µg/L) em 97,7% dos pacientes e acima do percentil 99 de indivíduos aparentemente saudáveis em 11,1%.⁴⁰ Este estudo mostrou que

níveis circulantes de troponina T cardíaca muito baixos são detectáveis na grande maioria dos pacientes com DAC estável com função ventricular esquerda preservada e possuem correlação prognóstica. No entanto, implicações terapêuticas desses resultados ainda não foram exploradas. Níveis de troponina T dosadas pelo ensaio ultra-sensível poderiam ser marcadores úteis de controle e resposta ao tratamento de pacientes com DAC crônica, com promissora inclusão na prática clínica. Desta forma, para adequada análise e maior poder de detecção de lesão miocárdica, esta tese utilizou um ensaio de TnT-us da mais nova geração de ensaios ultra-sensíveis de troponinas da Roche.^{41,42}

1.6 AOS e Troponinas cardíacas

Estudos observacionais prévios não conseguiram mostrar associação da elevação das troponinas cardíacas com AOS.⁴³ Uma das possíveis explicações foi a de que os ensaios utilizados eram convencionais, ou seja, com menor sensibilidade para detecção. Por outro lado, após o advento de ensaios clínicos com troponina de alta sensibilidade (ultra-sensível), com maior poder de detecção, a associação de AOS com as troponinas cardíacas foi comprovada, porém, num estudo publicado recentemente, esta associação não permaneceu significativa após ajuste para variáveis como idade, sexo e IMC.⁴⁴ Todavia, dois estudos populacionais também publicados recentemente, demonstraram associação independente entre a gravidade da AOS e níveis de troponinas cardíacas ultra-sensíveis.^{45,46} Mas como mencionado, estes estudos eram populacionais, portanto, sem evidência de DAC. Assim, a associação de

AOS e lesão miocárdica subclínica, pela dosagem das troponinas cardíacas, em pacientes com DAC crônica ainda precisa ser melhor determinada.

2. Objetivos

De acordo com o exposto acima, a associação da AOS com DAC ainda precisa ser melhor evidenciada, além de que não há na literatura estudos com AOS e a população de angina refratária. Assim, propomos dois estudos para melhor avaliação da AOS na população de angina refratária, além da associação de AOS com marcadores de lesão miocárdica.

-Estudo 1: o primeiro estudo foi desenhado para avaliar a hipótese de que a AOS é mais frequente no grupo de angina refratária do que na população de DAC estável.

-Estudo 2: o segundo estudo foi desenhado para avaliar a hipótese de que a AOS está associada a marcadores de lesão miocárdica.

3. Métodos

3.1 Estudo 1

3.1.1 Critérios de inclusão e exclusão:

Inclusão:

- ❖ Ser portador de doença arterial coronária aterosclerótica;
- ❖ Pacientes em seguimento no NEPAR (Núcleo de Ensino e Pesquisa em Angina Refratária) do InCor, que apresentavam manifestação clínica de isquemia miocárdica (angina) e eram classificadas como angina refratária (são aqueles que apresentam sintomas aos esforços habituais e mesmo ao repouso, a despeito de terapêutica clínica otimizada e controle de fatores de risco associados, com classificação da angina CCS \geq II);
- ❖ Homens ou mulheres acima de 18 anos.

Exclusão:

- ❖ Aqueles com síndrome coronária aguda nos últimos três meses a partir da data de recrutamento;
- ❖ Pacientes com limitação física e que não podiam se locomover até o laboratório do sono.

3.1.2 População do estudo:

Os pacientes com diagnóstico estabelecido de angina refratária, em seguimento no NEPAR e que ao preencherem os critérios de inclusão se tornaram nossa amostra de conveniência. Portanto, sendo uma amostra de conveniência, não há necessidade de cálculo do tamanho amostral.

3.1.3 Questionários:

A escala de sonolência de **Epworth (Anexo 6)** consiste em oito itens, cada um com escore de 0 a 3, em que se mede a chance de cochilar em situações habituais da rotina do indivíduo. A pontuação zero é ausência de chance de cochilar. Se leve chance de cochilar a pontuação dada é 1. Moderada chance de cochilar é 2. Grande chance de cochilar é 3. No total da pontuação, a escala varia de 0 a 24 pontos. Valores maiores que dez (> 10) caracterizam a sonolência como significativa. A escala é sensível para avaliação clínica e também pode ser usada para seguimento e avaliação do tratamento da AOS grave, por exemplo, após uso do CPAP.⁴⁷ O questionário de **Pittsburgh (Anexo 7)** avalia a qualidade do sono no último mês e fornece um índice de gravidade e natureza da doença. Portanto, é melhor definido como Índice de Qualidade do Sono. Ele fornece informações quantitativas e qualitativas sobre o sono. Consiste em 19 questões auto administradas e 5 questões respondidas por seus companheiros de quarto. As 19 questões são agrupadas em 7 componentes, com pesos distribuídos numa escala de 0 a 3. As pontuações somadas produzem um escore que varia de 0 a 21, onde

quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono.⁴⁸ O questionário de **Beck (Anexo 8)**, ou inventário de depressão de Beck (IDB), é usado para detecção de sintomas depressivos. O escore de pontuação varia de 1-13 (mínima ou ausência de depressão), 14-19 (depressão leve), 20-28 (depressão moderada) e 29-63 (depressão grave).⁴⁹

3.1.4 Polissonografia noturna:

A polissonografia (PSG) noturna é o exame padrão-ouro para diagnóstico de AOS. É um exame realizado em laboratório do sono que por meio de eletrodos de superfície avaliam padrões do sono e variáveis fisiológicas (cardíacas e respiratórias) durante o sono. A PSG consiste em análise eletroencefalográfica, eletrocardiográfica, respiratória e muscular. São colocados eletrodos cerebrais, oculares, mentonianos, tibiais e eletrocardiográficos. Para análise das variáveis respiratórias são utilizados cânula nasal, termistor, oximetria de pulso e cintas abdominal e torácica que avaliam o esforço respiratório. Um evento de apneia é definido como ausência de fluxo de ar ou redução da amplitude do sinal de fluxo de ar $\geq 90\%$, com duração de pelo menos 10 segundos. Um evento de hipopneia é a redução do sinal respiratório $\geq 30\%$ acompanhada de dessaturação de $\geq 4\%$ ou, de acordo com a regra alternativa, uma redução do sinal respiratório $\geq 50\%$ acompanhada de dessaturação $\geq 3\%$ ou associada a um microdespertar.⁵⁰ Um evento de dessaturação é a queda $> 3\%$ da oximetria por pelo menos 10 segundos. O IAH é o número de apneias e hipopneias por hora de sono e é o parâmetro da PSG mais utilizado para diagnóstico e classificação de AOS. Ele também

classifica a AOS em leve (IAH= 5 a 14 eventos/h), moderada (IAH= 15 a 29 eventos/h) e grave (IAH \geq 30 eventos/h). Neste estudo foi utilizado o polissonógrafo da marca Embla, modelo N 7000. Já foi publicado mais recentemente, em 2012, um manual da Academia Americana do Sono, para classificação dos distúrbios respiratórios relacionados ao sono. No entanto, o manual utilizado nesta tese, para definição e classificação dos eventos respiratórios do sono foi o de 2007,⁵⁰ visto nosso estudo começou no segundo semestre de 2011.

3.1.5 Desenho do Estudo:

Todos os pacientes com angina refratária, com classificação da angina (CCS \geq II), matriculados no NEPAR, que preencheram os critérios de inclusão, eram convidados a participar do estudo, encaminhados então ao laboratório do sono da divisão de pneumologia do InCor e preenchiam o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Medidas antropométricas (IMC, circunferências cervical e abdominal), medida da FC ao repouso e aferição da PA (o valor utilizado foi a média de duas medidas no mesmo membro) eram realizadas no mesmo dia do estudo do sono. Os questionários de sonolência diurna excessiva (Epworth), qualidade do sono (Pittsburgh) e inventário de depressão (Beck) também foram preenchidos no mesmo dia. O exame do sono (PSG noturna) foi realizado entre 22h e 06h da manhã seguinte, conforme rotina do laboratório. As características clínicas e do sono dos pacientes com angina refratária foram comparadas com os pacientes classificados como DAC estável. A população de DAC estável era de pacientes em pré-operatório de

cirurgia cardíaca de RM, que enquanto aguardavam a convocação para a cirurgia foram avaliados quanto a presença de AOS, em estudo publicado previamente, em 2012, por colegas do mesmo laboratório do sono.³

3.2 Estudo 2

3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão:

Inclusão:

- ❖ Ser portador de doença arterial coronária aterosclerótica;
- ❖ Pacientes em seguimento no NEPAR, que apresentavam manifestação clínica de isquemia miocárdica (angina) e eram classificadas como angina refratária (são aqueles que apresentam sintomas aos esforços habituais e mesmo ao repouso, a despeito de terapêutica clínica otimizada e controle de fatores de risco associados, com classificação da angina CCS \geq II);
- ❖ Pacientes que apresentavam pelo menos uma avaliação de isquemia (ressonância magnética cardíaca e/ou cintilografia de perfusão miocárdica);
- ❖ Homens ou mulheres acima de 18 anos.

Exclusão:

- ❖ Aqueles com síndrome coronária aguda nos últimos três meses a partir da data de recrutamento;
- ❖ Pacientes com limitação física que não podiam se locomover ao laboratório do sono;

3.2.2 Isquemia miocárdica-testes de imagem:

No cenário da doença isquêmica do coração, a ressonância magnética cardíaca (RMC) demonstrou utilidade de duas maneiras: na detecção de DAC e na avaliação de viabilidade miocárdica. Atualmente, a reserva de perfusão miocárdica também pode ser avaliada pela injeção de estresse farmacológico (adenosina ou dipiridamol, por exemplo) e é feita uma comparação com a fase de repouso. Hoje a RMC é uma ferramenta de primeira linha na clínica rotineira para avaliação de doença isquêmica do miocárdio. É um exame não invasivo, que identifica alterações perfusionais comparativas e analisa a carga isquêmica dos pacientes segundo o modelo de 17 segmentos da *American Heart Association*.^{51,52} Neste estudo, os pacientes submetidos ao exame de RMC utilizaram como estresse farmacológico o dipiridamol, sendo a rotina do serviço de imagem do InCor e não uma opção e nem recomendação do estudo em questão. A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) também é uma ferramenta útil na demonstração de áreas isquêmicas no miocárdico, através de marcadores radioisotópicos que se distribuem pelo músculo cardíaco e pela administração de fármacos que causam estresse

(adenosina e dipiridamol, por exemplo) e que são capazes de aumentar o fluxo sanguíneo de três a cinco vezes. Desta forma, sendo a reserva miocárdica regida pela microcirculação que controla o fluxo coronário, quando existe obstrução parcial da artéria coronária, parte da reserva miocárdica é usada para manter o fluxo nas condições basais. Assim, a desproporção da perfusão miocárdica é vista pela comparação dos segmentos irrigados no repouso e na fase de estresse, evidenciando a desproporção do fluxo nestes dois momentos. Visto a utilização de diferentes agentes radioisotópicos como (Tálio 201 e o Tecnécio 99), as características físicas específicas e diferentes taxas de extração podem refletir em condições de imagens distintas. A CPM é uma ferramenta útil na prática clínica principalmente para os pacientes com probabilidade intermediária de DAC, além de indicador prognóstico.⁵³ No presente estudo, os pacientes que foram submetidos ao exame de CPM usaram como radioisotópico o Tecnécio99 e quanto ao tipo de agente farmacológico estressor ficou a decisão de acordo com a rotina do setor. Portanto, de acordo com a rotina do setor de imagem do InCor, foram utilizados ambos os agentes (adenosina e dipiridamol), com maior taxa de uso para a adenosina.

3.2.3 Troponina T ultra-sensível:

As amostras de plasma foram obtidas e centrifugadas à temperatura ambiente e posteriormente congeladas a -20°C e no dia seguinte estocadas no freezer a -80°C. A TnT-us de mais nova geração do kit Elecsys (cobas e 411, Roche) foi o ensaio utilizado nesta tese. O limite de detecção deste ensaio é de

5 ng/L, sendo que o valor de detecção para um coeficiente de variação < 10% é de 13 ng/L. Já o valor acima do percentil 99 é ≥ 14 ng/L.^{41,42} Como já mencionado previamente, neste estudo foram realizadas coletas de TnT-us em três momentos (às 14h e 22h as quais foram coletas antes da realização do exame de PSG noturna e coleta na manhã seguinte ao exame de PSG noturna, coleta das 07h).

3.2.4 Desenho do estudo:

Os pacientes com diagnóstico de angina refratária eram encaminhados ao laboratório do sono. Após terem assinado o TCLE, estando em repouso, eles eram internados para posteriores avaliações. Eles foram entrevistados quanto a características clínicas gerais, uso de medicamentos, queixa de angina diurna (angina durante a vigília), com caracterização da limitação pela CCS (II a IV), já que os com angina classificados como CCS <II foram excluídos, e também foram questionados quanto a presença de angina noturna (aquela que ocorria à noite e acordava o paciente). Foram avaliadas medidas antropométricas (circunferência cervical, abdominal e IMC). A PA foi realizada em duas medidas e a média destas medidas é que foi utilizada na análise. Foi determinada a FC ao repouso. A taxa de filtração glomerular renal, expressa em ml/minuto, que estima o “*Clearance*” de creatinina, foi determinada pela fórmula de Cockcroft-Gault $\{(140 - \text{idade}) \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina}\} \times 0,85$ se do sexo feminino). Questionários de sonolência diurna excessiva (Epworth), de qualidade do sono (Pittsburgh) e inventário de depressão de Beck também foram preenchidos (anexos 6, 7 e 8). São os mesmos questionários citados no

item de material e métodos do Estudo 1. A coleta de sangue para avaliação da TnT-us foi realizada às 14h e 22h, antes do exame de PSG. Na manhã seguinte ao exame, às 7h foi realizada a terceira coleta do biomarcador. Todo o material de coleta foi armazenado e estocado conforme orientações do distribuidor. À noite, o paciente foi preparado para o exame do sono o qual foi realizado geralmente no período de 22h até 06h da manhã seguinte. Vide representação gráfica do desenho do estudo abaixo (**Figura 1**):

Triagem: Angina Refratária CCS \geq II e com pedido de RMC e/ou Cintilografia Miocárdica solicitados ou já realizados para avaliação de isquemia



Coleta TnT ultra-sensível às 14h

✓ Questionários de avaliação do Sono, Escore de Depressão + Exame Físico
✓ medidas antropométricas (IMC; circunferências cervical e abdominal)



coleta TnT ultra-sensível às 22:00h



exame de Polissonografia Noturna
22:00-----06:00h



coleta TnT ultra-sensível às 07:00h

Abreviaturas: CCS= “*Canadian Cardiology Society*” (classificação de angina);
RMC= ressonância magnética cardíaca;
TnT= troponina T;
IMC= índice de massa corpórea;

Figura 1- Esquematisação gráfica do desenho do Estudo 2-avaliação de exames de imagem (RMC e/ou CPM) e coleta de TnT-us em pacientes com Angina Refratária

3.3 Análise estatística (Estudos 1 e 2):

As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio-padrão; variáveis categóricas foram apresentadas como percentagem. Em relação ao **estudo 1**, para a avaliação entre os grupos (Angina refratária versus DAC estável) as variáveis contínuas foram analisadas pelo teste-t de Student e as categóricas pelo qui-quadrado. Em relação as variáveis com distribuição não normal, os testes de Mann-Whitney (variáveis contínuas) e exato de Fisher (variáveis categorias) foram utilizados. O modelo de regressão múltipla foi utilizado para avaliar preditores de angina refratária após ajustes para os confundidores clássicos para AOS (idade, sexo masculino e índice de massa corpórea). Quanto ao **estudo 2**, as correlações propostas da associação da gravidade da AOS e nível do biomarcador (TnT-us) foram analisadas por ANOVA. O modelo de regressão logística foi utilizado na análise dos preditores de TnT-us das 07h da manhã, ou seja, após exame de PSG. Foram consideradas diferenças estatisticamente significantes aquelas com valor de $p < 0.05$. Os dados foram analisados pelo programa estatístico: SPSS 20.

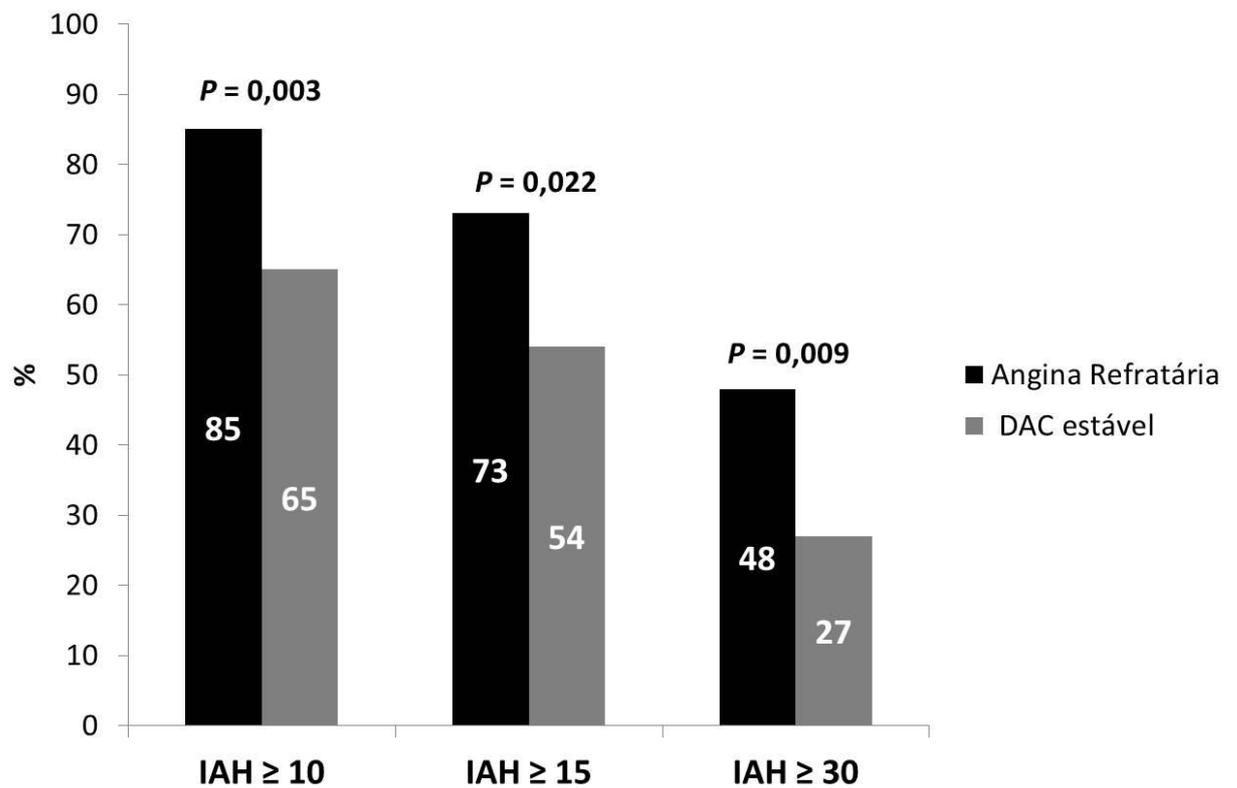
4. Resultados

4.1 Estudo 1:

Com o intuito de analisar a frequência de AOS na população de angina refratária e de comparar com o grupo de pacientes com DAC estável, este primeiro estudo recrutou 79 pacientes com angina refratária, de agosto de 2011 a fevereiro de 2013, no entanto nove foram excluídos sendo que as causas de exclusão estão listadas a seguir: (recusaram a participar (n=3); angina CCS < II (n=3); com incapacidade motora devido a sequela de AVC (n=1); angina instável no último mês (n=1) e estava em outro estudo (n=1)). Portanto, a amostra final comparou 70 pacientes com angina refratária com 70 pacientes com DAC estável (pacientes com DAC que estavam aguardando convocação para cirurgia de RM). Os pacientes do grupo com DAC estável já tinham sua frequência de AOS publicada previamente.³ Em relação aos resultados deste estudo, a AOS aqui classificada de acordo com o IAH, com corte de IAH ≥ 15 eventos/h, sendo este corte bem usado na literatura, foi significativamente mais frequente no grupo de angina refratária (73%) comparada ao grupo de DAC estável (54%) com significância estatística ($p=0,02$). O mesmo comportamento foi visto quanto a AOS grave (IAH ≥ 30 eventos/h) sendo mais frequente no grupo de angina refratária (48%) comparada ao grupo de DAC estável (27%), ($p=0,009$). Diferentes cortes de IAH corroboraram a tendência de que a AOS foi mais frequente no grupo de angina refratária comparada ao de DAC estável (**Figura 2**). O grupo de angina refratária era mais velho comparado ao de DAC estável (61 ± 10 X 57 ± 7 anos, $p=0,013$, respectivamente), no entanto, quanto a distribuição de sexo masculino ($61,5$ X $75,5\%$, $p=0,07$, respectivamente) e IMC ($29,5 \pm 4$ X $28,5 \pm 4$ kg/m², $p=0,06$, respectivamente), os grupos eram

semelhantes. Apesar de o grupo de angina refratária apresentar mais fatores de risco para DAC comparado ao grupo de DAC estável: (HAS: 95% X 81%, $p=0,008$; DM: 60% X 40%, $p=0,018$ e DLP: 100% X 88%, $p=0,006$, respectivamente), o grupo de angina refratária apresentou melhor controle de (PA sistólica: 118 ± 17 X 130 ± 24 mmHg, $p=0,001$; PA diastólica: 70 ± 11 X 79 ± 15 mmHg, $p<0,001$; FC ao repouso: 65 ± 10 X 67 ± 10 , $p=0,22$ e menor número de tabagistas atuais: 5,7% X 35%, $p<0,0001$ respectivamente), comparado ao de DAC estável, além de que o grupo de angina refratária também estava em maior uso de medicamentos antianginosos comparado ao grupo de DAC estável (Beta bloqueador: 97% X 93%, $p=0,24$; BCC: 84% X 35,5%, $p<0,0001$ e Nitrato: 91,5% X 50%, $p<0,0001$, respectivamente). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos exames laboratoriais referentes ao perfil lipídico, glicemia de jejum e função renal (**Tabela 1**). Pacientes com angina refratária, comparados aos com DAC estável, apresentaram sono de pior qualidade, com menor duração e eficiência de sono reduzida (Eficiência do sono: $64\% \pm 14$ X $79\% \pm 13$, $p<0,0001$, respectivamente), sono superficial com maior porcentagem de N1 (N1: $20\% \pm 12$ X $8\% \pm 6$, $p=<0,0001$, respectivamente) e menor porcentagem de N3 que representa o sono profundo, sono de ondas lentas, (N3: $3,5\% \pm 5$ X $11\% \pm 7$, $p<0,0001$, respectivamente), além da menor SatO_2 (SatO_2 mínima: $80\% \pm 8$ X $85\% \pm 7$, $p=0,001$, respectivamente) e maior duração das apneias (duração máxima das apneias: $73,5 \pm 32,5$ X $50 \pm 20,5$ segundos, $p<0,0001$, respectivamente). Quanto a avaliação subjetiva da qualidade do sono e da presença de sonolência diurna excessiva, os questionários de qualidade do sono foram respondidos e houve mais queixa de sonolência diurna excessiva pela escala de Epworth (12 ± 6 X 8

± 5 , $p < 0,001$, respectivamente) e maior escore de depressão pelo Beck (19 ± 8 X 10 ± 8 , $p < 0,001$, respectivamente) nos pacientes com angina refratária do que nos com DAC estável. **(Tabela 2)**. Vale ressaltar que apesar dos pacientes com angina refratária apresentarem maior porcentagem de depressão do que os com DAC estável (Depressão: 64% X 15%, $p < 0,001$, respectivamente) **(Tabela 2)**, eles estavam em maior uso de medicação antidepressiva (Sertralina: 27% X 1,5%, $p < 0,0001$, respectivamente) **(Tabela 1)**. Na análise multivariada, quanto às variáveis associadas ao grupo angina refratária a AOS (OR=7,916; $p=0,017$), a depressão (OR=15,710; $p < 0,01$), além de que também um maior escore de sonolência diurna excessiva pelo questionário de Epworth (OR=1,209; $p=0,007$) e uma menor eficiência do sono (OR=0,940; $p=0,016$) foram preditores independentes associados a angina refratária **(Tabela 3)**. Vale ressaltar que a eficiência do sono é a expressão em porcentagem da relação entre o tempo efetivo de sono e o tempo deitado na cama. Características como menor eficiência do sono, maior frequência e gravidade de AOS, além da maior queixa de sonolência diurna excessiva, encontradas no grupo de angina refratária, em comparação ao grupo de DAC estável, caracterizam a má qualidade do sono nos pacientes com angina refratária e coloca a AOS como um provável fator de risco para a população de angina refratária. Estes dados já foram publicados em 2014.⁴ O artigo publicado encontra-se em anexo a esta tese para maiores detalhes.



IAH= índice de apneia-hipopneia (números de eventos/hora de sono)

Figura 2- Frequência de AOS de acordo com diferentes cortes de IAH nos grupos de pacientes (Angina Refratária X DAC estável). (n=70 participantes em cada grupo)

Tabela 1- Comparação das características basais entre os pacientes com Angina Refratária e os com DAC estável

Variáveis	Angina Refratária	DAC estável	P
	(n=70)	(n=70)	
Sexo masculino %	61,5	75,5	0,07
Idade, anos	61 ± 10	57 ± 7	0,013
IMC, kg/m ²	29,5 ± 4	28,5 ± 4	0,067
Circunferência cervical, cm	39 ± 4	39,5 ± 3	0,22
Circunferência abdominal, cm	103 ± 10	101 ± 12	0,16
PA sistólica, mmHg	118 ± 17	130 ± 24	0,001
PA diastólica, mmHg	70 ± 11	79 ± 15	<0,001
FC, bpm	65 ± 10	67 ± 10	0,22
Fração de ejeção VE,%	53 ± 11	54 ± 13	0,58
HAS, %	95	81	0,008
Diabetes Mellitus, %	60	40	0,018
DLP, %	100	88	0,006
Tabagismo atual, %	5,7	35	<0,0001
N° Cigarros (Maços/ano)	41 ± 36	42 ± 35	0,92
IECA,%	53	61,5	0,35
BRA,%	31,5	14	0,014
Beta bloqueador,%	97	93	0,24
BCC, %	84	35,5	<0,0001
Nitrato, %	91,5	50	<0,0001
Estatina, %	98,5	88,5	0,016
Sertralina, %	27	1,5	<0,0001
Aspirina,%	88,5	91,5	0,57
Colesterol total, mg/dL	167± 48,5	179 ± 47	0,15
HDL-c, mg/dL	40 ± 12	38 ± 17	0,35
LDL-c, mg/dL	99 ± 44	111 ± 39	0,12

Tabela 1- Comparação das características basais entre os pacientes com Angina Refratária e os com DAC estável (Continuação)

Variáveis	Angina Refratária	DAC estável	P
	(n=70)	(n=70)	
Triglicerídeos, mg/dL	140 ± 75	163 ± 88	0,09
Glicose, mg/dL	134 ± 53	128 ± 54	0,52
Ureia, mg/dL	42 ± 15	44 ± 21	0,5
Creatinina, mg/dL	1,15 ± 0.45	1,17 ± 0.55	0,78

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou porcentagens: DAC= doença arterial coronária; IMC= índice de massa corpórea, PA= pressão arterial; FC=frequência cardíaca; VE= ventrículo esquerdo; HAS= hipertensão arterial sistêmica; DLP= dislipidemia; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina II; BCC= bloqueador do canal de cálcio; HDL-c= “*high density lipoprotein*” fração do colesterol com lipoproteína de alta densidade; LDL-c= “*low density lipoprotein*” fração do colesterol com lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 2- Comparação das características do sono entre os grupos de Angina Refratária e DAC estável

Características do sono	Angina Refratária	DAC estável	P
	(n=70)	(n=70)	
TTS, min	297 ± 70	356 ± 70	<0,001
Eficiência do sono, %	64 ± 14	79 ± 13	<0,0001
Índice de microdespertares, eventos/h	17 ± 9	29 ± 15	<0,0001
Índice de despertares, eventos/h	8 ± 5	3,5 ± 2,5	<0,0001
Nº despertares completos	36 ± 17	22 ± 15	<0,0001
WASO (min)	132 ± 58	92 ± 62	<0,0001
Estágio N1, %	20 ± 12	8 ± 6	<0,0001
Estágio N2, %	60 ± 13	64 ± 11	0,12
Estágio N3, %	3,5 ± 5	11 ± 7	<0,0001
Estágio REM, %	15,5 ± 8	17,5 ± 6	0,11
Latência NREM, min	27 ± 24	11 ± 13	<0,0001
Latência REM, min	117 ± 78	134 ± 82	0,2
IAH eventos/h	37 ± 30	23 ± 20	0,001
IA eventos/h	7,5 ± 13	8 ± 13	0,81
IH eventos/h	29 ± 24	14 ± 12	<0,0001
SatO ₂ < 90%, %TTS	8 ± 13	4 ± 9	0,04
SatO ₂ mínima, %	80 ± 8 (61-95)	85 ± 7 (59-94)	0,001
Apneia (duração máxima), s	73,5 ± 32,5	50 ± 20,5	<0,0001
Escala de Epworth	12 ± 6	8 ± 5	<0,001
Questionário de Pittsburgh	10 ± 4	8 ± 4	0,03
Questionário de Beck	19 ± 8	10 ± 8	<0,001
Depressão, %	64	15	<0,001

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou porcentagens: TTS= tempo total de sono; WASO= "Wake after sleep onset"= tempo acordado após o início do sono; N1 N2 e N3= estágios do sono em que N1 e N2 refletem sono superficial e N3= reflete sono profundo, de ondas lentas; REM= "rapid eye movement"= sono estágio REM; NREM= sono não REM (estágios N1, N2 e N3); latência NREM= tempo para iniciar o sono; latência REM= tempo para iniciar o estágio do sono REM; IAH= índice de apneia-hipopneia; IA= índice de apneia; IH= índice de hipopneia; SatO₂= saturação de oxigênio, sendo que no item de SatO₂ mínima, os números entre parênteses representam a variação do menor valor ao maior valor de saturação de oxigênio, medida pelo oxímetro de pulso, durante a polissonografia noturna; SatO₂<90% do TTS é o tempo em que o paciente ficou com saturação de oxigênio menor que 90%, em relação ao TTS.

Tabela 3- Análise de Regressão Múltipla Logística dos fatores associados ao grupo Angina Refratária**Angina Refratária**

Variáveis	OR	IC(95%)		p
		Mínimo	Máximo	
Idade (anos)	1,036	0,954	1,126	0,399
Sexo (masculino)	1,411	0,281	7,094	0,676
IMC (kg/m²)	1,043	0,879	1,239	0,629
IAH ≥ 10 eventos/h	7,916	1,443	43,430	0,017
Pittsburg	1,008	0,842	1,207	0,928
Epworth	1,209	1,052	1,390	0,007
Depressão (Beck)	15,710	3,343	73,825	<0,001
Eficiência do Sono	0,940	0,893	0,989	0,016

OR= "Odds ratio"; IC (95%)= intervalo de confiança; IMC= índice de massa corpórea; IAH= índice de apneia-hipopneia.

4.2 Estudo 2

De agosto de 2011 a Fevereiro de 2014 foram avaliados 89 pacientes com angina refratária, porém nove foram excluídos pelos motivos a seguir: recusaram a participar (n=3); angina CCS < II (n=3); com incapacidade motora devido a sequela de AVC (n=1); angina instável no último mês (n=1) e estava em outro estudo (n=1). Portanto, nossa amostra final foi composta por 80 pacientes com angina refratária. A frequência de AOS na população de angina refratária em diferentes cortes de IAH foi extremamente elevada (**Figura 3**).

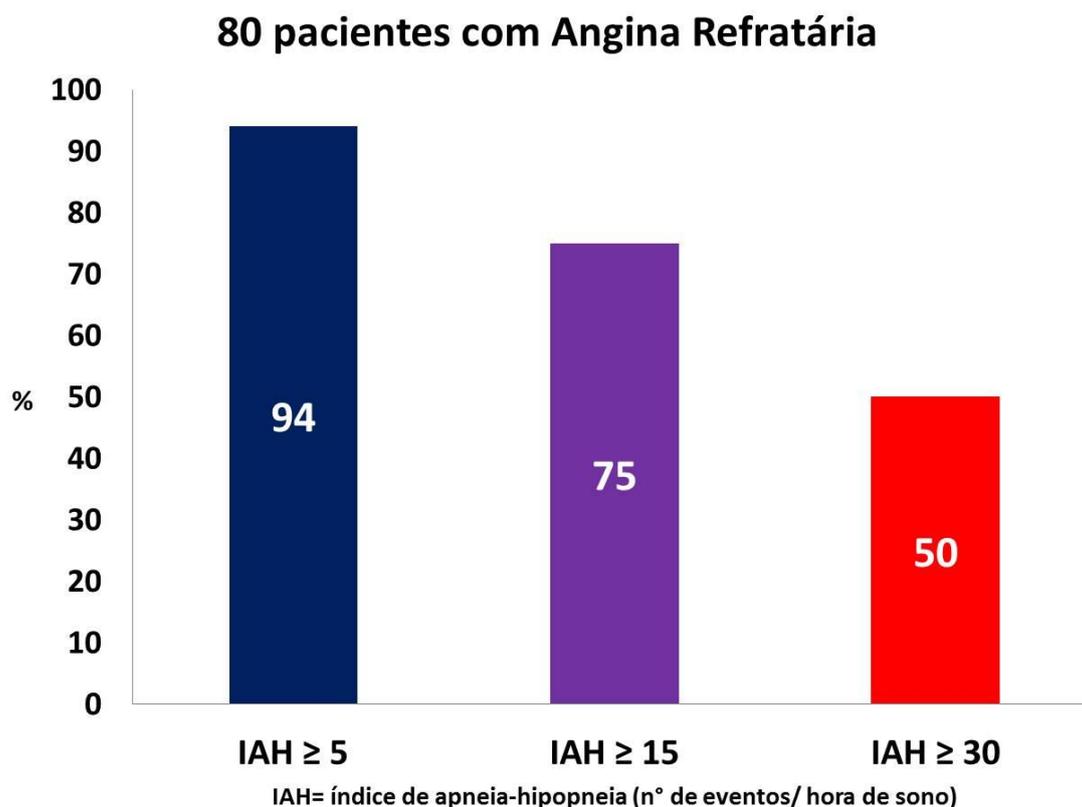


Figura 3- Frequência de AOS na população de Angina Refratária, de acordo com diferentes cortes de IAH

Diante da elevada frequência de AOS na população do estudo, nós dividimos os participantes de acordo com os quartis de AOS. Visto o primeiro quartil ter apresentado limites de IAH entre 0 a 15 eventos/h, assumimos este grupo como sem AOS (IAH \leq 15 eventos/h), uma vez que o que já foi demonstrado na literatura é que a gravidade da AOS que tem uma associação com desfechos cardiovasculares.

Características gerais: as características clínicas e demográficas da população total, além da subdivisão em quartis de AOS estão representadas na **tabela 4**. Os participantes estavam em uso de antianginosos de forma

adequada, com controle de PA, FC ao repouso, além de baixa porcentagem de tabagismo atual. Os pacientes com AOS eram mais obesos, hipertensos e diabéticos comparados aos sem AOS (os do primeiro quartil). A função ventricular encontrava-se preservada na população total e também sem diferença na subdivisão em quartis de AOS. A avaliação laboratorial de perfil lipídico, triglicerídeos, hematócrito, hemoglobina, ureia, creatinina, ácido úrico, glicemia de jejum, sódio e potássio foram demonstradas, sendo que, na maioria das variáveis analisadas, não apresentou diferença estatística significativa entre os quartis, no entanto, valores de ureia e creatinina estavam mais elevados nos quartis de maior gravidade da AOS (**Tabela 5**). Todavia, em análise do “*Clearance*” de creatinina (taxa de filtração glomerular renal expressa em ml/minuto) apresentado na **tabela 4**, nota-se que não há diferença estatística significativa entre os quartis de AOS ($p = 0,370$), além de que todos os valores de “*Clearance*” de creatinina estavam acima de 60 ml/min. Além do controle de variáveis clínicas como PA e FC ao repouso e uso adequado de medicamentos, a grande maioria (94%) apresentava pelo menos uma intervenção prévia tal qual cirurgia de RM e/ou ICP. Também podemos observar que mesmo sendo a maioria da população de angina refratária com anatomia coronária multiarterial (com três ou mais vasos coronários acometidos), ainda assim há uma maior porcentagem de multiarterial nos três últimos quartis de AOS, comparado ao primeiro quartil, com uma diferença estatística significativa ($p= 0,029$). A queixa de angina noturna (a angina que ocorre durante o sono e acorda o paciente por causa da queixa álgica) foi comum nesta população (58%), mas sem diferença entre os quartis de AOS (**Tabela 4**).

Tabela 4- Características clínicas e demográficas da população com angina refratária, dividida de acordo com os quartis de AOS.

Variáveis	Total (n=80)	1º quartil (IAH: 0-15) (n=20)	2º quartil (IAH: 16-30) (n=22)	3º quartil (IAH: 31-50) (n=18)	4º quartil (IAH: ≥51) (n=20)	P
Idade, anos	62±10	59±11	63±11	63±9	64±9	0,332
Sexo masculino, %	66	55	63	72	75	0,538
IMC, kg/m ²	29±4	27±4	30±4	28±4	32±4	0,001
Circunferência abdominal, cm	103±9	99±9	105±9	101±9	108±9	0,011
Circunferência cervical, cm	39±4	37±3	39±3	39±4	41±3	0,002
PA sistólica, mm Hg	118±18	113±18	118±17	118±18	122±18	0,426
PA diastólica, mmHg	70±11	67±10	71±9	71±11	70±13	0,665
Frequência cardíaca, bpm	66±10	65±11	64±11	66±9	67±9	0,850
Átrio esquerdo, mm	41±4	40±4	42±4	40±5	43±4	0,236
Fração de ejeção VE, %	54±11	54±13	55±11	54±12	50±10	0,502
Escore RMC	6±4	4±3	6±5	7±6	6±3	0,550
Isquemia (RMC e/ou CPM), %	92	74	95	100	100	0,005
IAM prévio, %	91	95	86	89	95	0,685
RM prévia, %	84	75	90	89	80	0,502
ICP prévia, %	55	70	45	61	45	0,295
Multiarterial, %	90	75	95	95	95	0,029
Angina noturna, %	58	65	50	66	50	0,563
Angina CCS-III ou IV, %	71	85	63	89	50	0,081
Epworth	12±5	11±6	12±5	11±5	12±6	0,882
Dislipidemia, %	99	95	100	100	100	0,386
Tabagismo atual, %	4	10	0	0	5	0,283
Ex Tabagista, %	57	65	68	50	45	0,276
Diabetes Mellitus, %	61	40	60	63	84	0,035
HAS, %	94	80	100	95	100	0,026

Tabela 4- Características clínicas e demográficas da população com angina refratária, dividida de acordo com os quartis de AOS. (Continuação)

Variáveis	Total (n=80)	1 quartil (IAH: 0-15) (n=20)	2 quartil (IAH: 16-30) (n=22)	3 quartil (IAH: 31-50) (n=18)	4 quartil (IAH: ≥51) (n=20)	P
“ <i>Clearance</i> ” de creatinina, ml/min	75±26	75	75	83	68	0,370
TnT-us 07h ≥5ng/L, %	88%	75	95	83	99	0,142
TnT-us 7h ≥13ng/L, %	40	30	32	33	65	0,028 ‡
TnT-us 7h ≥14ng/L, %	36	25	32	28	60	0,034 ‡
IECA, %	53	45	50	66	50	0,571
BRA, %	34	30	41	33	30	0,860
Beta Bloqueador, %	99	95	100	100	100	0,386
BCC, %	81	75	86	78	85	0,749
Nitrato, %	90	90	91	95	85	0,808
Trimetazidina, %	88	95	91	78	85	0,402
Ivabradina, %	9	10	14	6	5	0,734
Estatina, %	100	100	100	95	100	0,322

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou porcentagens; AOS =apneia obstrutiva do sono; IMC= índice de massa corpórea; IAM = infarto agudo do miocárdio; RM = revascularização miocárdica; ICP= intervenção coronária percutânea; CCS = “*Canadian Cardiology Society*”=classificação de angina pela Sociedade Canadense de Cardiologia; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; “*Clearance*” de creatinina= taxa de filtração glomerular renal; PA = pressão arterial; FC = frequência cardíaca; VE = ventrículo esquerdo; RMC= ressonância magnética cardíaca; CPM= cintilografia de perfusão miocárdica; TnT-us =Troponina T ultra-sensível; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina II; BCC= bloqueador do canal de cálcio;

† Kruskal-Wallis teste – não paramétrico

‡ Associação Linear by linear

Tabela 5- Características da população total e da subdivisão em quartis de AOS quanto ao perfil laboratorial

Variáveis	Total (n=80)	1º quartil (IAH: 0-15) (n=20)	2º quartil (IAH: 16-30) (n=22)	3º quartil (IAH: 31-50) (n=18)	4º quartil (IAH: ≥51) (n=20)	(P)
Coolesterol T,mg/dL	166±48	162±25	168±39	157±45	178±72	0,566
HDL-c, mg/dL	40±12	39±11	41±13	43±13	37±9	0,447
LDL-c, mg/dL	98±44	96±18	100±34	88±43	108±70	0,570
Triglicerídios, mg/dL	143±76	134±55	134±56	128±70	174±110	0,214
Glicose jejum,mg/dL	138±56	133±51	118±28	158±92	143±32	0,161
Ureia,mg/dL	43±16	39±13	45±15	31±8	53±20	<.0001
Creatinina,mg/dL	1.2±0.5	1.06±0.2	1.20±0.5	1.00±0.1	1.5±0.5	0,006
Sódio,mg/dL	140±3	140±2	139±3	139±4	140±2	0,514
Potássio,mg/dl	4.5±.5	4.5±0.5	4.5±0.3	4.5±0.5	4.5±0.5	0,824
Hematócrito, %	42±4	41±4	43±4	42±4	41±5	0,552
Hemoglobina, mg/dL	14±1.5	13±1.5	14±1.5	14±1.5	13±1.5	0,457
Ácido úrico, mg/dL	6±1.5	5.5±1.1	6.0±1.5	5.0±1.5	7.0±2.0	0,073

Dados são apresentados em média ± desvio padrão. AOS= apneia obstrutiva do sono; IAH= índice de apneia-hipopneia; HDL-c = fração do colesterol com lipoproteína de alta densidade; LDL-c = fração do colesterol com lipoproteína de baixa densidade.

Parâmetros do sono: na **tabela 6**, pode-se observar a má qualidade do sono nestes pacientes com angina refratária. A baixa eficiência do sono (com tempo total de sono reduzido), o sono fragmentado (índice de microdespertar elevado) e sono superficial (com elevada porcentagem de estágio N1 e baixa porcentagem de estágio N3, que é o sono de ondas lentas e representa sono profundo). Além disso, a média de apneias e hipopneias por

hora de sono representada pelo IAH é elevada (37 ± 29 eventos/h), conseqüentemente tem-se hipoxemia noturna intermitente (representada pela SatO_2 mínima baixa) e índice de dessaturação de oxigênio elevado (OD/h $<90\%$, que é o índice representado pelo número de eventos de dessaturação menor que 90% por hora de sono). Portanto, não apenas os eventos apneicos frequentes e recorrentes, mas também a hipoxemia noturna intermitente são possíveis mecanismos implícitos nas conseqüências deletérias da AOS para o sistema cardiovascular. Esta população também apresentou queixa de sonolência diurna excessiva, com pontuação média na escala de Epworth (12 ± 5), sendo um valor maior que 10 já considerado sonolência significativa.

Tabela 6- Características do sono de acordo com a polissonografia noturna e questionário de sonolência diurna excessiva de Epworth.

Variáveis	Total (n=80)	1º quartil (IAH: 0-15) (n=20)	2º quartil (IAH: 16-30) (n=22)	3º quartil (IAH: 31-50) (n=18)	4º quartil (IAH: ≥51) (n=20)	P
TTS, min	303±69	302±81	307±67	310±71	294±62	0,912
Microdespertares, eventos/h	20±11	16±11	17±8	17±7	27±13	0,003
Despertares completos, números	36±17	31±13	35±17	39±17	41±20	0,238
WASO, min	131±57	133±60	121±45	137±61	135±65	0,808
Estágio N1,%	22±13	18±16	21±12	24±11	26±12	0,209
Estágio N2,%	58±14	64±17	57±12	55±12	56±15	0,203
Estágio N3,%	4 ±5	3.5±5	4.5±5	4±4	2±4	0,347
Estágio REM, %	15±8	14±8	17±8	17±9	15±6	0,597
IAH eventos/h	37±29	8±4	22±4	41±5	80±19	<.0001
SatO ₂ mínima, %	80±8	85±6	83±5	79±8	72±6	<.0001
Índice OD/h < 90%,	17±20	4±4	7±7	14±10	43±21	<.0001
Duração média de apneia, s	23±5	18±5	24±4	25±5	24±4	<.0001
Duração máxima de apneia, s	74±31	43±21	74±20	80±24	100±27	<.0001
FC-sono,bpm	64±9	65±10	60±11	63±7	67±6	0,072
Epworth	12±5	11±6	12±5	11±5	12±6	0,882

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou porcentagens; AOS = apneia obstrutiva do sono; TTS =Tempo Total de Sono; WASO= “Wake after sleep onset” = tempo acordado após dormir; Estágios N1, N2 e N3= estágios do sono não REM, sendo o N3 o sono de ondas lentas que representa sono profundo; REM = “rapid eye movement”; IAH= índice de apneia-hipopneia; SatO₂= saturação de oxigênio; OD/h <90% = índice de dessaturação < 90% por hora de sono; FC= frequência cardíaca; Epworth= escala de sonolência diurna excessiva.

Análise de isquemia miocárdica pelos métodos de imagem: todos os pacientes foram avaliados para isquemia por métodos de imagem, exceto um, visto queixa de claustrofobia. Os métodos avaliados foram a RMC e/ou CPM. Portanto, numa população total de 80 pacientes, dentre os 79 pacientes com prova isquêmica por imagem, apenas seis foram negativos para isquemia (2 pela RMC, 1 pela cintilografia e 3 por ambos os métodos). A frequência de isquemia na população do estudo foi elevada, presente em 92%. Mesmo tendo sido elevada, ainda houve diferença estatística significativa na divisão em quartis de AOS, com maior proporção de isquemia positiva nos dois últimos quartis, comparados aos dois primeiros e, na análise do primeiro versus o último quartil, tem-se uma diferença significativa ($p = 0.005$). Portanto, tendo em vista esta diferença, uma análise multivariada foi realizada, com o intuito de se encontrar preditores de isquemia. Assim, a AOS foi testada como preditor de isquemia neste modelo de multivariada, com ajuste para prováveis fatores de confusão (idade, sexo masculino e IMC). Foi realizada análise de AOS com corte de IAH (>15 eventos/h), visto a distribuição em quartis demonstra tendência de comportamento diferente do primeiro quartil versus os outros quartis de AOS. Assim, após análise multivariada, a AOS permaneceu independentemente associada a presença de isquemia (RMC e/ou CPM) (**Tabela 7**). O escore de isquemia (RMC escore) também foi analisado, através do número de segmentos isquêmicos pelo método de RMC. Todavia, apenas 53 dados de escore foram realizados, com dados faltantes em cinco exames, uma vez que 58 pacientes fizeram exame de RMC. Não houve diferença

estatística significante entre os quartis de AOS quanto ao escore de isquemia pela RMC (**Tabela 4**).

Tabela 7- Variáveis independentemente associadas com presença de isquemia, na regressão múltipla logística, após ajuste para sexo, idade e IMC

Isquemia + (RMC e/ou CPM)

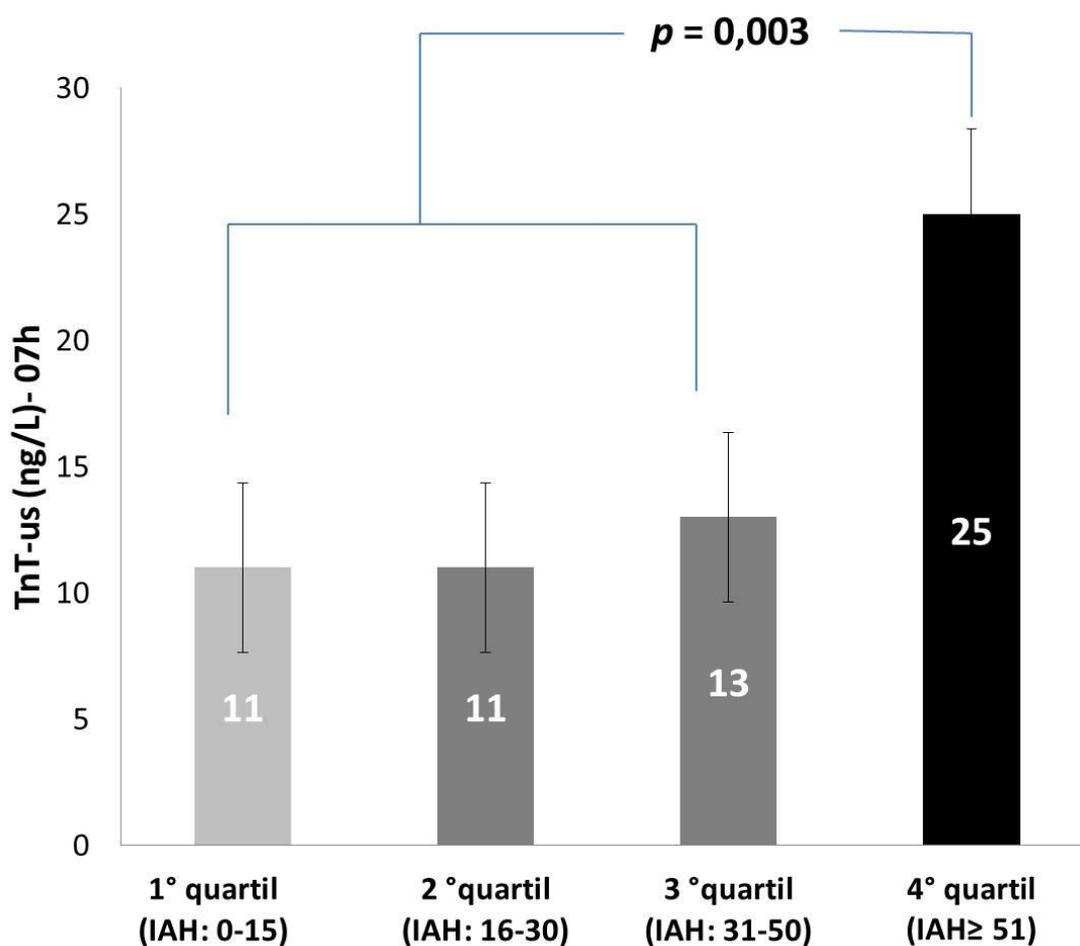
Variáveis	OR	IC(95%)		p
		Mínimo	Máximo	
Idade (anos)	0,94	0,85	1,04	0,214
Sexo (masculino)	0,68	0,17	10,46	0,794
IMC (kg/m²)	0,99	0,79	1,24	0,918
IAH >15 eventos/h	35.15	2,86	432,44	0,005

RMC= ressonância magnética cardíaca; CPM= cintilografia de perfusão miocárdica; AOS= apneia obstrutiva do sono; IAH= índice de apneia-hipopneia; IMC= índice de massa corporal; OR= “odds ratio” (razão de chances); IC= intervalo de confiança.

Avaliação de isquemia pela troponina T ultra-sensível (TnT-us):

primeiramente foi realizada uma análise dos valores da TnT-us medida às 07h que é a coleta realizada na manhã seguinte ao exame do sono. Assim, quanto ao valor de detecção ($\geq 5\text{ng/L}$), a vasta maioria da população total apresentava valores detectáveis (88%), porém sem diferença significativa entre os quartis de AOS (**Tabela 4**). No entanto, em relação aos valores de $\geq 13\text{ng/L}$ (que representa o valor de quantificação com coeficiente de detecção $<10\%$ de variação) e quanto ao valor de $\geq 14\text{ng/L}$ (que representa o valor acima do percentil 99 deste ensaio), as diferenças entre os quartis foram estatisticamente significativas, tendo valores mais elevados com associação a gravidade de AOS (**Tabela 4**). Como a distribuição dos valores médios da TnT-

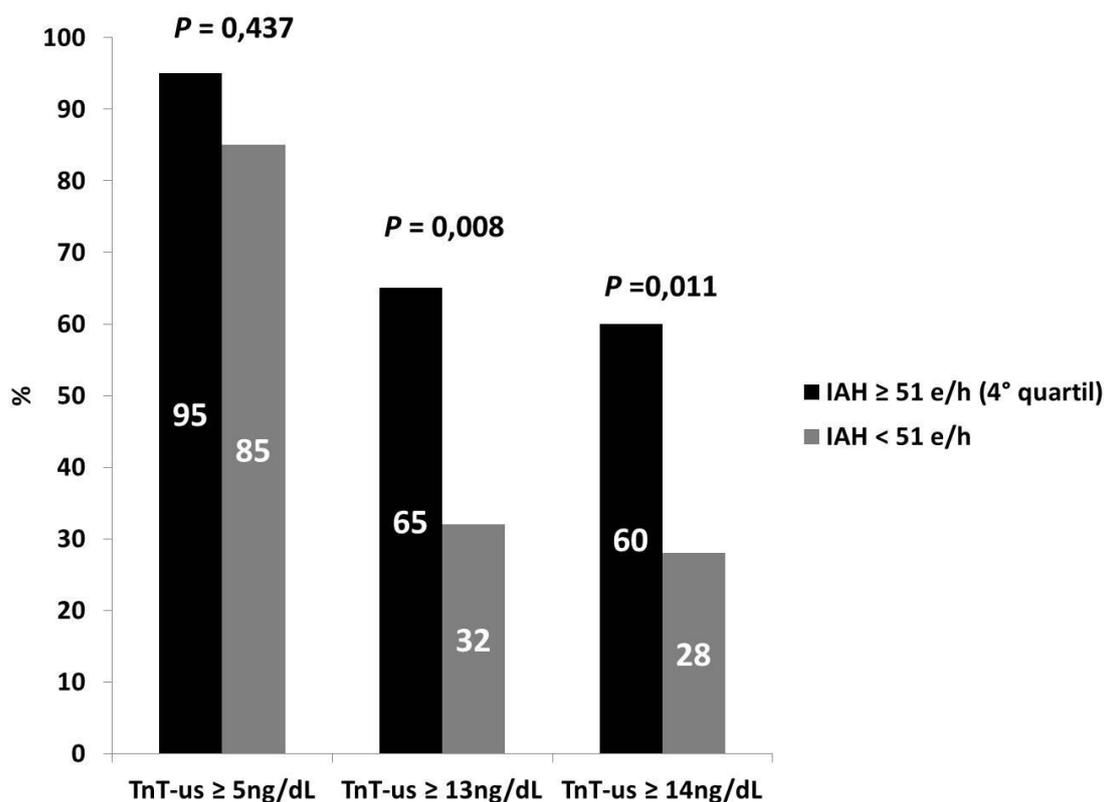
us das 07h mostrou-se diferente nos quartis de AOS e com maiores níveis plasmáticos no 4º quartil de AOS (IAH \geq 51 eventos/h), foi realizada uma análise comparativa dos valores no 4º quartil (IAH \geq 51 eventos/h) versus os outros três quartis de AOS (IAH $<$ 51 eventos/h), evidenciando uma associação dos valores mais elevados da TnT-us com o 4º quartil de AOS ($p = 0,003$) (Figura 4).



AOS= apneia obstrutiva do sono; IAH= índice de apneia-hipopneia;
TnT-us= Troponina T ultra-sensível;

Figura 4- Distribuição dos valores médios da TnT-us das 07h entre os quartis de AOS e comparação da média dos 3 primeiros quartis com a média do 4º quartil de AOS

Após esta verificação, realizamos uma análise dos níveis da TnT-us das 07h, quanto aos seus diferentes níveis de detecção, na comparação entre o 4º quartil de AOS (IAH \geq 51) com os outros quartis de AOS (IAH $<$ 51). A **Figura 5** ilustra estes resultados, mostrando diferença estatisticamente significativa tanto para o valor acima do percentil 99 (\geq 14ng/L) como para o valor de detecção com coeficiente de variação $<$ 10% (\geq 13ng/L) na comparação do 4º quartil de AOS com os outros quartis, sendo que os valores do 4º quartil eram duas vezes maiores do que os valores nos outros quartis. Além disso, os valores acima do percentil 99 representam lesão miocárdica.



AOS= apneia obstrutiva do sono; IAH= índice de apneia-hipopneia;

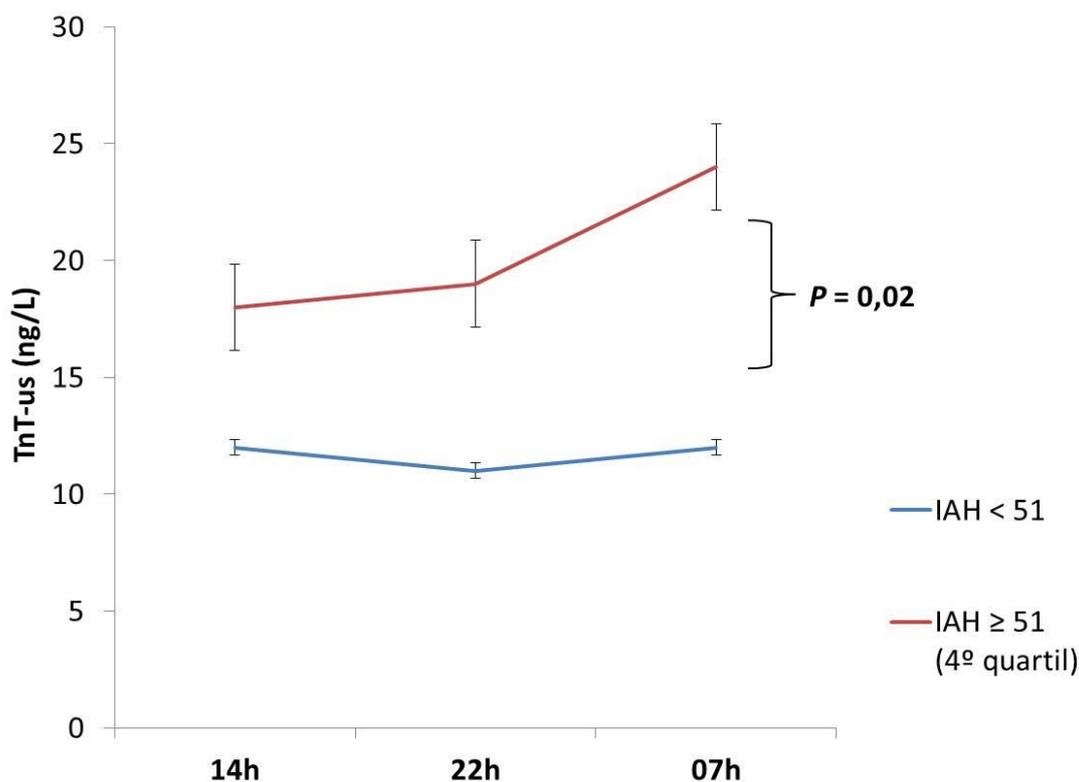
TnT-us ≥ 5 ng/L = menor valor de detecção;

TnT-us ≥ 13 ng/L = valor de quantificação com coeficiente de detecção <10% de variação;

TnT-us ≥ 14 ng/L = valor acima percentil 99.

Figura 5- Distribuição da troponina T ultra-sensível (TnT-us), coleta das 07h, com diferentes níveis de detecção (≥ 5 , ≥ 13 e ≥ 14 ng/L), de acordo com o quartil de AOS (4º quartil versus ou outros quartis)

Outro aspecto muito interessante deste estudo foi a presença de variação circadiana, com pico matinal de TnT-us, encontrado apenas no grupo com AOS mais grave (4º quartil), o que não foi visto na comparação com o grupo de AOS representado pelos outros quartis (**Figura 6**).



AOS = apneia obstrutiva do sono; IAH = índice de apneia-hipopneia

Figura 6- Distribuição dos valores de troponina T ultra-sensível (TnT-us) nos 3 momentos de coleta (14, 22 e 07h) e a variação circadiana demonstrada pela variação dos valores pré e pós sono. Foram divididos em dois grupos de acordo com os quartis de AOS (4º quartil versus outros três quartis)

Visto mais de uma terça (36%) da população de angina refratária ter apresentado valores de TnT-us acima do percentil 99 (≥ 14 ng/L), de acordo com tabela 2, o que pode refletir lesão miocárdica subclínica, fizemos uma análise de variáveis que influenciavam valores de TnT-us das 07h com valores acima do percentil 99 (≥ 14 ng/L) comparada ao grupo com valores abaixo do percentil 99 (< 14 ng/L) (**Tabela 8**). Dentre as variáveis analisadas, apenas diabetes

mellitus, “*Clearance*” de creatinina e o 4º quartil de AOS apresentaram significância estatística na comparação entre grupos.

Tabela 8- Análise de variáveis de acordo com valores de TnT-us (coleta das 07h), na divisão em 2 grupos (com ou sem valores acima do percentil 99)

Variáveis	TnT-us (07h) < 14ng/L (n=51)	TnT-us (07h) ≥ 14ng/L (n=29)	P
Idade, anos	61±9	65±11	0,095
Sexo masculino, %	65	69	0,699
IMC, kg/m ²	29±4	30±4	0,869
PA sistólica mmHg	116±18	121±16	0,236
PA diastólica, mmHg	70±11	71±12	0,406
FC ao repouso, bpm	65±10	67±11	0,441
FC no sono, bpm	62±8	66±11	0,071
HAS, %	92	96	0,435
Diabetes Mellitus, %	53	76	0,043
“ <i>Clearance</i> ” de creatinina, mL/min	80±25	67±26	0,027
IAH, eventos/h	33±27	45±31	0,063
4º quartil de AOS, %	16	42	0,011
Fração de ejeção do VE, %	54±11	52±11	0,380
Tamanho átrio esquerdo, mm	41±4	42±4	0,149
Isquemia, %	90	96	0,415
Escore RMC	6±4	6±5	0,957
Angina noturna, %	61	52	0,431
IECA, %	49	59	0,408
BRA, %	41	21	0,062
Beta Bloqueador, %	100	97	0,362
BCC, %	86	72	0,127
Nitrato, %	88	93	0,704

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou porcentagens; TnT-us= troponina T ultra-sensível; IMC= índice de massa corpórea; PA= pressão arterial; FC= frequência cardíaca; HAS= hipertensão arterial sistêmica; “*Clearance*” de creatinina = taxa de filtração glomerular renal; IAH= índice de apneia-hipopneia; AOS= apneia obstrutiva do sono; VE= ventrículo esquerdo ; RMC= ressonância magnética cardíaca; escore de RMC = escore de isquemia pela ressonância acardíaca que mede o número de segmentos isquêmicos ; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA= bloqueador do receptor da angiotensina II; BCC= bloqueador de canal de cálcio.

Todavia, na multivariada, esta associação entre TnT-us (percentil 99) e gravidade de AOS (4ºquartil) perdeu significância estatística ($p=0,097$). Além disso, ao reanalisarmos a **figura 4** e identificarmos que os valores maiores da TnT-us estavam associados a gravidade de AOS com valores médios mais elevados de TnT-us no 4º quartil de AOS, também dividimos a TnT-us das 07h em quartis e fizemos uma análise univariada (**Tabela 9**). No entanto, dentre todas as variáveis testadas, apenas o 4º quartil de AOS foi associado de forma significativa a distribuição da TnT-us em quartis, principalmente associado ao 4ºquartil de TnT-us ($p=0,016$). Portanto, na análise multivariada, após ajuste para fatores de confusão tradicionais para AOS (como idade, sexo masculino e IMC), o 4º quartil de AOS (IAH ≥ 51 eventos/h) permaneceu independente associado ao 4º quartil da TnT-us (≥ 18 ng/L) (**Tabela 10**).

Tabela 9- Variáveis associadas com a distribuição da TnT-us (das 07h) em quartis, na análise univariada

Variáveis	TnT-us 1º quartil (0-6 ng/L) (n=20)	TnT-us 2º quartil (7-11ng/L) (n=20)	TnT-us 3º quartil (12-17 ng/L) (n=19)	TnT-us 4º quartil (≥ 18 ng/L) (n=21)	P
Idade (anos)	60 \pm 11	61 \pm 9	63 \pm 8	65 \pm 11	0,519
Sexo masculino (%)	25	22	25	28	0,884
IMC (kg/m ²)	28 \pm 4	29 \pm 5	30 \pm 5	30 \pm 4	0,503
“Clearance” de creatinine (mL/min)	80 \pm 31	78 \pm 23	78 \pm 23	66 \pm 26	0,294
Fração de ejeção VE (%)	55 \pm 13	57 \pm 10	50 \pm 11	52 \pm 11	0,239
DM (%)	20	18	26	36	0,068
IAH (nºeventos/h)	26 \pm 18	37 \pm 33	39 \pm 31	46 \pm 31	0,177
IAH 4º quartil, (%)	5	20	25	50	0,016

TnT-us= troponina T ultra-sensível; IMC= índice massa corpórea; VE= ventrículo esquerdo; DM= diabetes mellitus; IAH= índice de apneia-hipopneia; IAH 4ºquartil= IAH ≥ 51 eventos/h.

Tabela 10- Variáveis independentemente associadas com o 4º quartil da TnT-us (07h), na análise de regressão múltipla logística, após ajuste para idade, sexo e IMC

4º quartil TnT-us-07h (≥ 18 ng/L)

Variáveis	OR	IC(95%)		p
		Mínimo	Máximo	
Idade (anos)	1.03	0.97	1.09	0.36
Sexo (masculino)	1.00	0.31	3.22	0.99
IMC (kg/m²)	1.03	0.90	1.17	0.71
4º quartil AOS	3.56	1.02	12.38	0.04

TnT-us = troponina T ultra-sensível; IMC= índice massa corpórea;
AOS= apneia obstrutiva do sono; OR= “*odds ratio*” (razão de chances);
IC= intervalo de confiança.

Visto importância clínica da TnT-us acima dos valores de percentil 99 (≥ 14 ng/L) com associação a lesão miocárdica e também por ter sido frequente nesta população de angina refratária, também analisamos características das variáveis do sono nos grupos de TnT-us acima e abaixo do percentil 99 deste ensaio (**Tabela 11**). Foi identificado um pior padrão de sono no grupo com TnT-us acima do percentil 99 com eficiência do sono reduzida (representada pelo menor tempo total de sono) e sono fragmentado (com índice de microdespertar elevado) sendo que estas variáveis apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos. Além de que o grupo de TnT-us (≥ 14 ng/dL) também apresentou maiores valores de: duração total de eventos de apneia (82 ± 31 x 70 ± 30 segundos), índice de dessaturação (OD/h $< 90\%$ de 22 ± 24 x 13 ± 17 eventos/h), FC média no sono mais elevada (66 ± 10 x 62 ± 8 bpm) e sono superficial com maior porcentagem do estágio N1 (26 ± 14 x $20 \pm 12\%$) em comparação ao grupo com TnT-us < 14 ng/L. No entanto, estas diferenças não

foram significativamente estatísticas, mas apresentaram perfil de tendência (Tabela 11). Portanto, não apenas a população de angina refratária é caracterizada por uma qualidade objetiva de sono ruim, mas também aqueles com valores de TnT-us acima do percentil 99 (≥ 14 ng/L) apresentam pior qualidade do sono.

Tabela 11- Características de variáveis do sono em comparação entre os grupos de TnT-us (<14 ng/L) e (≥ 14 ng/L), sendo ≥ 14 ng/L o valor acima do percentil 99 para este ensaio

Variáveis	TnT-us <14 ng/L (n=51)	TnT-us ≥ 14 ng/L (n=29)	P
TTS (min)	318 \pm 67	278 \pm 67	0,014
Duração média da apneia (s)	22 \pm 4	23 \pm 6	0,443
Duração total da apneia (s)	70 \pm 30	82 \pm 31	0,080
IAH, eventos/h	33 \pm 27	45 \pm 31	0,063
Microdespertares, eventos/h	17 \pm 9	23 \pm 12	0,010
SatO ₂ mínima, %	80 \pm 8	79 \pm 7	0,710
Índice de OD/h <90 %	13 \pm 17	22 \pm 24	0,059
FC no sono, bpm	62 \pm 8	66 \pm 10	0,071
Estágio N1, %	20 \pm 12	26 \pm 14	0,056
Estágio N2, %	59 \pm 13	56 \pm 16	0,353
Estágio N3, %	4 \pm 4	3 \pm 5	0,599
Estágio REM, %	16 \pm 8	14 \pm 7	0,228
Epworth	12 \pm 6	11 \pm 5	0,769

Dados apresentados em média \pm desvio padrão ou porcentagens: TnT-us= troponina T ultra-sensível; TTS= tempo total de sono; IAH= índice de apneia-hipopneia; SatO₂= saturação de oxigênio; OD/h < 90 %= índice de dessaturação de oxigênio <90 % por hora de sono; FC= frequência cardíaca; N1, N2 e N3= representam estágios do sono não REM, sendo N3 estágio de ondas lentas que representa o sono profundo; REM= "rapid eye movement"; Epworth= escala de sonolência diurna excessiva;

5. Discussão

5.1 Estudo 1:

Este estudo contribuiu com dados novos e interessantes listados a seguir:

- ❖ foi o primeiro estudo a mostrar a frequência de AOS na população de angina refratária.
- ❖ evidenciou que a AOS é mais frequente na população de angina refratária do que na população de DAC estável (73% X 54%, respectivamente).
- ❖ mostrou que a AOS é mais grave nos pacientes com angina refratária não apenas pelo parâmetro de IAH, mas também com menor saturação de oxigênio durante o sono e maior duração das apneias e hipopneias.
- ❖ os pacientes com angina refratária apresentaram menor tempo total de sono, maior queixa de sonolência diurna excessiva (Epworth) e maior índice de depressão (Beck), a despeito do maior uso de antidepressivo (Sertralina).
- ❖ a AOS (OR: 7,9 e $p = 0,017$) e depressão (OR:15,71 e $p < 0,001$) permaneceram associados a angina refratária, após ajustes para fatores de confusão, na análise multivariada.

Estes resultados são consistentes com o padrão observado na frequência de AOS na HAS e na sua forma mais grave (HAS resistente). De fato, a AOS é mais frequente na HAS resistente⁵⁴ comparado aos pacientes apenas hipertensos⁵⁵, e neste estudo mostramos que a AOS é mais frequente

no grupo de angina refratária, que se traduz num espectro de maior gravidade da DAC, principalmente quanto a presença de sintomas limitantes a despeito de terapia médica otimizada, do que naqueles com DAC estável. Além disso, apesar dos pacientes com angina refratária serem mais velhos do que os com DAC estável, quanto a porcentagem de sexo masculino e IMC os grupos eram semelhantes. Também, apesar dos pacientes com angina refratária serem mais hipertensos, diabéticos e dislipidêmicos do que os pacientes com DAC estável, o grupo de angina refratária fazia maior uso de medicações (nitrato, BCC, BRA, estatina, sertralina e aspirina), além de ter apresentado melhor controle de PA e FC e menos proporção de tabagismo atual, portanto, com adequado controle dos fatores de risco clássicos para DAC.

De acordo com as características do sono, o grupo com angina refratária apresentou pior qualidade do sono, comparado ao de DAC estável, tanto em parâmetros objetivos da PSG como (menor tempo total de sono, sono mais superficial com aumento de N1 e redução de N3, menor SatO₂ e maior tempo de dessaturação abaixo de 90% e maior duração das apneias) como também nos parâmetros subjetivos tais como (pior qualidade do sono com maior escore no questionário de Pittsburgh, maior queixa de sonolência diurna excessiva na escala de Epworth e maior índice de depressão no inventário de Beck). No entanto, esta avaliação subjetiva como maior sonolência diurna excessiva pelo Epworth, ou pior qualidade do sono com maior escore no Pittsburgh e maior proporção de depressão pelo Beck não estiveram associados a gravidade da AOS. Uma provável explicação é que a pior qualidade do sono possa estar relacionada a pior qualidade de vida destes pacientes com angina refratária, visto que o sintoma de angina é limitante para

tarefas do cotidiano. Além de que é importante ressaltar que a presença de depressão é um importante fator de risco cardiovascular em pacientes com DAC.

Já foi demonstrado previamente que a depressão é um preditor de eventos cardiovasculares na população de angina instável, com aumento de até 4 vezes mais o risco de IAM não fatal e morte cardíaca.⁵⁶ Mesmo a depressão leve já foi associada ao aumento de risco de mortalidade até mais de 6 meses após cirurgia cardíaca⁵⁷, além de que possíveis mecanismos da ação deletéria da depressão no sistema cardiovascular como (aumento da atividade simpática, de citocinas inflamatórias, da agregação plaquetária e disfunção endotelial) também são os prováveis mecanismos de ação da AOS no sistema cardiovascular. Ainda na observação de que pacientes com angina refratária apresentam pior qualidade do sono do que os com DAC estável, pois também dormem menos em horas (média de sono foi de cinco horas no grupo de angina refratária e seis horas no grupo de DAC estável), no conhecimento de uma meta análise que evidenciou que dormir (≤ 5 horas) esteve associado a morte e ao desenvolvimento de DAC⁵⁸, esta associação de fatores de risco denota maior propensão de eventos adversos cardíacos para o grupo de angina refratária.

Assim, a coexistência de AOS e depressão nos pacientes com angina refratária, além da coexistência de AOS e menor tempo de sono, são fatores que podem contribuir para um pior desfecho cardiovascular.

5.2 Estudo 2

Este trabalho demonstra que além da AOS ser extremamente frequente na população de angina refratária (75%), a AOS também pode ser um deflagrador de lesão para o miócito, uma vez que mais de um terço (36%) dos participantes apresentava lesão miocárdica subclínica, com valores de troponina acima do percentil 99 ($\geq 14\text{ng/L}$). Outro achado relevante foi o de que a gravidade da AOS foi independentemente associada a TnT-us positiva, sendo que os pacientes do 4º quartil de AOS mostraram níveis médios de TnT-us das 07h (25 ng/L) e que a AOS (4ºquartil) foi um preditor independente de TnT-us (4º quartil) no modelo de regressão logística, mesmo após ajuste para fatores de confusão tradicionais como idade, sexo masculino e IMC (**Tabela 10**). Portanto, os pontos fortes do estudo atual são:

- ❖ a maioria da população de angina refratária (88%) apresentou valores de TnT-us das 07h da manhã (manhã seguinte ao exame do sono) detectáveis ($\geq 5\text{ng/L}$) (**Tabela 4**);
- ❖ a média da TnT-us foi mais elevada quanto maior a gravidade da AOS, assim demonstrado na comparação do 4º quartil de AOS com os outros três quartis, com significância estatística ($p=0,003$) (**Figura 4**);
- ❖ ainda na comparação do 4º quartil de AOS com os outros três quartis, também foi demonstrado a diferença entre os grupos, com significância estatística, de que a porcentagem de positivos quanto aos valores de TnT-us $\geq 13\text{ng/L}$ (valor de quantificação com coeficiente de detecção $<10\%$ de variação) e TnT-us $\geq 14\text{ng/L}$ (valor acima do percentil 99) foram

maiores, em até duas vezes, no grupo de AOS mais grave (4º quartil) comparado aos outros quartis **(Figura 5)**;

- ❖ apenas os pacientes do 4º quartil de AOS (IAH \geq 51 eventos/h) apresentaram uma variação circadiana de TnT-us, com pico de troponina às 07h, o que não foi demonstrado nos outros quartis de AOS **(Figura 6)**.

O potencial mecanismo de que a AOS pode desencadear isquemia miocárdica noturna já foi investigado, no entanto ainda é conflitante. Estudos prévios, observacionais, tentaram mostrar esta associação por meio do ECG e suas alterações do segmento ST após um evento de apneia, com resultados animadores até com atenuação das alterações no segmento ST após tratamento da AOS com CPAP.³⁵ No entanto, outros estudos utilizando o Holter para melhor avaliação do segmento ST, não mostraram sucesso na associação de AOS com isquemia noturna.³⁴ Mesmo com o advento dos biomarcadores como as troponinas cardíacas T e I, altamente específicos do músculo cardíaco, estudos prévios tentaram mostrar a associação de AOS com isquemia noturna usando a comparação dos níveis de troponina T antes e após exame de PSG noturna, mas sem sucesso.⁴³ Uma possível explicação para isto foi a de que o ensaio de troponina T utilizado não era ultra-sensível. Entretanto, com os ensaios modernos de alta sensibilidade, a associação da gravidade da AOS com níveis detectáveis de TnT-us foram evidenciados, porém a significância estatística não permaneceu após ajustes para fatores e confusão.⁴⁴ Todavia, estudos populacionais recentes mostraram esta associação positiva entre AOS e lesão miocárdica subclínica, com níveis detectáveis de troponinas tanto T⁴⁵ e I⁴⁶, de forma independente, mesmo após

vários modelos de ajustes de variáveis e possíveis fatores de confusão. Vale ressaltar que eram estudos populacionais, portanto sem evidência de DAC. Desta forma, nosso estudo contribui com o resultado de associação da gravidade da AOS e lesão miocárdica pelos valores de TnT-us das 07h detectáveis na maior parte (88%) da população de DAC, sendo até uma população de pior espectro de DAC (angina refratária). Além disso, também evidenciou que mais de um terço (36%) destes pacientes também apresentou valores de TnT-us acima do percentil 99 e mais, ainda com associação com a gravidade da AOS, uma vez que, na distribuição da AOS em quartis, os pacientes do 4º quartil apresentaram valores de TnT-us (acima do percentil 99) até cerca de duas vezes maiores do que os dos outros quartis (**Figura 5**). Não apenas pela importância de que valores de troponinas acima do percentil 99, ou mesmo com suas variações crescentes de valores por meio das medidas seriadas, refletem isquemia e, num contexto específico, fazem diagnóstico de síndrome coronária aguda,³⁸ esta variação circadiana da TnT-us, aqui demonstrada nos pacientes com maior gravidade da AOS (4º quartil), pode refletir uma ação deletéria da AOS no sistema cardiovascular e sendo este um potencial desencadeador de eventos adversos, uma vez que a população de angina refratária é lábil quanto ao desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio.

Como já explicado nas figuras dos **anexos 4 e 5**, a AOS pode influenciar o sistema cardiovascular de forma deletéria. Por meio dos esforços musculares repetidos da caixa torácica na tentativa de desobstruir uma faringe ocluída pelo colapso da musculatura durante o sono, mecânico e quimiorreceptores pulmonares são ativados e, associados aos episódios de

hipoxemia noturna intermitente, geram microdespertares para compensação gasosa, ativação do sistema nervoso simpático, com consequentes aumentos de PA e FC, redução da pressão intratorácica e consequente aumento da pós-carga e aumento da pressão transmural do ventrículo esquerdo. Todos estes mecanismos aumentam o consumo de oxigênio pelo miocárdio e podem gerar desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, principalmente nos pacientes com oclusão coronária por placa aterosclerótica e baixa reserva de fluxo, como nos pacientes com DAC grave, como exemplo a população de angina refratária. Além disso, a AOS também já foi avaliada no contexto da aterosclerose^{29,30} e, por meio da disfunção endotelial, pode estar associada a ocorrência de eventos coronários no processo de provável mecanismo acelerador da aterosclerose. Então, nosso trabalho evidenciou que esta população de angina refratária tem a AOS como mais um provável fator de risco para desfecho cardiovascular adverso. Podemos analisar que, em sua maioria, estes pacientes não eram obesos, apenas sobre peso (IMC: 29 ± 4 kg/m²), apresentavam adequado controle dos seus fatores de risco clássicos para DAC, tais como HAS, com controle da PA (PA sistólica: 118 ± 18 e PA diastólica: 70 ± 11 mmHg), FC ao repouso (66 ± 10 bpm), além de controle do tabagismo (apenas 4% de tabagismo atual). Estes pacientes estavam em uso de medicações antianginosas regularmente, no entanto, ainda 71% deles apresentavam angina CCS III e IV e queixa de angina noturna em 58%. Estas diferenças não foram estatisticamente significantes quanto a subdivisão da população segundo quartis de AOS, no entanto, provavelmente, uma explicação pode ser a de que a maioria dos pacientes apresentava os sintomas (angina CCS III ou IV e angina noturna). Todavia, mesmo com 92% da

população ter apresentado evidência de isquemia pelos métodos de imagem (RMC e/ou CPM), a diferença estatisticamente significativa foi vista entre os quartis de AOS, com mais frequência de isquemia positiva no 4º quartil comparado ao primeiro (**Tabela 4**). A associação de isquemia e gravidade da AOS também permaneceu significativa após ajuste para os clássicos fatores de confusão (idade, sexo masculino e IMC), com $p=0,005$ (**Tabela 7**). Fato semelhante também foi visto quanto a classificação de acometimento anatômico da coronária, em que a vasta maioria (90%) era classificada como multiarterial (com três ou mais coronárias acometidas), no entanto, com a comparação entre quartis de AOS, os pacientes do 4º quartil eram mais multiarteriais comparados aos do 1º quartil, com $p= 0,029$) (**Tabela 4**).

No presente estudo foi mostrado que pacientes com angina refratária apresentam um sono de ruim qualidade, sendo o padrão de sono com baixa eficiência (redução do tempo total de sono), fragmentado por microdespertares, além de superficial (com aumento da porcentagem do estágio N1 e redução do sono de ondas lentas, que reflete o sono profundo-estágio N3) (**Tabela 6**). A eficiência do sono reduzida (tempo total de sono reduzido) e o sono fragmentado (com o aumento do número de microdespertares) também foram características encontradas na comparação entre os pacientes com TnT-us acima ($\geq 14\text{ng/L}$) e abaixo ($< 14\text{ng/L}$) do percentil 99, com diferença estatística significativa, estando mais presentes no grupo com TnT-us acima do percentil 99 (**Tabela 11**). Portanto, pacientes com angina refratária e TnT-us acima do percentil 99 têm sono de ruim qualidade, o que pode ser explicado pela elevada frequência de AOS nesta população e sua gravidade (**Figura 3**). Visto

que a AOS gera sono fragmentado pela frequente ativação do sistema nervoso simpático e consequentes microdespertares, afinal é neste momento, ou seja, após um episódio de apneia que gera hipoxemia, em que, pela ativação do sistema simpático ocorre um microdespertar com o propósito de hiperventilação e liberação do gás carbônico (CO₂). Assim, com todo este processo se repetindo a noite toda, além da fragmentação do sono, tem-se também um sono superficial, visto que os frequentes microdespertares (despertar sem consciência pelo indivíduo, com duração entre 3 a 10 segundos de atividade encefálica de ondas rápidas) e até mesmo um despertar completo não permitem atingir estágio profundo do sono (estágio N3 caracterizado por ondas encefálicas lentas) e, desta forma, o sono não é restaurador. Portanto, os pacientes com AOS podem até dormir a noite toda, mas dormem um sono de má qualidade e assim, podem acordar cansados, com sensação de sono não reparador e apresentarem cochilos frequentes durante o dia, mesmo durante atividades estimulantes. No entanto, de forma interessante, os pacientes com angina refratária apresentaram queixa de sonolência diurna excessiva, de acordo com a escala de Epworth (12 ±5), sendo sonolência significativa um escore > 10, porém sem diferença na subdivisão em quartis de AOS (**Tabela 6**). De forma contrária, visto na literatura, pacientes com AOS e doença cardiovascular geralmente não apresentam queixa de sonolência diurna excessiva como nos estudos prévios de HAS,⁵⁹ síndrome metabólica⁶⁰ e portadores de marca-passo.⁶¹ Uma possível explicação para queixa de sonolência diurna excessiva ter sido presente nesta população e não em outras populações de pacientes cardiopatas, pode ser explicada pela alta frequência de depressão⁴, entre os pacientes com angina refratária, além da queixa de

angina limitante, uma vez que 71% dos participantes apresentavam angina diurna CCS III e IV (**Tabela 4**), o que causa pior qualidade de vida nesta população.

6. Limitações do Estudo

6.1 Estudo 1

Este foi um estudo de natureza transversal, portanto não permite a relação de causa e efeito. Além disso, existem outros possíveis fatores de confusão que não foram testados no estudo. No entanto, a associação de AOS com angina refratária foi mostrada numa análise multivariada, com associação independente, o que sugere um fator que pode estar sendo negligenciado na prática clínica, já que este foi o primeiro estudo a relatar a frequência de AOS na população de angina refratária.

6.2 Estudo 2

Por ser um estudo transversal, as associações de causalidade não podem ser inferidas. Por outro lado, na associação de gravidade da AOS e de isquemia miocárdica por meio da coleta de TnT-us, uma vez que a coleta foi seriada, pode-se fazer análise de um estudo longitudinal e, assim a associação de causa e efeito pode ser inferida. Desta forma, o efeito da variação circadiana, com pico matinal de TnT-us, visto nos pacientes com AOS (4º quartil) pode ter como causa a AOS. No entanto, apenas um estudo randomizado, com tratamento da AOS com CPAP, pode comprovar a AOS como mecanismo de causa na lesão miocárdica subclínica. Além disso, a AOS pode ser deletéria ao sistema cardiovascular por vários mecanismos, como já mencionados previamente (aumento da ativação simpática, hipoxemia noturna intermitente, aumento da pressão transmural sobre o ventrículo esquerdo, desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio e disfunção endotelial).

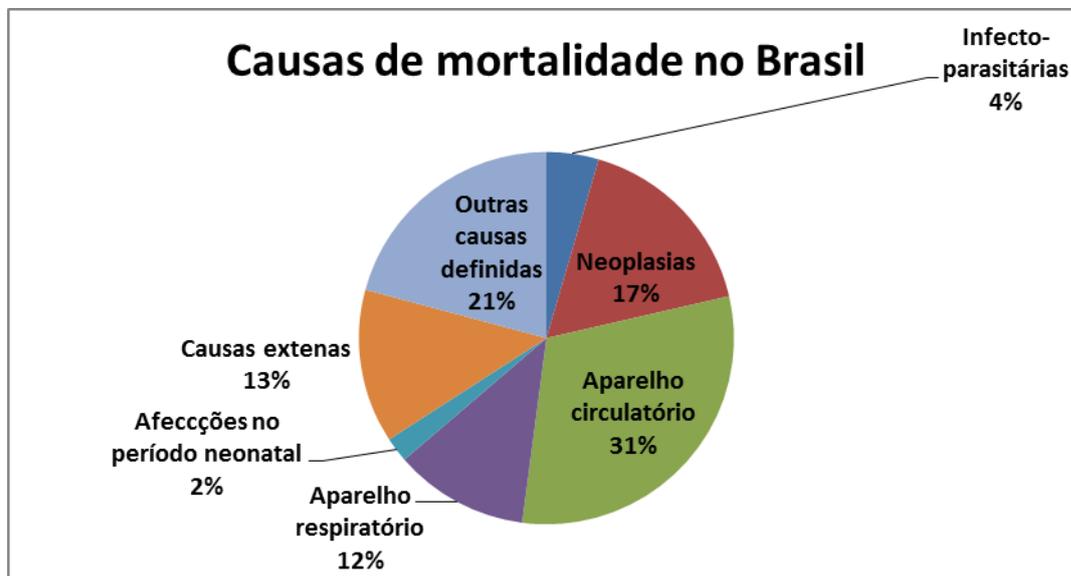
Portanto, a determinação de qual mecanismo a AOS pode gerar lesão miocárdica não pode ser afirmado com este trabalho.

7. Conclusões

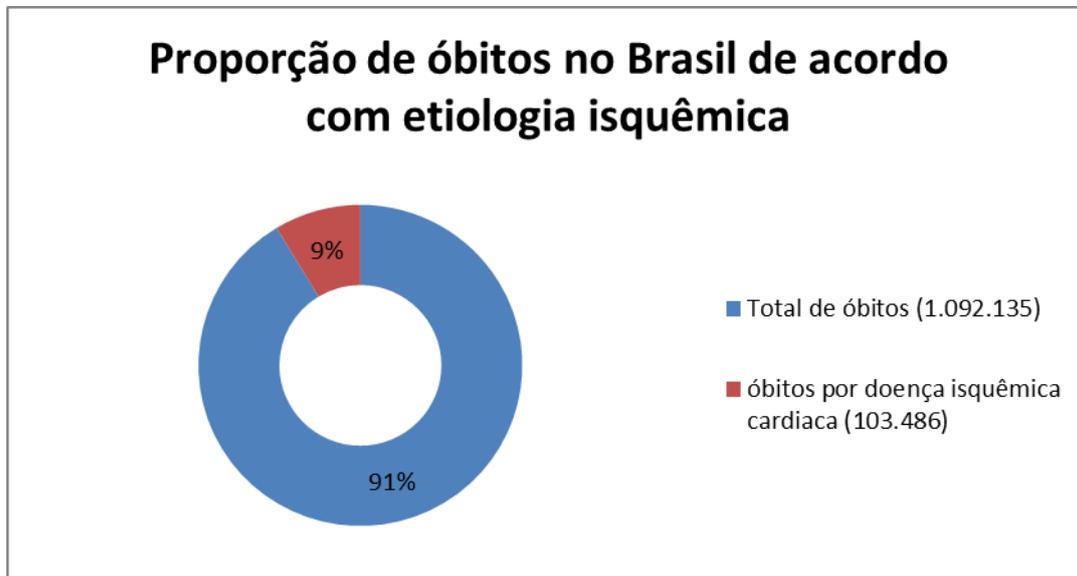
A AOS é frequente na população de angina refratária e mais frequente neste grupo quando comparado ao grupo de DAC estável. Visto que tanto AOS e depressão podem contribuir para piores desfechos cardiovasculares, a associação destes dois fatores, de forma independente ao grupo de angina refratária, pode inferir aumento do risco cardiovascular nesta população. A AOS é independentemente associada a presença de isquemia miocárdica. Além disso, a AOS também pode contribuir para lesão miocárdica, através da evidência da variação circadiana com pico matinal de troponina T ultrasensível, nos pacientes de maior gravidade da AOS (IAH \geq 51 eventos/h-4^o quartil), podendo inferir a AOS como fator desencadeador de lesão miocárdica subclínica na população de angina refratária.

8. Anexos

Anexo 1 - Distribuição das causas de mortalidade no Brasil, Segundo dados do DATASUS-2012, sendo as causas do aparelho circulatório a 1 causa de óbito



Anexo 2 - Representação da proporção de óbitos por doença cardíaca isquêmica, sendo quase 10% do total de óbitos no Brasil, segundo dados DATASUS-2012



Anexo 3 - A demonstração abaixo é um traçado de polissonografia com um evento de apneia obstrutiva do sono e suas consequências tais quais o microdespertar e a dessaturação de oxigênio

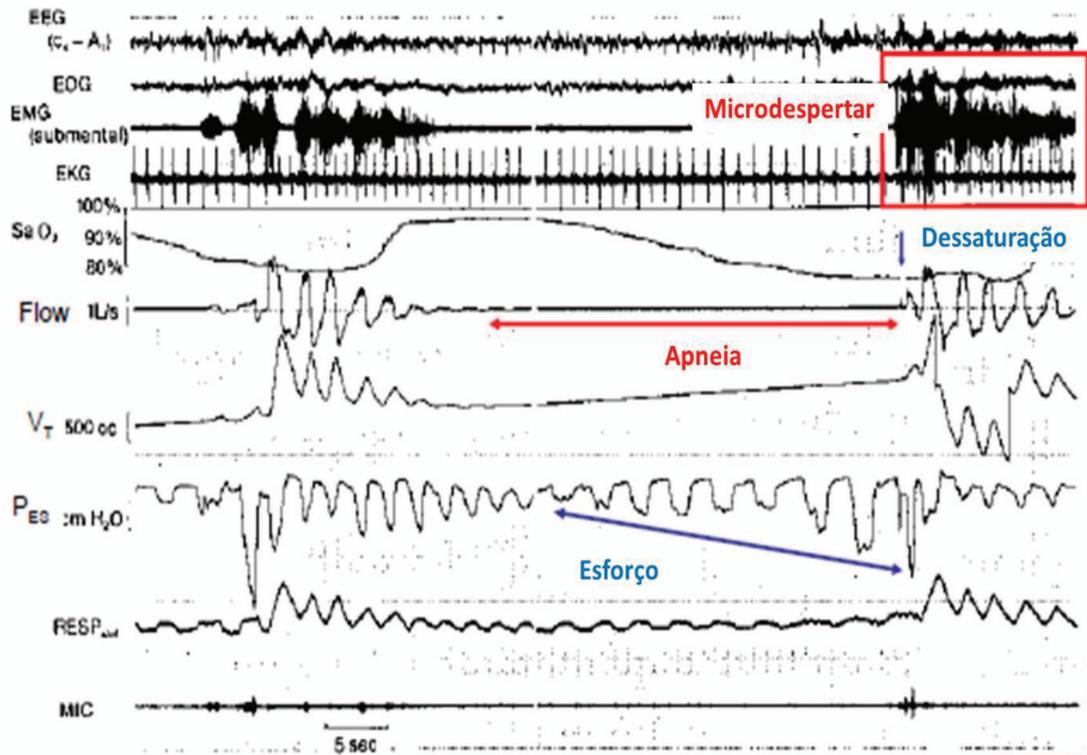
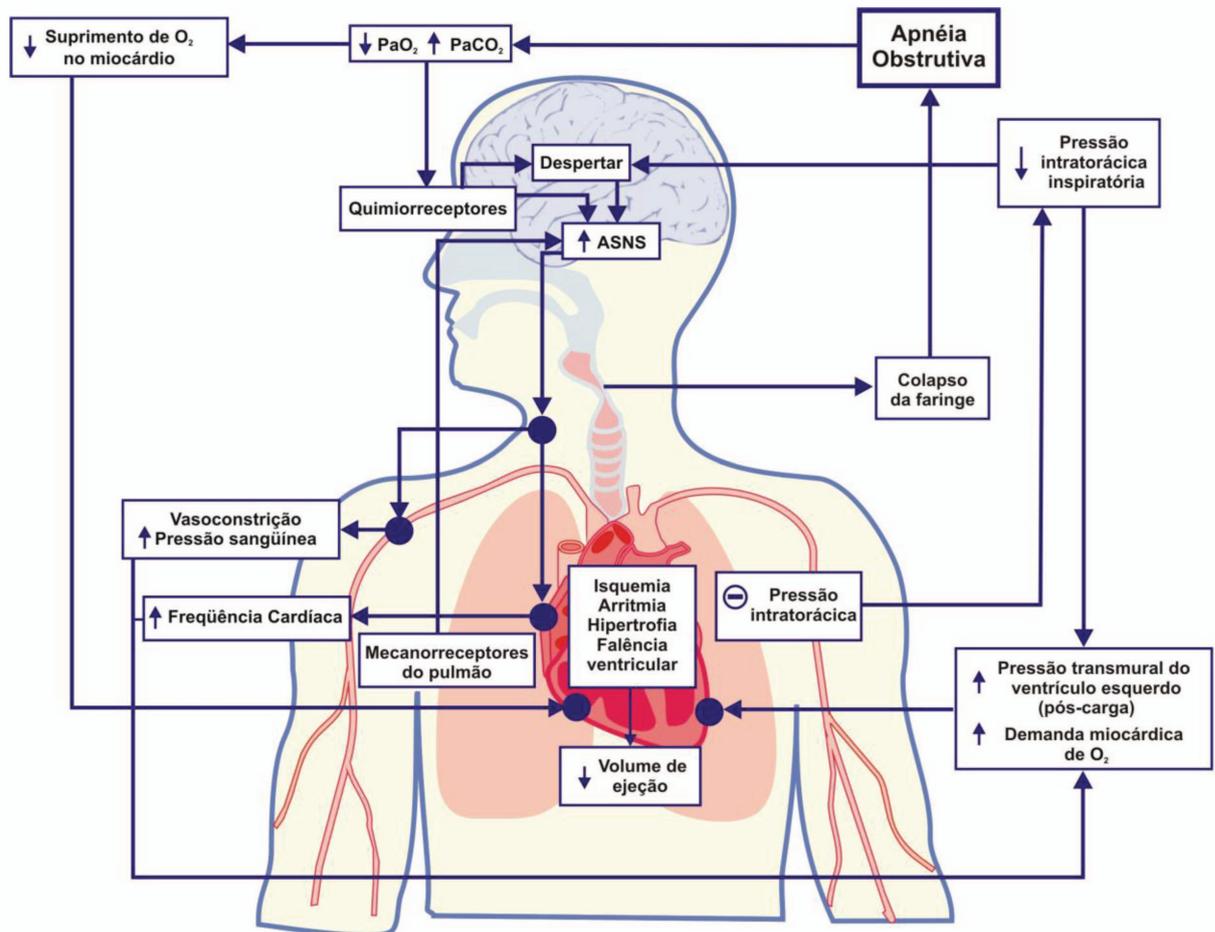


Figura representa um traçado de polissonografia com apresentação de um evento de apneia obstrutiva do sono, com aumento do esforço muscular representado pela pressão esofágica, a dessaturação de oxigênio e um microdespertar logo após a apneia que gera cessação da apneia com retorno ao fluxo respiratório para troca de gases com consequente eliminação do gás carbônico.

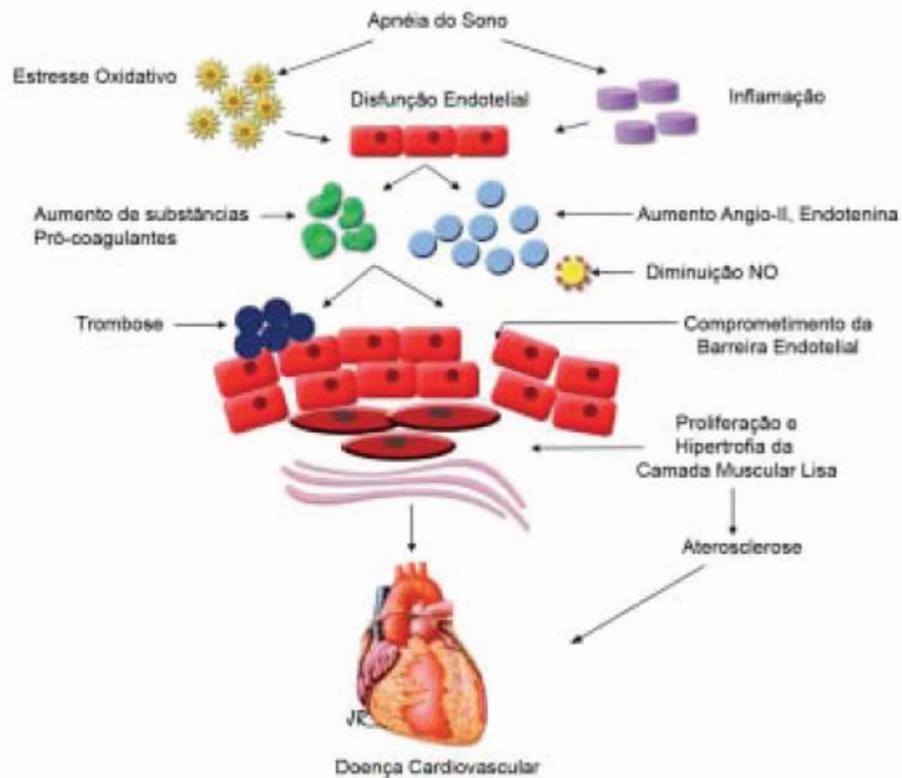
Legenda: EEG=eletroencefalograma; EOG= eletrooculograma; EMG= eletromiograma; EKG= eletrocardiograma; SaO₂= saturação de oxigênio; Flow= fluxo aéreo pela cânula nasal; Pes (cmH₂O)= pressão esofágica para medida do esforço muscular; Microdespertar= atividade cerebral rápida com duração de 3 a 10 segundos; Apneia= ausência de fluxo aéreo ou redução de >90% do fluxo aéreo por no mínimo 10 segundos de duração;

Anexo 4- Resposta do sistema cardiovascular aos eventos de apnéia com consequentes hipoxemia noturna intermitente, dessaturação de oxigênio e microdespertares



Fonte da imagem: Bradley TD, Floras JS. Circulation 2003;107:1671-8.

Abreviaturas: PaO₂= pressão arterial de oxigênio; PaCO₂= pressão arterial de dióxido de carbono; O₂= oxigênio; ASNS= ativação do sistema nervoso simpático;

Anexo 5- Efeitos deletérios da Apnéia Obstrutiva do Sono no sistema cardiovascular, com associação a disfunção endotelial

Fonte da imagem: capítulo livro da Sociedade Paulista de Pneumologia, intitulado: Complicações cardiovasculares da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono. Vol 21, N3/2008. Autores: Luciano F. Drager; Pedro R. Genta; Luzia Diegues-Silva; Patrícia M. Diniz; Geraldo Lorenzi-Filho.

Anexo 6 - Escala de sonolência de epworth

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

SITUAÇÃO	CHANCE DE COCHILAR			
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado em um lugar público (Ex: sala de espera, cinema, igreja, etc)	0	1	2	3
Como passageiro de trem, carro ou ônibus, andando 1 hora sem parar	0	1	2	3
Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem	0	1	2	3
Sentado e conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado calmamente após o almoço (sem álcool)	0	1	2	3
Dentro de um carro, enquanto pára por alguns minutos ao pegar trânsito intenso	0	1	2	3
EPWORTH				

Anexo 7 - Questionário de Pittsburgh**Questionário de Pittsburgh****ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH**

Nome: _____

Código: _____ Data de nascimento: _____

Data do preenchimento: _____

Instruções:

- 1) As questões a seguir são referentes aos hábitos de sono apenas durante o mês passado.
- 2) Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado.
- 3) Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, à que horas você foi deitar à noite na maioria das vezes?
HORÁRIO DE DEITAR: _____

2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minuto) você demorou para pegar no sono, na maioria das vezes?
QUANTOS MINUTOS DEMOROU PARA PEGAR NO SONO: _____

3) Durante o mês passado, a que horas você acordou de manhã, na maioria das vezes?
HORÁRIO DE ACORDAR: _____

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)
HORAS DE SONO POR NOITE: _____

Para cada uma das questões seguinte escolha uma única resposta, que você ache mais correta. Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir por causa de:

- a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono
- | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| () nenhuma vez | () menos de uma vez por semana |
| () uma ou duas vezes por semana | () três vezes por semana ou mais |

- b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo
- | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| () nenhuma vez | () menos de uma vez por semana |
| () uma ou duas vezes por semana | () três vezes por semana ou mais |

c) Levantar-se para ir ao banheiro
() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

d) Ter dificuldade para respirar
() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

e) Tossir ou roncar muito alto
() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

f) Sentir muito frio
() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

g) Sentir muito calor
() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos
() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

i) Sentir dores
() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

j) Outra razão, por favor, descreva:

Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão durante o mês passado?

() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

6) Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?

() Muito boa () ruim
() Boa () muito ruim

7) Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?

() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

Qual(is)?

8) Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
 () uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

9) Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?

- () Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo
 () indisposição e falta de entusiasmo pequenas
 () Indisposição e falta de entusiasmo moderadas
 () muita indisposição e falta de entusiasmo

Comentários do entrevistado (se houver):

10) Você cochila? () Não () Sim

Comentário do entrevistado (se houver):

Caso Sim – Você cochila intencionalmente, ou seja, pôr que quer?

- () Não () Sim

Comentários do entrevistado (se houver):

Para você, cochilar é

- () Um prazer () Uma necessidade () Outro – qual?

Comentários do entrevistado (se houver):

ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURG

INSTRUÇÕES PARA PONTUAÇÃO

Componente 1: Qualidade subjetiva do sono:

Examine a questão 6 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Pontuação
Muito boa	0
Boa	1
Ruim	2
Muito ruim	3

Pontuação do componente 1.....

Componente 2: latência do sono:

1. Examine a questão 2 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Pontuação
< ou = 15 minutos	0

16-30 minutos	1
31-60 minutos	2
> 60 minutos	3

2. Examine a questão 5 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Pontuação
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/semana	1
1 a 2 vezes/semana	2
3 vezes ou mais/semana	3

3. Some a pontuação da questão 2 e 5

4. Atribua a pontuação do componente 2 da seguinte maneira:

Soma

0

1-2

3-4

5-6

Pontuação do componente 2.....

Componente 3: Duração do sono:

1. Examine questão 4 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Pontuação
> 7 horas	0
6-7 horas	1
5-6 horas	2
<5 horas	3

Pontuação do componente 3.....

Componente 4: Eficiência habitual do sono:

1. Examine a questão 2 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

- Escreva o número de horas dormidas (questão 4)
- Calcule o número de horas no leito:

[horário de levantar (questão 3) – horário de deitar (questão 1)]

- Calcule a eficiência do sono:

[N° de horas dormidas/n° de horas no leito] x 100 = eficiência do sono (%)

- Atribua a pontuação do componente 4 da seguinte maneira:

Eficiência do sono (%)	Pontuação
> 85%	0
75-84%	1
65-74%	2
<65 %	3
Pontuação do componente 4.....	

Componente 5: Distúrbios do sono:

1. Examine as questões de 5b a 5j e atribua a pontuação para cada questão da seguinte maneira:

Resposta	Pontuação
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/semana	1
1 a 2 vezes/semana	2
3 vezes/semana ou mais	3
Pontuação do componente 4.....	

2. Some a pontuação de 5b e 5j

3. Atribua a pontuação do componente 5 da seguinte forma

Soma de 5b a 5j	Pontuação
0	0
1-9	1
10-18	2
19-27	3
Pontuação do componente 5.....	

Componente 6: Uso de medicação para dormir:

1. Examine a questão 7 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Pontuação
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/semana	1
1 a 2 vezes/semana	2
3 vezes/semana ou mais	3
Pontuação do componente 6.....	

Componente 7: Disfunção durante o dia:

1. Examine a questão 8 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Pontuação
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/semana	1
1 a 2 vezes/semana	2
3 vezes/semana ou mais	3

2. Examine a questão 9 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Pontuação
Nenhuma	0
Pequena	1
Moderada	2
Muita	3

3. Some a pontuação das questões 8 e 9

4. Atribua a pontuação do componente 7 da seguinte maneira:

Soma	Pontuação
1	0
1-2	1
3-4	2
5-7	3
Pontuação do componente 7	

Anexo 8 - Inventário de Depressão de Beck

Inventário de Depressão de Beck

Beck Depression Inventory –BDI (Beck et al., 1961) – versão revisada (Beck et al., 1979)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, marque o campo próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que você tem se sentido na última semana, incluindo hoje. Se várias afirmações em um grupo parecerem se aplicar igualmente bem, marque cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1)

- Não me sinto triste.
- Eu me sinto triste.
- Estou sempre triste e não consigo sair disto.
- Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2)

- Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
- Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
- Acho que nada tenho a esperar.
- Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3)

- Não me sinto um fracasso.
- Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
- Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
- Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4)

- Tenho tanto prazer em tudo como antes.
- Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
- Não encontro um prazer real em mais nada.
- Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5)

- Não me sinto especialmente culpado.
- Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
- Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
- Eu me sinto sempre culpado.

6)

-
- Não acho que esteja sendo punido.
 - Acho que posso ser punido.
 - Creio que serei punido.
 - Acho que estou sendo punido.

7)

- Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
- Estou decepcionado comigo mesmo.
- Estou enjoado de mim.
- Eu me odeio.

8)

- Não me sinto, de qualquer modo, pior que os outros.
- Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
- Eu me culpo sempre por minhas falhas.
- Eu me culpo por tudo de mau que acontece.

9)

- Não tenho quaisquer idéias de me matar.
- Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
- Gostaria de me matar.
- Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10)

- Não choro mais do que o habitual.
- Choro mais agora do que costumava.
- Agora, choro o tempo todo.
- Costumava ser capaz e chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.

11)

- Não sou mais irritado agora do que já fui.
- Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
- Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
- Não me irrito mais com as coisas que costumavam me irritar.

12)

- Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
- Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
- Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.

Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.

13)

- Tomo decisões tão bem quanto antes.
- Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
- Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes.
- Não consigo mais tomar decisões.

14)

- Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.
- Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.
- Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
- Acredito que pareço feio.

15)

- Posso trabalhar tão bem quanto antes.
- Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.
- Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
- Não consigo mais fazer trabalho algum.

16)

- Consigo dormir tão bem como o habitual.
- Não durmo tão bem quanto costumava.
- Acordo um a duas horas mais cedo que habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir.
- Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.

17)

- Não fico mais cansado do que o habitual.
- Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
- Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
- Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18)

- Meu apetite não está pior do que o habitual.
- Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
- Meu apetite está muito pior agora.
- Não tenho mais nenhum apetite.

19)

- Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
- Perdi mais de dois quilos e meio.
- Perdi mais de cinco quilos.
- Perdi mais de sete quilos.

Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim Não

20)

- Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.
- Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou prisão de ventre.
- Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
- Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21)

- Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
- Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.
- Estou muito menos interessado em sexo atualmente.
- Perdi completamente o interesse por sexo.

9. Referências Bibliográficas

- 1- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Dados DATASUS 2012. [Acesso em 08 abr. 2015].Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/idb>.
- 2- Shafer H, Koeler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999;92:79-84.
- 3- Danzi-Soares NJ, Genta PR, Nerbass FB, et al. Obstructive sleep apnea is common among patients referred for coronary artery bypass grafting and can be diagnosed by portable monitoring. *Coron Artery Dis.* 2012;23(1):31-38.
- 4- Geovanini GR, Gowdak LH, Pereira AC, Danzi-Soares Nde J, Dourado LO, Poppi NT, Cesar LA, Drager LF, Lorenzi-Filho G. OSA and depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease. *Chest.* 2014 Jul;146(1):73-80.
- 5- Gibbons, RJ, Abrams, J, Chatterjee, K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. Available at: www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm (accessed August 24, 2006).
- 6- Henry TD, Satran D, Hodges JS, Johnson RK, Poulouse AK, Campbell AR, Garberich RF, Bart BA, Olson RE, Boisjolie CR, Harvey KL, Arndt TL, Traverse JH. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J.* 2013;34:2683-8.
- 7- Mukherjee D, Comella K, Bhatt DL, Roe MT, Patel V, Ellis SG. Clinical outcome of a cohort of patients eligible for therapeutic angiogenesis or transmyocardial revascularization. *Am Heart J* 2001;142:72-74.
- 8- Soran O. Treatment options for refractory angina pectoris: Enhanced external counterpulsation therapy. *Curr Treat Options Cardiovascular Med* 2009;11:54-60.

-
- 9- Manchanda A, Aggarwal A, Aggarwal N, Soran O. Management of refractory angina pectoris. *Cardiol J.*2011;18:343-51.
 - 10- Henry TD, Satran D, Jolicoeur EM. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol* 2014,11:78-95.
 - 11- Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22:667-689.
 - 12- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndrome. *Annu Ver Med* 1976;27:465-484.
 - 13- 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;328:1230-1235.
 - 14- Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thoracic Soc.* 2008;5(2):136-143.
 - 15- Moreno CR, Carvalho FA, Lorenzi C, Matuzaki LS, Prezotti S, Bighetti P, Louzada FM, Lorenzi-Filho G. High risk for obstructive sleep apnea in truck drivers estimated by Berlin questionnaire: prevalence and associated factors. *Chronobiol Int.*2004;21(6):871-9.
 - 16- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the São Paulo Epidemiology Sleep Study. *Sleep Medicine* 2010;11: 441-446.
 - 17- Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findeley L, Antó JM, Agustí AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome: an epidemiological and mechanistic study. *Am J Crit Care Med* 1998;158:18-22.

- 18- Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(4):369-75.
- 19- Costa LE, Uchoa CHG, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potencial Underdiagnosis of Obstructive Sleep Apnea in the Cardiology Outpatient Setting. *Heart* 2015 (in press).
- 20- Bhamra JK, Spagnolo S, Alexander EP, Greenberg M, Trachiotis GD. Coronary revascularization in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Heart Surg Forum.*2006;9(6):E813-7
- 21- Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.*2004;110(4):364-7.
- 22- Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalence, consequences, and presentations. *Circulation.*1998;97:2154-2159.
- 23- Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1101-1106.
- 24- Millman RP, Redline S, Carlisle CC, Assaf AR, Levinson PD. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest.* 1991; 99(4):861-6.
- 25- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19(12):2271-7.

-
- 26- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Convincing data from The Sleep and Heart Healthy Study showing that severe form of OSA is independently associated with increase in all-cause and cardiovascular mortality, particularly in men aged 40-70 years. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PloS Med* 2009;6:1000-132.
- 27- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Augusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053
- 28- Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest*. 2008;133(3):793-804.
- 29- Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-F G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*.2005;172(5):613-8.
- 30- Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-F G. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Early Signs of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*.2007;176:706-712.
- 31- Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest* 2003;124(3):936-41.
- 32- Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008;133(4):927-33.

-
- 33- Schafer H, Koehler U, et al. Sleep related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997;111: 387-93.
- 34- Araujo CM; et al. Evidence that the degree of obstructive sleep apnea may not increase myocardial ischemia and arrhythmias in patients with stable coronary artery disease. *Clinics* 2009; 64(3):223-30.
- 35- Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(6):1744-9.
- 36- Olivier Milleron, Rémy Pilliere et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* (2004): 25;728-734.
- 37- Gupta S, de Lemos JÁ. Use and misuse of cardiac troponins in clinical practice. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 50:151-65.
- 38- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126:2020–2035.
- 39- Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006;113:1958-65.
- 40- Omland T, de Lemos JÁ, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361:1-10.

-
- 41- Giannitsis E , Kurz K , Hallermayer K , Jarausch J , Jaffe AS , Katus HA . Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay . *Clin Chem*. 2010 ; 56 (2): 254 – 261.
- 42- Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, Giannitsis E, Gustafson S, Handy B, Katus H, Melanson SE, Panteghini M, Venge P, Zorn M, Jarolim P, Bruton D, Jarausch J, Jaffe AS. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta* 2011;412:748-54.
- 43- Gami AS, Svatikova A, Wolk R, Olson EJ, Duenwald CJ, Jaffe AS, Somers VK. Cardiac Troponin T in Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2004;125:2097-2100.
- 44- Randby A, Namtvedt SK, Einvik G, Hrubos-Strøm H, Hagve TA, Somers VK, Omland T. Obstructive Sleep Apnea is Associated with Increased High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels. *Chest* 2012;142:639-46.
- 45- Querejeta Roca G, Redline S, Punjabi N, Claggett B, Ballantyne CM, Solomon SD, Shah AM. Sleep apnea is associated with subclinical myocardial injury in the community. The ARIC-SHHS study. *Am J Respir Crit Care Med*.2013;188:1460-5.
- 46- Einvik G, Røsjø H, Randby A, Namtvedt SK, Hrubos-Strøm H, Brynildsen J, Somers VK, Omland T. Severity of obstructive sleep apnea is associated with cardiac troponin I concentrations in a community-based sample: data from the Akershus Sleep Apnea Project. *Sleep* 2014;37:1111-6.
- 47- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540-545.
- 48- Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med* 2011;12(1):70-5.

-
- 49- Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34:389-394.
- 50- American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Westchester, IL: *American Academy of Sleep Medicine*; 2007.
- 51- Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(7):1475–97.
- 52- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105(4):539–42.
- 53- Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:639-47.
- 54- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*, 2011; 58(5):811-17.
- 55- Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105(8):1135-39.

- 56- Lésperance F, Frasure-Smith N, Juneau M, Thérioux P. Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Arch Intern Med* 2000;160(9):1354-60.
- 57- Celano CM, Huffman JC. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol Rev* 2011; 19(3):130-42.
- 58- Cappuccio FP, Cooper D, D'Elta L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predictors cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2011;32(12)1484-92.
- 59- Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105:1135-9.
- 60- Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-76.
- 61- Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clementy J, Levy P. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnography Study. *Circulation*. 2007;115(13):1703-9.

OSA and Depression Are Common and Independently Associated With Refractory Angina in Patients With Coronary Artery Disease

Glaucylara R. Geovanini, MD; Luis H. W. Gowdak, PhD; Alexandre C. Pereira, PhD; Naury de Jesus Danzi-Soares, PhD; Luciana O. C. Dourado, MD; Nilson T. Poppi, MD; Luiz Antonio Machado Cesar, PhD; Luciano F. Drager, PhD; and Geraldo Lorenzi-Filho, PhD

OBJECTIVE: Refractory angina is a severe form of coronary artery disease (CAD) characterized by persistent angina despite optimal medical therapy. OSA and depression are common in patients with stable CAD and may contribute to a poor prognosis. We hypothesized that OSA and depression are more common and more severe in patients with refractory angina than in patients with stable CAD.

METHODS: We used standardized questionnaires and full polysomnography to compare consecutive patients with well-established refractory angina vs consecutive patients with stable CAD evaluated for coronary artery bypass graft surgery.

RESULTS: Patients with refractory angina ($n = 70$) compared with patients with stable CAD ($n = 70$) were similar in sex distribution (male, 61.5% vs 75.5%; $P = .07$) and BMI (29.5 ± 4 kg/m² vs 28.5 ± 4 kg/m², $P = .06$), and were older (61 ± 10 y vs 57 ± 7 y, $P = .013$), respectively. Patients with refractory angina had significantly more symptoms of daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale score, 12 ± 6 vs 8 ± 5 ; $P < .001$), had higher depression symptom scores (Beck Depression Inventory score, 19 ± 8 vs 10 ± 8 ; $P < .001$) despite greater use of antidepressants, had a higher apnea-hypopnea index (AHI) (AHI, 37 ± 30 events/h vs 23 ± 20 events/h; $P = .001$), higher proportion of oxygen saturation $< 90\%$ during sleep ($8\% \pm 13$ vs $4\% \pm 9$, $P = .04$), and a higher proportion of severe OSA (AHI ≥ 30 events/h, 48% vs 27%; $P = .009$) than patients with stable CAD. OSA ($P = .017$), depression ($P < .001$), higher Epworth Sleepiness Scale score ($P = .007$), and lower sleep efficiency ($P = .016$) were independently associated with refractory angina in multivariate analysis.

CONCLUSIONS: OSA and depression are independently associated with refractory angina and may contribute to poor cardiovascular outcome. CHEST 2014; 146(1):73-80

Manuscript received December 17, 2013; revision accepted March 5, 2014; originally published Online First May 8, 2014.

ABBREVIATIONS: AHI = apnea-hypopnea index; BDI = Beck Depression Inventory; CABG = coronary artery bypass grafting; CAD = coronary artery disease; CCS = Canadian Cardiology Society; ESS = Epworth Sleepiness Scale; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index

AFFILIATIONS: From the Sleep Laboratory, Pulmonary Division (Drs Geovanini, Danzi-Soares, Drager, and Lorenzi-Filho), Refractory Angina Research Group (Drs Gowdak, Pereira, Dourado, Poppi, and Cesar), and Hypertension Unit (Dr Drager), Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

FUNDING/SUPPORT: This study was supported by the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) and Fundação Zerbini, São Paulo, Brazil.

CORRESPONDENCE TO: Geraldo Lorenzi-Filho, PhD, Sleep Laboratory, Instituto do Coração, Av. Eneas Carvalho de Aguiar, 44, São Paulo, 05403-900, Brazil; e-mail: geraldo.lorenzi@gmail.com

© 2014 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians. See online for more details.

DOI: 10.1378/chest.13-2885

OSA is a common, frequently underdiagnosed condition characterized by recurrent interruption of respiration during sleep, leading to intermittent hypoxia and fragmented sleep.¹ The prevalence of OSA in patients with hypertension, metabolic syndrome, and coronary artery disease (CAD) ranges from 30% to 70%.²⁻⁵ OSA and cardiovascular disease share several risk factors, including male sex, obesity, and increasing age. OSA triggers multiple pathways, such as increased sympathetic activity, oxidative stress, and insulin resistance, that may initiate or accelerate the underlying cardiovascular disease.⁶ OSA is independently associated with endothelial dysfunction, acceleration of atherosclerosis, and increased mortality due to myocardial infarction and stroke.⁷ This causal link may help explain why the worse the underlying cardiovascular disease, the higher the prevalence of OSA in cross-sectional studies. For instance, OSA is about 1.5 to 2 times more frequent in patients with resistant hypertension than in patients with controlled hypertension (70%-83%⁸ vs 37%-56%,⁵ respectively). Among consecutive patients with established metabolic syndrome, the higher the number of criteria for metabolic syndrome the higher the frequency of OSA.⁴

Refractory angina is a severe form of CAD characterized by angina caused by coronary insufficiency that cannot be controlled by traditional therapy.^{9,10} The prevalence of refractory angina among patients with CAD ranges from 9.6% to 14%.¹¹⁻¹³ Patients with refractory angina receiving optimal medical management are not eligible for coronary angiography or revascularization despite significant symptoms.¹⁴ Although OSA has been extensively studied in patients with CAD, to the best of our knowledge, it has not been evaluated in patients with refractory angina. We hypothesized that OSA is more common and more severe in patients with refractory angina than in patients with stable CAD awaiting a coronary artery bypass grafting (CABG). In addition, because patients with refractory angina continue to experience angina despite optimal treatment, we hypothesized that symptoms of depression are more common in these patients than in patients with stable angina. The importance of the present study is that both OSA and depression may trigger pathways that are deleterious to the cardiovascular system and have been consistently associated with poor cardiovascular prognosis.^{2,3,15-17}

Materials and Methods

Study Population

We evaluated consecutive patients diagnosed with refractory angina from August 2011 to February 2013 who were referred to a specialized outpatient clinic of a tertiary university hospital. Refractory angina was defined according to the European Society of Cardiology as a chronic condition, > 3 months in duration, characterized by angina caused by coronary insufficiency in the setting of CAD, which cannot be controlled by a combination of medical therapy, angioplasty, and coronary bypass surgery.⁹ We excluded patients with Canadian Cardiology Society (CCS) angina symptom class < 2,¹⁸ previous stroke with disability, or unstable clinical condition. The group of patients with refractory angina was compared with a control group of patients with stable CAD (previously reported)¹⁹ evaluated for CABG. This study was conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki and approved by the research review board (CAPPesq No. 137/11). All participants gave written informed consent.

Clinical Examination and Questionnaires

All participants underwent a detailed history and physical examination, including BP, heart rate, waist and neck circumferences, and BMI. Laboratory evaluation included venous blood for measurement of glucose, cholesterol, triglyceride, urea, and creatinine levels. The average of the last two arterial BP measures was used. Current hypertension was defined as systolic BP \geq 140 mm Hg or diastolic BP \geq 90 mm Hg. History of hypertension was defined as use of antihypertensive medication. All patients were evaluated with the Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and Beck Depression Inventory (BDI) questionnaires. ESS was used to evaluate subjective excessive daytime sleepiness.²⁰ The PSQI is a measure of subjective sleep disturbance. The 18 PSQI items are divided into seven sleep domains: sleep duration, sleep disturbance, sleep latency, daytime disturbance,

habitual sleep efficiency, sleep quality, and use of sleep medications. Global scores > 5 distinguish poor sleepers from good sleepers, with high sensitivity (90%-99%) and specificity (84%-87%).^{21,22} The BDI is used for detecting depressive symptoms. The thresholds for levels of severity are 0-13 (minimal/no depression), 14-19 (mild depression), 20-28 (moderate depression), and 29-63 (severe depression).²³

Sleep Study

All subjects underwent full polysomnography (Embla Systems) in a one-night study performed at the sleep laboratory. Standard overnight parameters analyzed were EEG (C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1), electroculography, submental and anterior tibialis electromyography, pulse oximetry, measurements of airflow thermistor and nasal pressure, body position detector, snoring sound detector, and measurement of rib cage and abdominal movements during breathing. The interpretation of the polysomnography was done without the knowledge of the patient's clinical status. Sleep staging and OSA diagnosis were scored using standard Rechtschaffen and Kales-Task Force American Academy 2007 criteria. Arousals were defined as an abrupt change in EEG frequency during \geq 3 s as previously described.²⁴ In this study, we scored these events as arousal only when they lasted < 15 s and scored them as awakening whenever they lasted \geq 15 s. Hypopnea was defined as a 50% decrement in airflow lasting \geq 10 s that was associated with oxygen desaturation of 3% or with arousal. Apnea was defined as cessation of airflow for \geq 10 s (whether central, obstructive, or mixed). Obstructive apneas were classified based on the presence of thoracic effort. OSA was defined according to the apnea-hypopnea index (AHI) as mild (5-14.9), moderate (15-29.9), and severe (\geq 30 events/h).²⁴

Statistical Analysis

Data were analyzed with SPSS, version 20.0 (IBM) statistical software. Continuous variables are presented as mean \pm SD and categorical variables are presented as percentages. For the between-group

(angina refractory vs stable CAD) comparison, we used the Student *t* test, or the Mann-Whitney test when the variables did not have normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. Categorical variables were compared between groups through the χ^2 test, or the Fisher exact test when the sample was insufficient to apply

the χ^2 . Variables with $P < .1$ on univariate analysis were entered into a multivariate analysis. Multiple logistic regression analysis was used to determine the characteristics independently associated with patients with refractory angina. $P < .05$ was considered statistically significant.

Results

We evaluated 79 consecutive patients with clinical suspicion of refractory angina. Nine were excluded (three had CCS class 1 angina symptoms, three refused to participate, one had a severe stroke-related disability, one was not clinically stable, and one was engaged in another clinical study). Therefore, the final sample comprised 70 patients with refractory angina. The control group comprised 70 patients with stable CAD, previously described.¹⁹

The demographic and clinical characteristics of the patients with refractory angina and those with stable CAD are depicted in Table 1. The patients with refractory angina were, on average, 4 years older than the patients with stable CAD. The prevalence of comorbidities was higher in the refractory angina group. The severity of coronary artery stenosis (expressed as one, two, and three relevant coronary-vessel stenosis) was significantly higher in the patients with refractory angina than in those with stable CAD (5.7%, 22.9%, and 71.4% vs 2.9%, 8.6%, and 88.5%, respectively; $P = .013$). In the refractory angina group, the patient percentages by angina symptom class were CCS 2 (25%), CCS 3 (42%), and CCS 4 (33%). This group also was more aggressively treated, had fewer smokers, and had lower systolic and diastolic BP. Patients with refractory angina had more symptoms of depression and were using more antidepressants than patients with stable CAD (Table 1).

Objective analysis of polysomnography characteristics and questionnaires per study group is shown in Table 2. Patients with refractory angina had lower sleep efficiency, lower total sleep time, higher percentage of light sleep (stage N1), and a lower percentage of deep sleep (slow-wave sleep, N3) compared with patients with stable CAD. In addition, these patients had higher AHI and longer apneas than patients with stable CAD. Patients with refractory angina had a worse quality of sleep (by PSQI score) and more daytime sleepiness (by ESS score) than patients with stable CAD.

OSA was more frequent in the refractory angina group compared with the stable CAD group (73% vs 54%, respectively). The severity of OSA also was associated with

CAD severity group (49% vs 27%, respectively) (Fig 1). Multiple regression analysis showed that after adjusting for confounding variables, including sex, age, and BMI, OSA and depression remained independently associated with refractory angina (Table 3). There were no associations between the presence of OSA, daytime sleepiness (ESS score), quality of sleep (by PSQI score) in the refractory angina group, except for significantly higher BDI score among patients with an AHI ≤ 10 events/h ($P = .03$) (Fig 2).

Discussion

Our study conveys several new data. First, OSA was more frequent in patients with refractory angina than in those with stable CAD (73% vs 54%, respectively). Second, OSA was more severe in patients with refractory angina, as measured by several parameters, including higher proportion of severe OSA, higher mean AHI, lower levels of oxygen saturation during sleep, and longer average apnea length (Table 2). Third, patients with refractory angina had higher levels of excessive daytime sleepiness, worse quality of sleep, and more symptoms of depression despite greater antidepressant use. Finally, OSA (OR = 7.91) and symptoms of depression (OR = 15.71) were independently associated with refractory angina, even after adjusting for confounding variables in multivariable analysis (Table 3).

Refractory angina remains a clinical challenge as mortality from CAD decreases and a growing number of patients with severe CAD continue to experience angina that is not amenable to CABG or percutaneous coronary revascularization, despite excellent medical therapy.¹⁴ In our study, the majority of patients (85%) had already undergone multiple interventions. All study patients had been evaluated and were considered not amenable to therapeutic interventions for anatomic reasons, including severe diffuse CAD, multiple coronary restenosis, and poor distal targets. Currently, treatment options for these patients are limited to traditional optimal medical therapy and secondary risk-factor modification. Our study patients with refractory angina were taking more medications, had lower resting BP, and had a lower proportion of current smokers (5.7% vs 48.5%) than patients with stable CAD (Table 1), indicating that

TABLE 1] Comparison of Baseline Characteristics Between Patients With Refractory Angina and Patients With Stable CAD

Variables	Refractory Angina (n = 70)	Stable CAD (n = 70)	P Value
Male sex, %	61.5	75.5	.07
Age, y	61 ± 10	57 ± 7	.013
BMI, kg/m ²	29.5 ± 4	28.5 ± 4	.067
Neck circumference, cm	39.0 ± 4	39.5 ± 3	.22
Waist circumference, cm	103 ± 10	101 ± 12	.16
Systolic BP, mm Hg	118 ± 17	130 ± 24	.001
Diastolic BP, mm Hg	70 ± 11	79 ± 15	<.001
Heart rate, beats/min	65 ± 10	67 ± 10	.22
Ejection fraction, %	53 ± 11	54 ± 13	.58
Hypertension, %	95	81	.008
Diabetes mellitus, %	60	40	.018
Hyperlipidemia, %	100	88	.006
Current smoker, %	5.7	35	<.0001
Cigarettes, pack-y	41 ± 36	42 ± 35	.92
ACE inhibitor, %	53	61.5	.35
ARB, %	31.5	14	.014
β-Blocker, %	97	93	.24
CCB, %	84.0	35.5	<.0001
Nitrate, %	91.5	50	<.0001
Statin, %	98.5	88.5	.016
Sertraline, %	27	1.5	<.0001
Aspirin, %	88.5	91.5	.57
Cholesterol level, mg/dL	167 ± 48.5	179 ± 47	.15
HDL level, mg/dL	40 ± 12	38 ± 17	.35
LDL level, mg/dL	99 ± 44	111 ± 39	.12
Triglyceride level, mg/dL	140 ± 75	163 ± 88	.09
Fasting glucose level, mg/dL	134 ± 53	128 ± 54	.52
Urea level, mg/dL	42 ± 15	44 ± 21	.50
Creatinine level, mg/dL	1.15 ± 0.45	1.17 ± 0.55	.78

Data are given as mean ± SD or percentages. ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; CAD = coronary artery disease; CCB = calcium-channel blocker; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein.

they were aggressively treated and the risk factors were under control. This clinical scenario clearly indicates why new management strategies are necessary in patients with refractory angina.

The high prevalence of OSA and independent association between refractory angina and observed OSA confirm our primary hypothesis and are in concordance with previous cross-sectional studies showing that in patients with hypertension⁵ and metabolic syndrome,⁴ the worse the underlying cardiovascular disease, the higher the frequency of OSA. There is growing evidence that OSA may contribute to acceler-

ation of atherosclerosis.^{25,26} OSA triggers mechanisms such as activation of sympathetic nerve activity, increasing inflammatory cytokines, and oxidative stress that may accelerate atherosclerosis.⁷ Moreover, treatment with CPAP attenuated signs of atherosclerosis, ameliorated arterial stiffness,²⁶ and was associated with a decreased incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events.³ Because OSA is largely underrecognized (none of our study patients had previously been referred to the sleep laboratory), our findings suggest that the recognition and treatment of OSA may contribute to a better management of patients with refractory angina.

TABLE 2] Comparison of Sleep Characteristics Between Patients With Refractory Angina and Stable CAD

Sleep Characteristics	Refractory Angina (n = 70)	Stable CAD (n = 70)	P Value
Total sleep time, min	297 ± 70	356 ± 70	< .001
Sleep efficiency, %	64 ± 14	79 ± 13	< .0001
Arousal index, events/h	17 ± 9	29 ± 15	< .0001
Awakenings index, events/h	8 ± 5	4 ± 3	< .0001
Stage N1, ^a %	20 ± 12	8 ± 6	< .0001
Stage N2, ^a %	60 ± 13	64 ± 11	.12
Stage N3, ^{a,b} %	3.5 ± 5	11 ± 7	< .0001
Stage REM, %	15.5 ± 8	17.5 ± 6	.11
Sleep latency NREM, min	27 ± 24	11 ± 13	< .0001
Sleep latency REM, min	117 ± 78	134 ± 82	.20
AHI, mean, events/h	37 ± 30	23 ± 20	.001
AI, mean, events/h	7.5 ± 13	8 ± 13	.81
HI, mean, events	29 ± 24	14 ± 12	< .0001
Sp _o ₂ < 90%, %TST	8 ± 13	4 ± 9	.04
Lowest Sp _o ₂ , %	80 ± 8 (61-95)	85 ± 7 (59-94)	.001
Maximum length of apnea, s	73.5 ± 32.5	50.0 ± 20.5	< .0001
ESS score	12 ± 6	8 ± 5	< .001
PSQI score	10 ± 4	8 ± 4	.03
BDI score	19 ± 8	10 ± 8	< .001
Depression, %	64	15	< .001

Data are given as mean ± SD or percentages. AHI = apnea-hypopnea index; AI = apnea index; BDI = Beck Depression Inventory; ESS = Epworth Sleepiness Scale; HI = hypopnea index; NREM = non-rapid eye movement; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; REM = rapid eye movement; Sp_o₂ = oxygen saturation; TST = total sleep time. See Table 1 legend for expansion of other abbreviation.

^aStages N1, N2, and N3 represent stages of NREM sleep.

^bStage N3 represents slow-wave sleep.

Patients with refractory angina compared with patients with stable CAD had an average BDI score almost twice as high (19 ± 8 vs 10 ± 8, respectively; $P < .001$) and had a four times greater frequency of depression (64% vs 15%, respectively; $P < .001$) despite the fact that almost one-third were taking sertraline (27% vs 1.5%, respec-

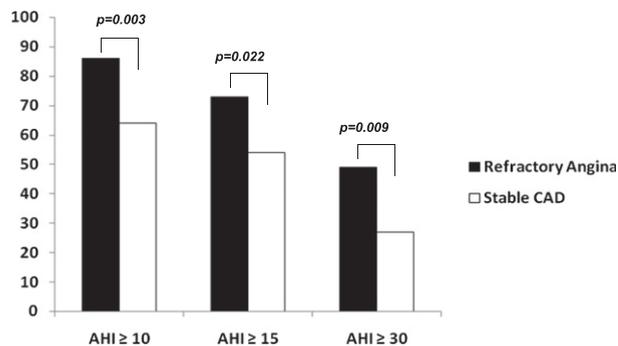


Figure 1 – The frequency of OSA (classified by AHI events per hour of sleep) in the refractory angina and stable CAD groups. The frequency of AHI ≥ 10, ≥ 15, and ≥ 30 events/h was significantly higher in the refractory angina group. AHI = apnea-hypopnea index; CAD = coronary artery disease.

tively; $P < .0001$). Patients with refractory angina are extremely limited because they experience angina triggered by simple, daily, routine activities.²⁷ In addition, we observed poor sleep architecture in patients with refractory angina (Table 2). OSA, poor sleep quality, and depression are tightly linked in a bidirectional manner. Poor sleep quality can be a consequence of both OSA and depression. However, in our study, we found no association between OSA and symptoms including excessive daytime sleepiness (evaluated by the ESS), sleep quality (by PSQI), and symptoms of depression (by BDI score) in patients with refractory angina. The only association observed was a higher BDI score in patients with mild forms of OSA (Fig 2), indicating no clear positive association between OSA and depression. It is important to stress that evidence is mounting that depression is an independent risk factor for future cardiac morbidity and mortality in patients with CAD. Depression was a significant predictor of mortality and cardiac events in patients undergoing CABG. One study found that depression increased the risk for nonfatal

TABLE 3] Factors Associated With Refractory Angina Group Evaluated by Multiple Regression Analysis

Variable	OR	95% CI		P Value
		Lower	Upper	
Age, y	1.036	0.954	1.126	.399
Male sex	1.411	0.281	7.094	.676
BMI, kg/m ²	1.043	0.879	1.239	.629
OSA, AHI ≥ 10 events/h	7.916	1.443	43.430	.017
PSQI	1.008	0.842	1.207	.928
ESS	1.209	1.052	1.390	.007
BDI	15.710	3.343	73.825	<.001
Sleep efficiency	0.940	0.893	0.989	.016

See Table 2 legend for expansion of abbreviations.

myocardial infarction or cardiac death more than fourfold in patients with unstable angina.²⁸ Even mild depression was associated with an increased risk of mortality that persisted > 6 months following surgery. Interestingly, deleterious pathways triggered by depression are also shared by OSA and include autonomic nervous system deregulation, inflammation with increased levels of cytokines, endothelial dysfunction, and increased platelet activity and aggregation.²⁹ Therefore, it is possible that the frequent coexistence of depression and OSA in patients with refractory angina contribute to poor cardiovascular outcome.

Similar to previous reports of consecutive patients with metabolic syndrome,³⁰ hypertension,³¹ and hypertrophic cardiomyopathy,³² OSA was not associated with

symptoms of excessive daytime sleepiness in our group of consecutive patients with stable CAD (Fig 2). Therefore, excessive daytime sleepiness is a symptom related to the refractory angina group and not to OSA. We also found that patients with refractory angina had significantly lower sleep efficiency (64% vs 79%), lower arousal index but higher awakening index, low percentage of slow-wave sleep (3.5% vs 11%), and a higher percentage of light sleep (N1 stage: 20% vs 8%, respectively). The reasons for these differences are not completely understood. Poor sleep quality may be explained by low quality of life due to persistent angina, higher number of depression symptoms, higher use of antidepressants, and increasingly severe OSA. Our study findings highlight the complex interaction between refractory angina, depression, and poor objective sleep quality. In addition, patients with refractory angina slept on average 5 h, corresponding to about 1 h less than patients with stable CAD (Table 2). This observation may have major implications. A recent meta-analysis showed that short sleep (defined as ≤ 5 h) is associated with a relative risk of 1.48 (95% CI, 1.22-1.80) of dying or developing coronary heart disease.³³

Our study has limitations. The cross-sectional nature does not allow inference of a causal relationship between OSA and refractory angina. For instance, despite all previous evidence of causal relationship between OSA and CAD, a recent cross-sectional study suggested that coronary collateral vessel development is augmented in patients with OSA.³⁴ In addition, the refractory angina and stable CAD groups were not perfectly matched for all confounding variables that may cause OSA. However, OSA was independently associated with refractory angina on multivariate analysis. The significant finding of this study is that OSA is common in patients with refractory angina and frequently this

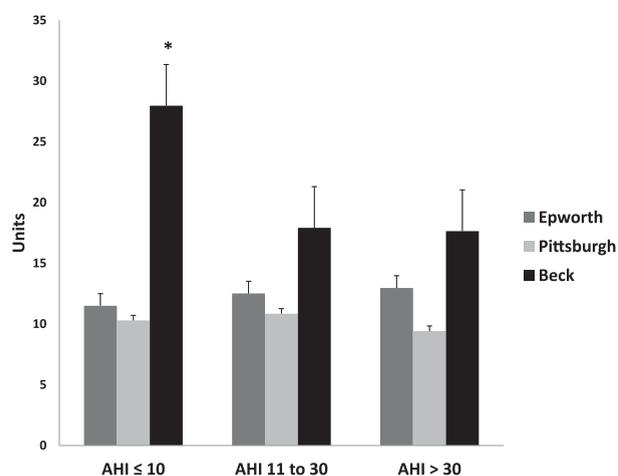


Figure 2 – Association between symptoms of excessive daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale), quality of sleep (Pittsburgh Sleep Quality Index), and symptoms of depression (Beck Depression Inventory) and OSA severity in patients with refractory angina. There was no significant difference between groups except for significantly higher Beck Depression Inventory score among patients with an AHI ≤ 10 events/h. *P = .003. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

association is neglected in clinical practice. There is sufficient information in the literature to infer that the presence of OSA is potentially harmful in patients with CAD, particularly those with refractory angina. Finally, our study showed other conditions that may potentially interact and contribute to poor cardiovascular outcome, in particular, short sleep time and depression.

Conclusions

OSA is extremely common and more frequent and severe in patients with refractory angina than in

patients with stable CAD. Patients with refractory angina have more symptoms of excessive daytime sleepiness, shorter sleep time, poor sleep architecture, and more symptoms of depression despite their greater use of antidepressants than patients with stable CAD. Given that patients with refractory angina are frequently labeled as having no options for therapy, and that both OSA and depression are largely underrecognized but may contribute to poor cardiovascular outcome in patients with CAD, future investigations are mandatory.

Acknowledgments

Author contributions: Dr Geovanini served as principal author, had full access to all of the data in the study, and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. G. R. G., L. F. D., and G. L.-F. contributed to study design; G. R. G., L. H. W. G., A. C. P., N. d. J. D.-S., L. O. C. D., N. T. P., and L. A. M. C. contributed to data collection; G. R. G. contributed to data analysis; A. C. P. contributed to statistical analysis; G. R. G., L. F. D., and G. L.-F. contributed to drafting the manuscript; and G. R. G., L. H. W. G., A. C. P., N. d. J. D.-S., L. O. C. D., N. T. P., L. A. M. C., L. F. D., and G. L.-F. approved the manuscript.

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to *CHEST* that no potential conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

Role of sponsors: The sponsors had no role in the design of the study, the collection and analysis of the data, or the preparation of the manuscript.

References

- Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-143.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):19-25.
- 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):1046-1053.
- Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS ONE.* 2010;5(8):e12065.
- Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1135-1139.
- Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(7):569-576.
- Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest.* 2011;140(2):534-542.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-817.
- Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the European Society of Cardiology Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J.* 2002;23(5):355-370.
- Manchanda A, Aggarwal A, Aggarwal N, Soran O. Management of refractory angina pectoris. *Cardiol J.* 2011;18(4):343-351.
- Brorsson B, Bernstein SJ, Brook RH, Werkö L. Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularisation compared with a normal population. *Heart.* 2002;87(2):140-145.
- Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, et al; European Society of Cardiology. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J.* 2005;26(12):1169-1179.
- Lenzen MJ, Scholte op Reimer W, Norekvål TM, et al. Pharmacological treatment and perceived health status during 1-year follow up in patients diagnosed with coronary artery disease, but ineligible for revascularization. Results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2006;5(2):115-121.
- Henry TD, Satran D, Hodges JS, et al. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J.* 2013;34(34):2683-2688.
- Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1996;78(6):613-617.
- Carney RM, Rich MW, Freedland KE, et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med.* 1988;50(6):627-633.
- Herrmann C, Brand-Driehorst S, Buss U, Rieger U. Effects of anxiety and depression on 5-year mortality in 5,057 patients referred for exercise testing. *J Psychosom Res.* 2000;48(4-5):455-462.
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. American College of Cardiology website. <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm>. Accessed August 24, 2006.
- Danzi-Soares NJ, Genta PR, Nerbas FB, et al. Obstructive sleep apnea is common among patients referred for coronary artery bypass grafting and can be diagnosed by portable monitoring. *Coron Artery Dis.* 2012;23(1):31-38.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-545.
- Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
- Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70-75.
- Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(4):389-394.
- American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

25. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest*. 2008;133(4):927-933.
26. 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):706-712.
27. McGillion M, Arthur HM, Cook A, et al; Canadian Cardiovascular Society; Canadian Pain Society. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. *Can J Cardiol*. 2012;28(suppl 2):S20-S41.
28. Lespérance F, Frasure-Smith N, Juneau M, Thérioux P. Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Arch Intern Med*. 2000;160(9):1354-1360.
29. Celano CM, Huffman JC. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol Rev*. 2011;19(3):130-142.
30. Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF, Genta PR, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. *J Cardiometaab Syndr*. 2009;4(2):89-95.
31. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):490-495.
32. Pedrosa RP, Drager LF, Genta PR, et al. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest*. 2010;137(5):1078-1084.
33. 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):1484-1492.
34. Steiner S, Schueller PO, Schulze V, Strauer BE. Occurrence of coronary collateral vessels in patients with sleep apnea and total coronary occlusion. *Chest*. 2010;137(3):516-520.