

**LILIAN KHELLEN GOMES DE PAULA**

**Herdabilidade da apneia obstrutiva do sono em uma população  
rural brasileira**

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

Programa: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho

**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

Paula, Lilian Khellen Gomes de  
Herdabilidade da apneia obstrutiva do sono em uma população rural brasileira  
/ Lilian Khellen Gomes de Paula. -- São Paulo, 2015.  
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Pneumologia.  
Orientador: Geraldo Lorenzi Filho.

Descritores: 1.Hereditariedade 2.Apneia do sono tipo obstrutiva  
3.Monitorização ambulatorial da pressão arterial 4.População rural 5. Análise de  
onda de pulso 6.Estudos de coortes

USP/FM/DBD-142/15

Aos meus pais, **Leontina e Miguel**,  
Pelo apoio incondicional, dedicação e sacrifícios. Por  
acreditarem em meus sonhos e sonharem comigo. Vocês  
são meus exemplos de determinação e retidão.

Ao meu irmão **James**, que sempre me  
apoiou e dividiu comigo as dificuldades de estarmos longe  
de casa. Você me inspirou a sair do “ninho”.

Ao **Rafael**, meu companheiro, seu apoio,  
compreensão e paciência foram fundamentais. Obrigada  
pelo seu cuidado, dedicação e amor.

À DEUS, Meu Pai e Mestre, Criador do Sono e dos Sonhos...  
Sinto Tua presença diária, constantemente, obrigada pelo Dom da Fé.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho**, pela oportunidade, pelos ensinamentos, por ser exemplo de pesquisador e um chefe agregador.

Ao meu co-orientador, **Prof. Dr. Alexandre**, pelo convite para participar do projeto Baependi, pela ajuda na elaboração e conclusão desse trabalho.

Ao **Prof. Dr. Rodrigo P. Pedrosa**, que me ensinou a ser pesquisadora, que foi meu braço direito no desenvolvimento do projeto e na análise dos resultados.

Ao **Rafael Alvim** pois sem você esse projeto não seria possível. Obrigada pelos anos dedicados à coordenação do projeto, por me receber em Baependi e pela amizade que construímos nos momentos difíceis da pesquisa.

Ao **Prof. Dr. Pedro Rodrigues Genta** e ao **Prof. Dr. Luciano Drager**, pela ajuda e disponibilidade na análise dos resultados e pelo conhecimento compartilhado.

Ao **Prof. Dr. Carlos Roberto Carvalho**, Titular da Disciplina de Pneumologia, pelo exemplo de pesquisador e profissional. Agradeço a oportunidade de me desenvolver profissionalmente e ao **Prof. Dr. Mário Terra Filho**, coordenador da pós-graduação, pelo trabalho sério e incansável que fazem toda a diferença neste programa de excelência.

Às minha amigas **Oscalina Márcia**, **Luana Nóbrega** e **Paula Mendes** que dividiram comigo a casa, a vida, as horas de lazer e trabalho. Vocês foram muito importante nesse processo. À **Tatiana Saraiva** e **Michele Roncato** que dividiram a casa parcialmente conosco e que também foram companheiras mais do que especiais nesses anos em São Paulo.

Às minha amiga **Fernanda Madeiro** e **Iara Campos**, grandes presentes que São Paulo me deu e que levarei para o resto da vida. Obrigada pelo apoio e companheirismo de sempre! Vocês tornaram esses anos de doutorado mais fáceis e felizes!

Aos meus amigos e companheiros do Laboratório do Sono: **Marcelo Leão**, **Bianca**, **Rafaela**, **Fabíola**, **Fabiane**, **Raquel**, **Vanessa**, **Carlos**, **Juliana**, todos os residentes e demais profissionais que passaram pelo laboratório foi muito bom compartilhar conhecimento, horas de trabalho e lazer com vocês. À **Vandinha (Maria Vanderlea)**, por nos ajudar nos problemas do dia a dia no laboratório e pela organização geral do laboratório.

Às minhas amigas de faculdade **Bárbara, Giórgia, Luciana, Márcia e Wiwianne** pelo apoio, pela amizade todos esses anos e pelas visitas, vocês fizeram parte da minha formação como fisioterapeuta e me faz ser uma pessoa melhor.

À família Waisbich por me acolher, por todo cuidado e carinho comigo. **Ana, Ilson e Cláudia** vocês são muito especiais.

À toda equipe de Baependi representada pelo **Rerisson**, muito obrigada pelo suporte!

**Aos participantes** deste estudo, que se dispuseram a ajudar em prol do conhecimento. Meus eternos respeito e gratidão.

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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. 3<sup>a</sup> Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

## SUMÁRIO

### LISTA DE ABREVIATURAS

### LISTA DE TABELAS

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE GRÁFICO

### RESUMO

### SUMMARY

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....                                 | <b>2</b>  |
| 1.1 Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) .....                 | 3         |
| 1.1.1 Herdabilidade da AOS .....                          | 5         |
| 1.1.2 AOS e consequências cardiovasculares.....           | 7         |
| <b>2 RACIONAL DO ESTUDO</b> .....                         | <b>10</b> |
| <b>3 OBJETIVOS</b> .....                                  | <b>12</b> |
| 3.1 Objetivo primário:.....                               | 12        |
| 3.2 Objetivos secundários:.....                           | 12        |
| <b>4 METODOLOGIA</b> .....                                | <b>14</b> |
| 4.1 Corações de Baependi .....                            | 14        |
| 4.2 Área de estudo e distribuição da população .....      | 15        |
| 4.3 Seleção, recrutamento e convocação dos pacientes..... | 15        |
| 4.4 Avaliação clínica .....                               | 16        |
| 4.4.1 Medida da pressão arterial.....                     | 16        |
| 4.4.2 Medidas antropométricas.....                        | 17        |
| 4.5 Variáveis laboratoriais.....                          | 18        |
| 4.6 Herodogramas .....                                    | 18        |
| 4.7 Questionários.....                                    | 19        |
| 4.7.1 Escala de sonolência de Epworth (ESE) .....         | 19        |
| 4.7.2 Questionário Clínico de Berlim.....                 | 20        |
| 4.7.3 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh.....      | 20        |
| 4.8 Exames.....   | 20        |
| 4.8.1 Poligrafia .....                                    | 20        |
| 4.8.1.1 Parâmetros respiratórios.....                     | 21        |
| 4.8.2 Velocidade de onda de pulso (VOP) .....             | 22        |



|  |           |
|--|-----------|
| 4.8.3 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) .....  | 22        |
| 4.9 Análise estatística .....  | 23        |
| 4.9.1 Processamento de dados .....   | 23        |
| 4.9.1.1 Variáveis demográficas, antropométricas e clínicas da população<br>estudada divididas por sexo, pelo valor de IAH e pela presença ou não de<br>AOS ..... | 23        |
| 4.9.1.2 Cálculo da herdabilidade.....  | 24        |
| <b>5 RESULTADOS .....</b>  | <b>27</b> |
| 5.1 Características da população estudada.....   | 27        |
| 5.2 Poligrafia.....  | 29        |
| 5.3 Questionários.....   | 31        |
| 5.4 Herdabilidade.....   | 32        |
| 5.5 AOS e associação com alterações cardiovasculares. ....   | 33        |
| 5.5.1 Pressão arterial.....  | 33        |
| 5.5.2 Velocidade de onda de pulso.....   | 33        |
| <b>6 DISCUSSÃO.....</b>  | <b>36</b> |
| 6.1 Características familiares, clínicas e demográficas .....  | 36        |
| 6.2 Achados relacionados ao sono .....   | 37        |
| 6.2.1 Considerações sobre os achados da poligrafia .....   | 37        |
| 6.2.2 Questionários.....   | 38        |
| 6.2.3 Herdabilidade.....   | 38        |
| 6.2.4 Associação da AOS e alterações cardiovasculares.....   | 39        |
| 6.2.4.1 Pressão arterial.....  | 40        |
| 6.2.4.2 Velocidade de Onda de Pulso.....   | 40        |
| 6.3 Forças e limitações do estudo .....  | 41        |
| 6.4 Considerações finais e perspectivas futuras.....   | 41        |
| <b>7 CONCLUSÃO.....</b>  | <b>43</b> |
| <b>8 ANEXOS.....</b>   | <b>45</b> |
| 8.1 Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido .....   | 45        |
| 8.2 Anexo B – Escala de Sonolência de EPWORTH.....   | 50        |
| 8.3 Anexo C – Questionário de Berlin.....  | 51        |
| 8.4 Anexo D – Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh .....  | 52        |
| <b>9 REFERÊNCIAS .....</b>   | <b>56</b> |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                    |   |
|--------------------|---|
| AASM               | Academia Americana de Medicina do Sono                                      |
| AOS                | Apneia Obstrutiva do Sono   |
| ATF                | Área transversa da Faringe  |
| CC                 | Controle Central  |
| cmH <sub>2</sub> O | Centímetros de água   |
| CRF                | Capacidade Residual Funcional   |
| CV                 | Controle ventilatório   |
| DD                 | Decúbito dorsal   |
| DZ                 | Dizigótico  |
| ECA                | Enzima Conversora de Angiotensina   |
| ECG                | Eletrocardiograma   |
| EEG                | Eletroencefalograma   |
| EMG                | Eletromiografia   |
| EOG                | Eletroocolugrama  |
| ESE                | Escala de sonolência de Epworth   |
| H <sup>2</sup>     | Herdabilidade   |
| HCFMUSP            | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| HDL                | <i>High density lipoproteins</i>  |
| IA                 | Índice de apneia  |
| IAH                | Índice de apneia-hipopneia  |
| IDO                | Índice de dessaturação de oxihemoglobina                                    |
| IMC                | Índice de massa corpórea  |
| IMPS               | <i>Integrated microcomputer processing system</i>                           |
| Kg                 | Quilogramas   |
| LDL                | <i>Low density lipoproteins</i>   |

|                   |  |
|-------------------|--|
| Log               | Logarítimo                                     |
| M                 | Mestros  |
| M <sup>2</sup>    | Mestro quadrado                                |
| MA                | Medidas Antropométricas                        |
| MAPA              | Monitorização ambulatorial da pressão arterial |
| mmHg              | Milímetros de mercúrio                         |
| MZ                | Monozigótico                                   |
| OR                | <i>Odds Ratio</i>                              |
| PA                | Pressão arterial                               |
| PaCO <sub>2</sub> | Pressão parcial de gás carbônico               |
| PAD               | Pressão arterial diastólica                    |
| PaO <sub>2</sub>  | Pressão parcial de oxigênio                    |
| PAS               | Pressão arterial sistólica                     |
| PSG               | Polissonografia                                |
| RVAS              | Resistência das vias aéreas superiores         |
| SAOS              | Síndrome da apneia obstrutiva do sono          |
| SpO <sub>2</sub>  | Saturação periférica da Oxihemoglobina         |
| VAS               | Vias Aérea Superiores                          |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1</b> - Estudos familiares de AOS .....   | 7  |
| <b>Tabela 2</b> - Dados demográficos, antropométricos e clínicos da população estuda divida por sexo. ....            | 29 |
| <b>Tabela 3</b> - Dados demográficos, antropométricos e clínicos divididos pelo valor de IAH. ....                    | 30 |
| <b>Tabela 4</b> - Dados demográficos, antropométricos e clínicos dos grupos divididos por presença ou não de AOS..... | 31 |
| <b>Tabela 5</b> - Análise descritiva dos questionários de sono divididos pelo valor de IAH. ....                      | 32 |
| <b>Tabela 6</b> - Efeitos das covariáveis sobre o <i>logIAH</i> para análise da herdabilidade. ....                   | 32 |
| <b>Tabela 7</b> - Análise da pressão arterial dividida pela presença ou não de AOS. ....                              | 33 |

## LISTA DE FIGURAS

|                   |   |    |
|-------------------|---|----|
| <b>Figura 1 -</b> | Figura ilustrando a fisiopatologia da AOS; C/P: flexão de cabeça e pescoço .....              | 5  |
| <b>Figura 2 -</b> | Representação esquemática dos efeitos da AOS na fisiopatologia do sistema cardiovascular..... | 8  |
| <b>Figura 3 -</b> | Localização do município de Baependi. ....  | 15 |
| <b>Figura 4 -</b> | Exemplo de heredograma de uma família selecionada (Família 30).....                           | 19 |
| <b>Figura 5 -</b> | Paciente em uso da poligrafia (Stardust II <sup>®</sup> ) durante o sono ..                   | 22 |
| <b>Figura 6 -</b> | Fluxograma dos participantes do estudo. ....  | 27 |

## LISTA DE GRÁFICO

|  |    |
|--|----|
| <b>Gráfico 1</b> - Distribuição de participantes por família ..... | 28 |
|--|----|

## RESUMO

Paula LKG. *Herdabilidade da apneia obstrutiva do sono* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

**Introdução:** A Apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença comum na população geral e sua presença pode ser parcialmente explicada por um componente genético. No entanto, existe uma interação grande entre AOS com fatores de confusão, incluindo obesidade. O objetivo principal desse estudo é determinar a herdabilidade da AOS em uma população rural brasileira.

**Métodos:** Foram estudados famílias provenientes de coorte (Corações de Baependi). Os participantes foram avaliados quanto a medidas antropométricas, circunferência de cintura, quadril e pescoço. Aplicamos os questionários de Berlim para determinar o risco de ter AOS, escala de sonolência de Epworth para verificar sonolência excessiva diurna e o questionário de Pittsburgh para verificar a qualidade do sono. Realizamos poligrafia noturna para determinar a presença e gravidade da AOS utilizando o índice de apneia-hipopneia (IAH, definido positivo quando  $\geq 15$  eventos/hora). Foi realizada medida de pressão arterial (PA) por meio da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e velocidade de onda de pulso (VOP) para avaliar rigidez arterial. **Resultados:** A amostra foi composta de 587 participantes (188 homens e 399 mulheres), com mediana de idade e intervalo interquartil = 44 (29 - 55) anos e IMC = 25,0 (22,1-28,6) kg/m<sup>2</sup>. Os sintomas sugestivos de AOS derivados dos questionários de Epworth, Berlim e Pittsburgh não se associaram com a presença de AOS; A AOS foi diagnosticada em 18,6% eventos/hora da população, A herdabilidade foi estimada em 26%, independente da obesidade e outros fatores de confusão. A mediana da PA foi mais alta, a ausência de descenso noturno da PA foi mais comum e o VOP mais alto em participantes com AOS do que sem AOS. Na regressão logística multivariada apenas a idade e a PA se associaram de forma significativa com o VOP. **Conclusões:** A herdabilidade da AOS foi moderada (26%) em populações rurais. As alterações cardiovasculares presentes na AOS estão intimamente associadas a fatores de confusão em estudos familiares.

**Descritores:** Hereditariedade; Apneia do sono tipo obstrutiva; Monitorização ambulatorial da pressão arterial; População rural; Análise de onda de pulso; Estudos de coortes.

**Descritores:** Hereditariedade; Apneia do sono tipo obstrutiva; Monitorização ambulatorial da pressão arterial; População rural; Análise de onda de pulso; Estudos de coortes.

## SUMMARY

Paula LKG. Heritability of obstructive sleep apnea [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

**Introduction:** Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disease in the general population and the presence can be partially explained by a genetic component. However, there is a strong interaction between OSA with confounding factors, including obesity. The main objective of this study is to determine the heritability of OSA in a Brazilian rural population. **Methods:** We studied families from the Baependi Heart Study. Participants were assessed for anthropometric measurements, waist, hip and neck circumferences. We used the Berlin questionnaire to determine the risk of having OSA, Epworth sleepiness scale to evaluate the presence of excessive daytime sleepiness and the questionnaire of Pittsburgh to verify the quality of sleep. Overnight Polygraph night was conducted to determine the presence and severity of OSA through the apnea-hypopnea index. Blood pressure was measured (BP) by ambulatory blood pressure (ABP) and pulse wave velocity (PWV) to assess arterial stiffness. **Results:** The sample consisted of 587 participants (188 men and 399 women), median and interquartile range of age = 44 (29-55) years and BMI = 25.0 (22.1 to 28.6) kg / m<sup>2</sup>. Symptoms suggestive of OSA derived from Epworth, Berlin and Pittsburgh questionnaires were not associated with the presence of OSA; OSA was diagnosed in 18.6% events/hour of the population, the heritability was estimated at 26%, independent of obesity and other confounding factors. BP was higher, the absence of nocturnal BP was more common and the highest VOP in participants with OSA than without OSA. Using multivariate logistic regression only age and BP were associated significantly with PWV. **Conclusions:** OSA heritability is moderate (26%) in rural populations. The cardiovascular alterations in OSA are closely associated with confounding factors in family studies.

**Descriptors:** Heritability; Family studies; Obstructive Sleep Apnea; Blood pressure monitoring; Pulse wave analysis; Rural population.



# **1 INTRODUÇÃO**

---

## 1 INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença extremamente comum em populações urbanas<sup>1,2</sup>. A AOS é causada por um estreitamento da faringe, que se colapsa durante o sono quando existe um relaxamento fisiológico da musculatura da via aérea superior (VAS). Os fatores de risco incluem alterações craniofaciais e obesidade. A AOS tem um componente genético, mas se confunde com outros fatores como obesidade. A AOS, uma vez presente, pode se associar a múltiplas consequências, incluindo má qualidade de sono e sonolência excessiva diurna<sup>3</sup>. A AOS pode também contribuir para o desenvolvimento ou piora de doença cardiovascular<sup>1</sup>. Portanto, várias questões ainda não estão completamente respondidas e incluem o componente genético em populações rurais, a associação da AOS com sintomas clínicos e a associação da AOS com doenças cardiovasculares.

Corações de Baependi (Baependi I) é um estudo epidemiológico de base familiar que visa avaliar a herdabilidade de fatores associados à síndrome metabólica. O estudo inicial de Baependi foi um estudo transversal e avaliou 1666 indivíduos provenientes de 81 famílias em que foi demonstrado que uma parcela significativa dos fatores de risco cardiovasculares são explicados por fatores genéticos. As estimativas de herdabilidade da pressão arterial sistólica e diastólica foram de 25,9% e 26,2% respectivamente. A herdabilidade da circunferência de cintura foi de 40,1% e o índice de massa corpórea (IMC) foi de 51%<sup>4</sup>.

O estudo Baependi II é uma segunda avaliação 4 anos depois da mesma população. O presente estudo é um sub projeto de Baependi II e avaliou o sono dessa população por meio de questionários e poligrafia do sono. Com o intuito de colocar o presente trabalho em contexto, será feita uma breve revisão dos temas de interesse a serem abordados no presente estudo.

## 1.1 Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

A AOS é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial (hipopneia) ou total (apneia) das vias aéreas superiores, associados à despertares e dessaturações da oxihemoglobina<sup>3</sup>. A síndrome da AOS é definida atualmente como AOS leve quando o (índice de apneia-hipopneia (IAH) é de 5 a 15 eventos por hora (e/h) mais sintomas ou AOS moderada a grave (IAH  $\geq$  15 e/h) independente de sintomas<sup>5</sup>. Essa nova definição é confusa pois associa critérios de diferentes naturezas para definir a síndrome (exame alterado e/ou sintomas).

Os diferentes critérios para definição da doença como também diferentes metodologias para diagnosticar AOS contribuem para prevalências de AOS e SAOS variáveis. Independentemente da variabilidade de critérios, os estudos epidemiológicos mostram que a AOS é uma doença muito prevalente e vem aumentando significativamente devido à epidemia de obesidade<sup>6</sup>. Um estudo recente na população adulta no estado de Wisconsin (EUA) sugere uma prevalência de AOS de 10% entre os homens 30-49 anos de idade e 17% entre os de 50-70 anos de idade, 3 % entre as mulheres de 30-49 anos de idade e 9% e entre as mulheres de 50-70 anos de idade<sup>2</sup>. Recentemente um estudo epidemiológico representativo da população adulta da cidade de São Paulo estimou uma prevalência de SAOS de 32,8%<sup>7</sup>.

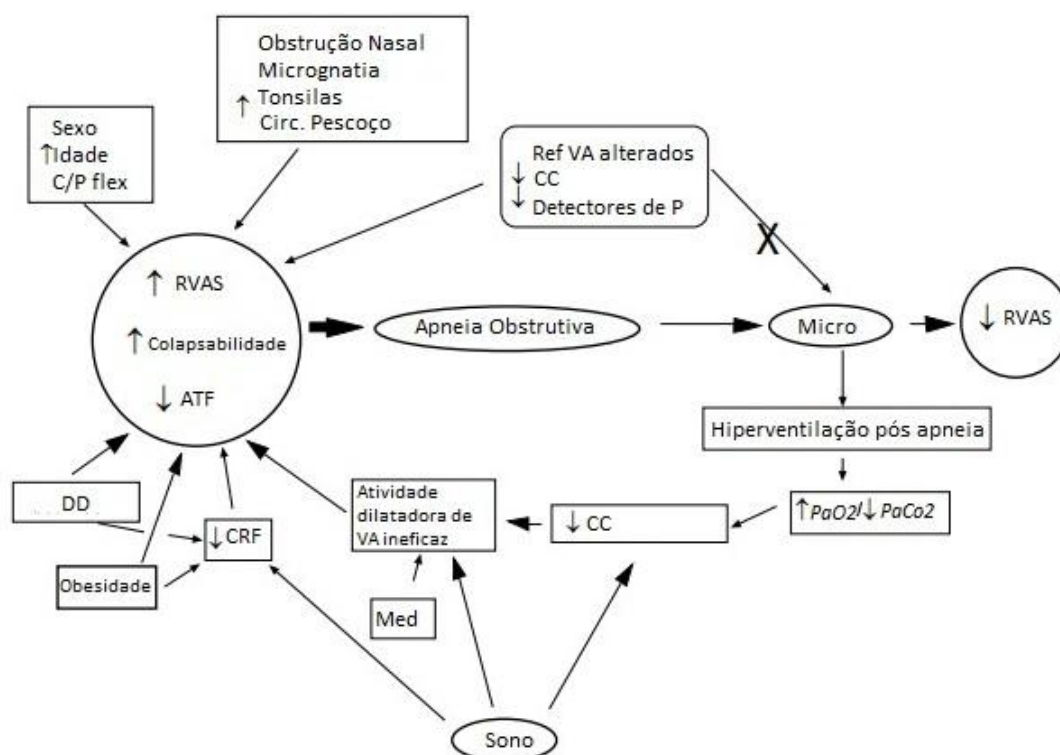
A AOS é mais frequente no sexo masculino, em indivíduos obesos e pode ocorrer em qualquer faixa etária<sup>8</sup>. As consequências da AOS podem ser múltiplas e incluem: sonolência excessiva diurna, fadiga, irritabilidade, déficit neurocognitivo, alteração do humor e perda da qualidade de vida<sup>8,9</sup> além de uma gama de alterações metabólicas e cardiovasculares que serão descritas a seguir. Apesar dos pacientes referidos ao laboratório do sono terem sintomas clássicos como ronco alto e frequente associado à sonolência excessiva diurna, os estudos populacionais não tem encontrado uma associação muito nítida entre exame alterado e sintomas.

O diagnóstico da AOS é feito por meio da polissonografia (PSG) que é o método considerado padrão-ouro. O exame consiste no registro durante uma noite inteira em laboratório de sono do eletroencefalograma (EEG), do

eletrooculograma (EOG), da eletromiografia (EMG) do mento e membros, das medidas do fluxo oronasal através de cânula nasal, do movimento tóraco-abdominal através de cintas, do eletrocardiograma (ECG) e da oximetria de pulso<sup>9,10</sup>. A PSG faz o registro de variáveis fisiológicas respiratórias e cerebrais para identificar condições patológicas durante o sono, o principal parâmetro da polissonografia é o índice de apneia-hipopnéia (IAH). A AOS pode ser classificada em leve ( $\geq 5$  a  $<15$  eventos por hora), moderada ( $\geq 15$  a  $<30$  eventos por hora) e grave ( $\geq 30$  eventos por hora de sono) e é calculada pelo número de eventos de apneias + hipopneias dividido pelo tempo total de sono. A polissonografia quando realizada em ambiente monitorado por técnico é considerada tipo I e quando realizada em ambiente não monitorado (tipicamente na residência) é considerada tipo II. Os monitores portáteis simplificados que monitoram somente as variáveis respiratórias são considerados monitores tipo III. Sistemas simplificados com um ou dois canais (tipicamente com um monitor de oximetria noturna) são considerados monitores tipo IV<sup>9</sup>.

A poligrafia realizada por monitor portátil (monitorização contínua noturna de variáveis cardiorrespiratórias), é um sistema simplificado que possibilita o diagnóstico mais rápido dos distúrbios respiratórios relacionados ao sono com redução de custo associado<sup>11,12</sup>, visto que o exame de PSG é de alta complexidade, portanto necessita de centros especializados e é pouco acessível no sistema único de saúde brasileiro. Mesmo em países desenvolvidos, o grande desafio é que a AOS é extremamente comum na população geral e não existem laboratórios do sono suficientes para diagnosticar toda a população. Na poligrafia são utilizados os mesmos critérios para diagnóstico da PSG, sendo que o tempo total de sono é substituído pelo tempo total de registro. A poligrafia tipo III é recomendada pela Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) quando existe alta probabilidade de ter AOS<sup>13</sup> e foi validada no Brasil para esses pacientes<sup>14</sup>. Recentemente também foi validado para pacientes com doença arterial coronariana<sup>15</sup>. Vários estudos epidemiológicos utilizaram questionários e sistemas simplificados para estimar a prevalência de AOS em diversas populações<sup>16-18</sup>.

A AOS é de origem multifatorial, sendo que os principais mecanismos envolvidos são: anatomia desfavorável incluindo fatores craniofaciais e obesidade, controle ventilatório inadequado levando a instabilidade do centro respiratório, atividade da musculatura da via aérea superior (VAS) ineficiente durante o sono, redução da capacidade residual funcional e redistribuição de líquidos extracelular durante o sono<sup>19</sup>. A maior parte desses componentes tem um fator genético<sup>20-22</sup>.



Fonte: Adaptado de: Deegan (1995)<sup>23</sup>

**Figura 1** - Figura ilustrando a fisiopatologia da AOS; C/P: flexão de cabeça e pescoço; RVAS: resistência de vias aéreas superiores; ATF: área transversa da faringe; CRF: capacidade residual funcional; P: pressão, CC: controle central; DD: decúbito dorsal; Micro: microdespertares; PaO2: pressão parcial de oxigênio; PaCO2: pressão parcial de gás carbônico.

### 1.1.1 Herdabilidade da AOS

A herdabilidade é definida como a proporção da variabilidade fenotípica total atribuída ao efeito genético. Esta proporção herdável é alterada pelo efeito do ambiente<sup>24</sup>.

Estudos apontam que influência genética na AOS está relacionada ao controle ventilatório, aos genes ligados à síndrome metabólica<sup>25</sup> e à estrutura craniofacial<sup>26</sup>. O primeiro relato de associação familiar da AOS ocorreu em 1978 em que foi descrito uma família em que o pai e dois filhos tinham hipersonolência diurna e tiveram o diagnóstico de SAOS<sup>27</sup>. À partir disso houveram outros relatos familiares com poucos indivíduos tentando demonstrar agregação familiar da AOS<sup>28</sup>.

É importante ressaltar que os estudos familiares relacionados à AOS utilizaram diversas variáveis da doença e diferentes critérios de classificação diagnóstica. Existem estudos que avaliaram o IAH, outros questionários de sono, VAS, anatomia craniofacial, aspectos relacionados à obesidade, assim como alguns utilizaram o conceito de AOS e outros de SAOS e o tipo de exame também foi diferente, alguns com polissonografia laboratorial e outros a poligrafia. A principal diferença entre os estudos foi a metodologia para determinar o grau de relação familiar existente na doença e serão descritos em 2 grupos: os que utilizaram métodos estatísticos (regressão linear, *odds ratio*, etc) serão chamados de estudo de agregação familiar e o segundo grupo são os estudos de herdabilidade. A agregação familiar é a razão entre o risco de doença nos familiares de um probando (1º indivíduo afetado pela doença) e o risco da doença na população geral<sup>29</sup>. Segue tabela 1 com os principais estudos familiares e suas diferentes abordagens para AOS.

**Tabela 1 - Estudos familiares de AOS**

|                                   | <b>N</b>   | <b>Tipo</b>        | <b>Fenótipo</b>                | <b>Resultado</b>                            |
|-----------------------------------|--|--------------------|--------------------------------|---|
| Partinen, 1983 <sup>30</sup>      | 6783 pares de gêmeos   | Herdabilidade      | Duração do sono                | 44% em MZ<br>22% em DZ;                     |
| Bayadi, 1990 <sup>28</sup>        | 9 indivíduos<br>1 família                                      | Agregação familiar | IAH, CV e anat. craniofacial   | Todos com IAH >10 e/h                       |
| Douglas, 1993 <sup>21</sup>       | 17 probandos<br>40 familiares                                  | Agregação familiar | IAH                            | 30% com OSA                                 |
| Redline, 1995 <sup>31</sup>       | 561<br>47 com AOS e<br>44 controles                            | Agregação familiar | IAH                            | 21%   |
| Guilleminault, 1995 <sup>26</sup> | 157 probandos<br>166 familiares<br>6 controles                 | Agregação familiar | IAH                            | OR: 45.6                                    |
| Redline, 1997 <sup>20</sup>       | 31 Indivíduos<br>13 famílias<br>9 controles                    | Agregação familiar | Controle ventilatório          | Anormalidade familiar em indivíduos com AOS |
| Redline, 2000 <sup>22</sup>       | Artigo de revisão  | Todos              | Todos                          | Agregação familiar e IAH: 21% a 84%         |
| Carmelli, 2004 <sup>32</sup>      | 122 pares de gêmeos idosos<br>55 probandos<br>55 irmãos c/ AOS | Herdabilidade      | IAH                            | 36% em DZ<br>44% em MZ                      |
| Schwab, 2006 <sup>33</sup>        | 55 irmãos s/ AOS<br>55 controles                               | Herdabilidade      | VAS                            | 36,8% faringe<br>37,5 % tecidos moles       |
| Patel, 2008 <sup>34</sup>         | 713 indivíduos<br>139 famílias                                 | Herdabilidade      | IAH<br>Medidas antropométricas | IAH: 33 e 37%<br>MA: 57 e 61%               |
| Ibrahim, 2010 <sup>35</sup>       | 622 indivíduos<br>137 famílias                                 | Herdabilidade      | Acoplamento cardiopulmonar     | 32%   |

MZ: monozigóticos; DZ: dizigóticos; IAH e/v: índice de apneia-hipopneia eventos por hora; CV: controle ventilatório; Anat: anatomia; AOS: apneia obstrutiva do sono; OR: *Odds ratio*; VAS: vias aéreas superiores; MA: medidas antropométricas.

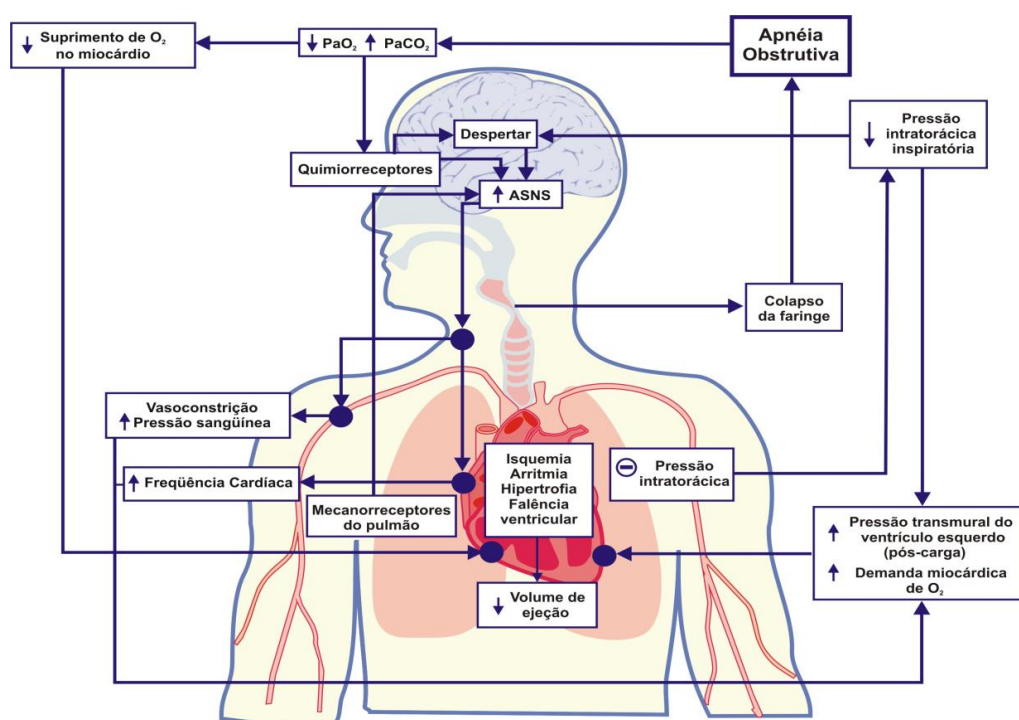
### 1.1.2 AOS e consequências cardiovasculares

As consequências cardiovasculares relacionadas à AOS já foram descritas em vários estudos<sup>36-39</sup>. A prevalência de AOS e hipertensão varia de 30-70% e a coexistência desses fatores aumenta com o envelhecimento, obesidade e maior gravidade da AOS<sup>40</sup>. A AOS pode ter múltiplas consequências cardiovasculares e metabólicas<sup>41</sup>, incluindo hipertensão<sup>42</sup>,

inflamação, disfunção endotelial<sup>43</sup> e aceleração do processo de formação de placas de aterosclerose<sup>44</sup>. AOS é um preditor independente de mortalidade<sup>45</sup>.

Existem evidências crescentes de que a AOS não está somente associada, mas também contribui para a progressão da doença cardiovascular<sup>36,38,39</sup>. A hipoxemia intermitente resulta no incremento da atividade simpática e inflamatória, disfunção epitelial e agrava a disfunção metabólica com o aumento da resistência à insulina, doença hepática gordurosa não alcoólica, glicose e triglicérides<sup>6</sup>, além do aumento na concentração plasmática de proteína C-reativa, de fibrinogênio, de citocinas e de leptina<sup>46</sup>.

A seguir a figura 2 mostra os principais mecanismos propostos para explicar a associação de AOS e doença cardiovascular.



Fonte: Adaptado de: Bradley & Floras (2003)<sup>47</sup>

**Figura 2** - Representação esquemática dos efeitos da AOS na fisiopatologia do sistema cardiovascular.



## **2 RACIONAL DO ESTUDO**

---

## 2 RACIONAL DO ESTUDO

A AOS é uma doença prevalente na população geral, de origem multifatorial e associada a doenças cardiovasculares. No entanto, a importância dos fatores genéticos que podem contribuir para a AOS e a associação com doenças cardiovasculares foram estudadas somente em populações urbanas. Sendo assim, é necessária melhor investigação sobre a herdabilidade da AOS em núcleos familiares em uma população rural brasileira.

## **3 OBJETIVOS**

---

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo primário:**

- Determinar a herdabilidade da AOS em uma população rural brasileira.

#### **3.2 Objetivos secundários:**

- Correlacionar a AOS com sintomas;
- Correlacionar a AOS com alterações cardiovasculares e metabólicas.

## **4 METODOLOGIA**

---

## 4 METODOLOGIA

Trata-se de um subprojeto do Corações de Baependi II. É um estudo epidemiológico, observacional, de delineamento transversal e base familiar. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP.

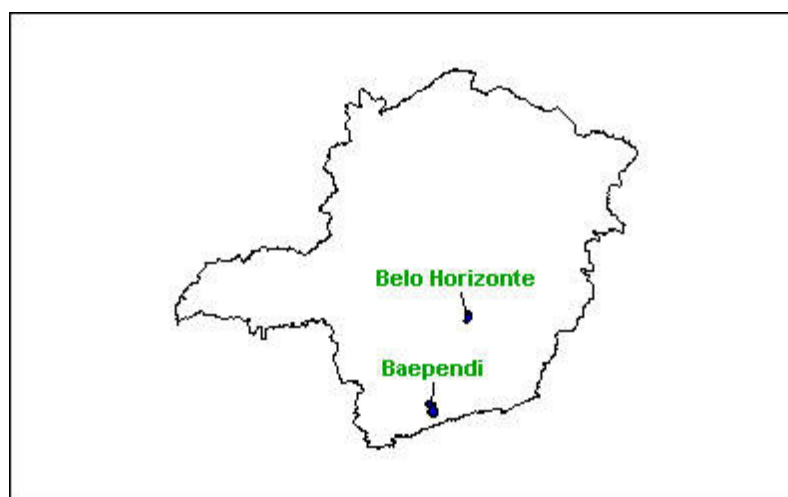
### 4.1 Corações de Baependi

Corações de Baependi<sup>4</sup> é um estudo genético, epidemiológico e longitudinal, que estuda os fatores de risco para doenças cardiovasculares. Ele teve início entre dezembro de 2005 e janeiro de 2006, quando 1.857 indivíduos, distribuídos em 95 famílias residentes na município de Baependi foram selecionados para participar do estudo. Grupos familiares foram identificados, em várias etapas, a partir da comunidade geral. Onze distritos censitários (de um total de doze) foram selecionados para o estudo e os endereços residenciais dentro de cada distrito foram selecionados aleatoriamente (primeiro sorteio de uma rua e, em seguida, um agregado familiar). Apenas indivíduos a partir de 18 anos de idade, que vivem na domicílio sorteado, eram elegíveis para participar do estudo.

Quando um grupo familiar foi matriculado, todos os seus parentes de primeiro grau (pais, irmãos e filhos), de segundo grau (meios irmãos, avós / netos, tios / tias, sobrinhos / sobrinhas, primos) e de terceiro grau (primos de segundo grau, tios-avós, e sobrinhos de segundo grau) e os parentes do cônjuge foram convidados a participar. Após o primeiro contato com o núcleo familiar, os parentes de primeiro grau foram convidados por telefone a participar; todos os parentes que vivem na cidade de Baependi (área urbana e rural) e cidades vizinhas foram incluídos no estudo.

## 4.2 Área de estudo e distribuição da população

O estudo foi realizado na cidade de Baependi, Minas Gerais, localizada em região de Área de Proteção Ambiental da Mantiqueira.



**Figura 3** - Localização do município de Baependi.

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística possui área de 750 Km<sup>2</sup>, uma população estimada em 19.117 habitantes, sendo 9.050 habitantes do sexo masculino e 9.022 do feminino. Aproximadamente 68,4% da população reside na área urbana do município e 31,6% na área rural. A população idosa, considerando indivíduos acima de 60 anos, é de aproximadamente 1.490 habitantes. O número de domicílios no município se distribui da seguinte forma: Zona rural: 1.448; Periferia: 1.768; Área urbana: 2.877. De acordo com a etnia, na população do sudeste do Brasil (dados do Censo de 1991) a prevalência é de população branca (63%), seguida por parda (30%) e negra (6%). Nesta amostra de Baependi, têm-se padrão de distribuição semelhante: 75% de brancos, 18% de mulatos e 5% de negros.

## 4.3 Seleção, recrutamento e convocação dos pacientes

Foram selecionados os mesmos indivíduos pertencentes aos grupos familiares que participaram da primeira fase do projeto Corações de Baependi

com adição de indivíduos pertencentes aos núcleos familiares, mas que na fase anterior ainda não haviam completado 18 anos e foram incluídas outras 21 famílias.

Para recrutar os participantes, a pesquisa foi divulgada em de igrejas, na televisão local, jornal, rádio e por telefone. Para o exame físico e aplicação dos questionários, uma clínica foi estabelecida em um setor de fácil acesso de Baependi. Os participantes que compareceram ao posto de atendimento foram esclarecidos a cerca dos objetivos do projeto. Mediante aceitação em participar da pesquisa, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

#### **4.4 Avaliação clínica**

Foram realizados o exame físico (pressão arterial sistólica e diastólica, peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço) e aplicado os questionários. Os questionários foram aplicados para obter informações sobre possíveis patologias que acometeram o próprio indivíduo e seus familiares (pai, mãe, irmãos, tios, avós, sobrinhos e netos), investigação de hábitos de vida e três questionários de sono que especificaremos a seguir.

##### **4.4.1 Medida da pressão arterial**

A pressão arterial (PA), tanto a sistólica quanto a diastólica, foi mensurada pelo método oscilométrico, com um manômetro digital marca OMRON, modelo HEM-741CINT, aprovado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. O manguito foi colocado no braço esquerdo, após repouso de cinco minutos. Foram realizadas três mensurações de PA, com intervalos de 3 minutos. Os procedimentos necessários para capacitação do pessoal responsável pela mensuração da pressão arterial foram padronizados e descritos em manual. Foi considerado hipertenso pacientes com PAS  $\geq 140$  e/ou PAD  $\geq 90$  mmHg ou em uso de medicamentos anti-hipertensivos<sup>48</sup>.



#### 4.4.2 Medidas antropométricas

A avaliação antropométrica foi baseada nas medidas de peso e altura, cálculo do IMC e circunferência abdominal, de quadril e pescoço. Os critérios adotados para a aferição e avaliação dos índices antropométricos estão descritos abaixo:

- **Peso**

O peso foi aferido em balança de plataforma da marca Filizola, com uma carga máxima de 180 Kg e precisão de 100 g, sendo aferida previamente a cada medição. Os indivíduos foram pesados em pé, descalços e com roupas leves.

- **Estatura**

A estatura foi determinada por meio de um estadiometro de campo Tanita com escala em cm e a precisão de 1 mm. Os pacientes foram colocados de costas para o marcador, com os pés unidos, em posição ereta, olhando para frente, sendo que a leitura foi feita no milímetro mais próximo.

- **Índice de massa corporal**

O índice de massa corporal (IMC) corresponde à relação entre o peso corporal e o quadrado da estatura. Para calcular o IMC o peso corporal é medido em quilogramas (Kg) e a estatura é convertida em metros [IMC = Peso (Kg) / Estatura (m)<sup>2</sup>]. Os indivíduos adultos foram analisados segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde, que considera:

Normal: IMC 18,5 a 24,9

Sobrepeso: IMC 25,0 a 29,9

Obesidade Grau I: IMC 30,0 a 34,9

Obesidade Grau II: IMC 35,0 a 39,9

Obesidade Grau III: IMC > 40

- **Circunferência abdominal**

A circunferência abdominal foi mensurada no ponto médio entre o arco costal inferior e a crista ilíaca ipsolateral. Classificou-se, de acordo com o sexo, como obesidade abdominal quando circunferência superior a 102 cm em homens e 88 cm em mulheres<sup>49</sup>.

- **Circunferência de Quadril**

Toma-se a medida do quadril, no seu maior diâmetro, com a fita métrica, passando sobre os trocânteres maiores<sup>49</sup>.

- **Circunferência de Pescoço**

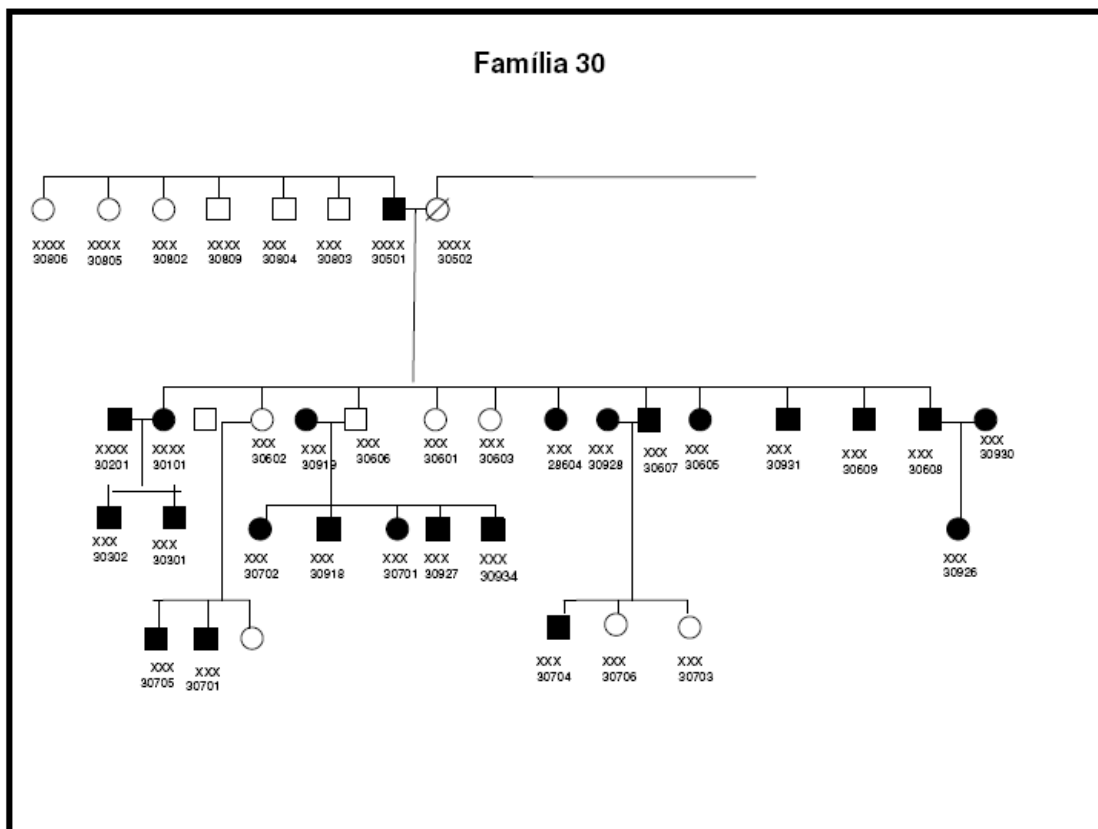
Os valores de circunferência cervical foram adquiridos pela medida realizada em nível do bordo superior da membrana cricótireoidea, sendo considerados aumentados quando  $\geq 43$  cm em homens e  $\geq 41$ cm em mulheres<sup>49</sup>.

#### **4.5 Variáveis laboratoriais**

Os participantes foram instruídos a comparecer ao Laboratório da cidade para coleta das amostras de sangue para provas bioquímicas. Foram realizadas dosagens de colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, glicemia, estimando-se o valor de LDL-colesterol pela fórmula de Friedwald.

#### **4.6 Herodogramas**

Os heredogramas de todas as famílias foram construídos com base nas informações coletadas, foram atualizados diariamente para permitir a expansão das famílias durante as novas convocações.



**Figura 4** - Exemplo de heredograma de uma família selecionada (Família 30). Figuras preenchidas em negro: indivíduos recrutados; figuras sem preenchimento: indivíduos a serem convocados (selecionado, mas que ainda não realizaram o exame); quadrado: sexo masculino; círculo: sexo feminino; figura interceptada por linha: indivíduo falecido.

## 4.7 Questionários

### 4.7.1 Escala de sonolência de Epworth (ESE)

A ESE foi utilizada para avaliar subjetivamente a sonolência diurna excessiva. Os participantes foram interrogados em relação à possibilidade de cochilar em 8 situações diferentes. Uma pontuação de 0 indica nenhuma chance de cochilar; 1 indica pequena chance; 2 = moderada chance e 3 = grande chance de cochilar. O escore total varia de 0 à 24 e, se o mesmo estiver acima de 9, traduz uma sonolência excessiva patológica<sup>50</sup>. Este questionário foi traduzido e validado para a Língua Portuguesa<sup>51</sup> (Anexo B).

### 4.7.2 Questionário Clínico de Berlim

Classifica os participantes em alto e baixo risco para AOS baseado em respostas em três categorias de sintomas. Categoria 1 é definida como positiva se a pessoa apresenta sintomas persistentes (> 3 a 4 vezes / semana) em duas ou mais perguntas sobre o ronco. Categoria 2 é definida como positivo pela presença persistente (> 3 a 4 vezes / semana) de cansaço na hora de acordar. Categoria 3 é definida como positiva se há presença de hipertensão ou índice de massa corporal  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Para ser considerado de alto risco para AOS o indivíduo deve apresentar duas ou mais categorias positivas<sup>52</sup> (Anexo C)

### 4.7.3 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

Avalia a qualidade do sono relacionada aos últimos trinta dias de acordo com sete componentes: a) qualidade subjetiva do sono; b) latência do sono; c) duração do sono; d) eficiência habitual do sono; e) distúrbios do sono; f) uso de medicamentos para dormir e g) disfunção diária (de que forma este distúrbio do sono interfere nas atividades de vida diárias). A soma final destes componentes pode ser interpretada da seguinte forma: um escore de 0 – 4: boa qualidade de sono; de 5 – 10: má qualidade do sono e acima de 10: presença de distúrbio do sono<sup>53</sup>. Este questionário foi previamente validado para uso no Brasil<sup>54</sup> (Anexo D).

## 4.8 Exames

### 4.8.1 Poligrafia

O exame do sono foi realizado utilizando monitor portátil tipo III de marca Stardust II (Philips – Respironics ®). Ele é composto por: oximetria de pulso, cinta piezo elétrica torácica para detecção de esforço respiratório, fluxo aéreo

através de cânula nasal de pressão que possibilita também a detecção de ronco, sensor de posição, captura de parâmetros de frequência cardíaca provindos da oximetria de pulso e utiliza bateria 9 volts. O exame foi realizado na residência do participante, instalado e retirado por um técnico.

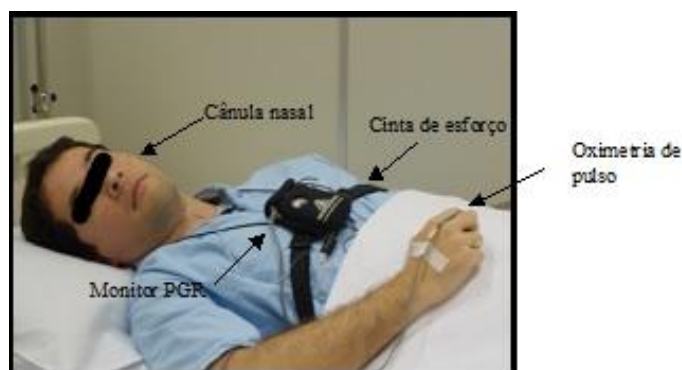
A gravidade da AOS foi classificada pelo do índice de apneia-hipopneia, sendo leve (IAH entre 5 e 14,9 eventos/hora), moderada (entre 15 e 29,9 eventos/hora) e grave (IAH maior ou igual a 30 eventos/hora). O tempo total de registro foi utilizado como denominador para calcular o IAH<sup>10</sup>. Para critérios diagnósticos utilizou-se a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono de 2005 (ICSD 2) publicada pela Academia Americana de Medicina do sono (AASM) que sugere para o diagnóstico de AOS um IAH  $\geq 15$  eventos/hora, não sendo necessário a presença de sintomas clínicos<sup>55</sup>.

#### 4.8.1.1 Parâmetros respiratórios

- Apneias centrais: definidas pela ausência de fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos ou redução  $\geq 90\%$  da linha de base, associadas à ausência de esforço abdominal e torácico;
- Apneias obstrutivas: definidas pela ausência de fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos ou redução  $\geq 90\%$  da linha de base, na presença de esforço toracoabdominal;
- Apneias mistas: definidas pela ausência de fluxo aéreo, ou redução  $\geq 90\%$  da linha de base, inicialmente, sem esforço toracoabdominal e com presença do mesmo ao final do evento;
- Hipopneias: definidas por uma diminuição de 30% do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos com queda da saturação da oxihemoglobina em 4% ou a diminuição de 50% do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos, acompanhadas de um despertar e/ou queda da saturação de pelo menos 3% do basal<sup>9,55</sup>.

Os exames foram analisados por dois examinadores distintos, os critérios diagnósticos para análise dos exames foram seguidos rigidamente, por ambos.

Os eventos relacionados à alteração respiratória foram realizados automaticamente e com criteriosa revisão manual de acordo com os critérios padronizados pela AASM<sup>9,55</sup>. Os examinadores não tinham acesso a quaisquer dados clínicos dos pacientes.



Fonte: Laboratório do Sono do Instituto do Coração

**Figura 5** - Paciente em uso da poligrafia (Stardust II<sup>®</sup>) durante o sono

#### 4.8.2 Velocidade de onda de pulso (VOP)

A determinação da Velocidade de onda de pulso (VOP) foi realizada pelo Complior<sup>®</sup> (Colson, Garges les Gonesses, France). O Complior<sup>®</sup> determinou a VOP carótido-femoral por meio de posicionamento de dois sensores mecânicos acoplados a um programa de computador que calcula o tempo e detecta as ondas de pulso das artérias carótida e femoral ipsilateral. Conhecendo-se a distância entre os dois locais é possível calcular a VOP com base no tempo que a onda de pressão leva para percorrer de um ponto ao outro. O resultado final da VOP foi dado pela média de 10 (dez) medidas válidas. Consideramos a VOP alterada quando o resultado foi menos do que 10<sup>56</sup>.

#### 4.8.3 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)

Foi realizado o monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) por meio de um aparelho portátil (Spacelabs – modelo 90207) colocado no braço do paciente. O aparelho armazena todos os dados de pressão arterial

medidos durante ciclo contínuos de 10 minutos durante a vigília e 15 minutos durante o sono, gerando um total de 128 medidas em 24 horas. Além das medidas de pressão arterial, os participantes preencheram um relatório constando algumas informações relacionadas a atividades diárias (horário que acordou, dormiu, almoçou, etc.).

## 4.9 Análise estatística

### 4.9.1 Processamento de dados

Dados do questionário familiar, como: anamnese, mensurações de exames físicos e resultados de exames foram inicialmente digitados e conferidos usando os recursos do aplicativo IMPS 4.1 (*Integrated Microcomputer Processing System*). O banco de dados construído foi então implementado no programa SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) e a análise estatística descritiva foi realizada usando os recursos do mesmo programa.

#### 4.9.1.1 Variáveis demográficas, antropométricas e clínicas da população estudada divididas por sexo, pelo valor de IAH e pela presença ou não de AOS

O comportamento das variáveis foi observado graficamente por meio de Box-plots e histogramas e a análise descritiva foi utilizada para caracterizar a população do estudo. Variáveis contínuas não paramétricas foram avaliadas pelos testes Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, tendo resultados expressos em mediana e intervalo interquartil (25%-75%). A análise das frequências foi realizada pelo teste qui-quadrado e estão expressas em porcentagem.

Para os testes de hipóteses estatísticas realizados, níveis descritivos ( $p$ ) foram calculados para as estatísticas envolvidas e adotou-se um nível de significância igual a 5% como critério de rejeição.

#### 4.9.1.2 Cálculo da herdabilidade

A herdabilidade ( $h^2$ ) é uma medida dos efeitos genéticos que atuam sobre determinado traço. Em sentido amplo, ela representa a proporção da variância fenotípica ( $\sigma^2_p$ ) atribuída aos efeitos genéticos ( $\sigma^2_g$ ), nos quais estão incluídos efeitos de dominância e epistasia:

$$h^2 = \sigma^2_g / \sigma^2_p$$

Na grande maioria dos estudos de família, a  $h^2$  captura somente a proporção da variação genética devida aos valores genéticos aditivos ( $\sigma^2_a$ ), sendo, então, denominada herdabilidade em sentido estrito:

$$h^2 = \sigma^2_a / \sigma^2_p$$

A variância fenotípica total dos traços foi estimada a partir da distribuição dos valores dos fenótipos na amostra e, particionada em componentes genético e ambiental utilizando a covariância observada entre membros de mesma família, através de  $\Omega = 2\Phi\sigma^2_a + I\sigma^2_e$ , onde  $\Omega$  é uma matriz  $n \times n$  dos  $n$  indivíduos do banco de dados;  $2\Phi$  é a matriz do coeficiente de parentesco; e  $I$  é uma matriz identidade que representa a matriz estruturante para a variância atribuída ao fator ambiental residual ( $\sigma^2_e$ ). As covariáveis não foram consideradas como um componente de variância, mas como um modificador da média do traço; médias do traço covariável-específica foram utilizadas na estimação da covariância entre indivíduos relacionados. Assumiu-se uma distribuição normal multivariada para a verossimilhança do IAH dos membros de uma família. As estimativas da média e dos componentes de variância foram obtidas a partir de métodos de máxima verossimilhança<sup>57,58</sup>.

Os componentes de variância foram estimados utilizando dois modelos: (1) modelo sem ajuste por covariáveis; e (2) modelo ajustado por idade, sexo, IMC, índice de apneia (IA) e índice de dessaturação de oxihemoglobina (IDO). Foram desconsideradas do modelo final as covariáveis com valor de  $p$  acima de 0,10.

Uma transformação logarítmica (base neperiana) foi utilizada na variável IAH para atender os pressupostos de normalidade que foi confirmada pelo



teste de Kolmogorov-Smirnov com  $p = 0,211$ . Após transformação logarítmica a distribuição não apresenta importante fuga da normalidade.

As estimativas de herdabilidade foram calculadas utilizando-se a metodologia de componentes de variância implementada no pacote Kinship2 do software R<sup>59</sup>.

## **5 RESULTADOS**

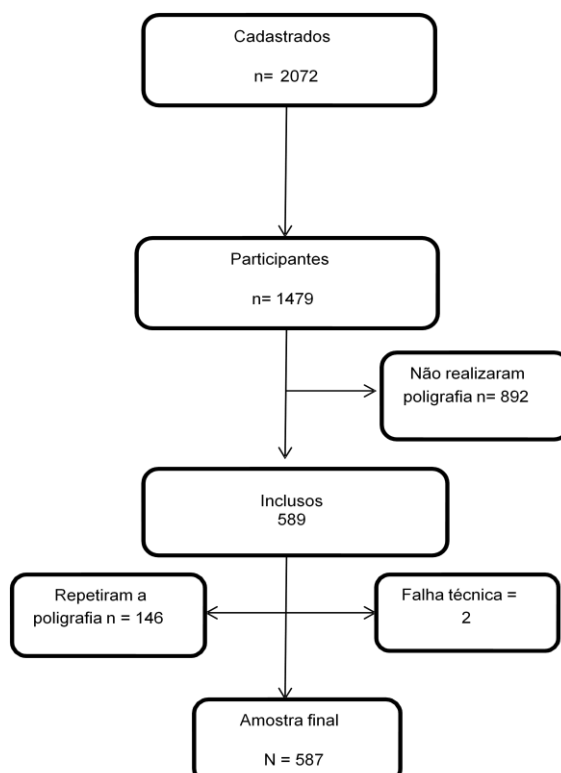
---

## 5 RESULTADOS

Os resultados obtidos neste estudo serão descritos a seguir, seguindo os seguintes tópicos: Características da população estudada, poligrafia, questionários, herdabilidade e AOS e associação com alterações cardiovasculares.

### 5.1 Características da população estudada

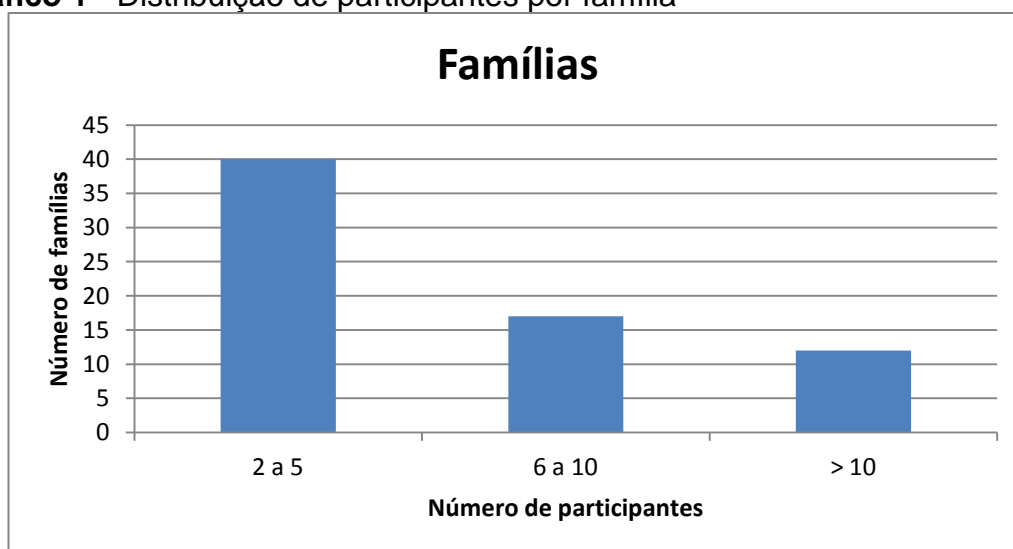
Foram cadastrados 2072 indivíduos no período de novembro de 2010 até dezembro de 2014. Desses, 1287 possuem dados antropométricos, 603 realizaram a poligrafia, porém apenas 587 possuem todos os dados completos. Das poligrafias realizadas, 146 (28%) participantes precisaram repetir o exame e 2 foram excluídos por falha técnica. Segue abaixo o fluxograma dos participantes.



**Figura 6** - Fluxograma dos participantes do estudo.

Foram incluídos 587 indivíduos que pertenciam a 91 famílias. A mediana e intervalo interquartil de participantes por família foi de 4 (2 – 8) indivíduos, com variação de 2 participantes por família até 52 participantes em uma família, sendo que as famílias que tiveram apenas 1 representante foram excluídas do cálculo. A distribuição de participantes por família esta sumarizada no gráfico abaixo.

**Gráfico 1 - Distribuição de participantes por família**



A Tabela 2 descreve as características demográficas, antropométricas e clínicas dos participantes recrutados. A amostra foi composta de 587 participantes (188 homens e 399 mulheres), idade = 44 (29 - 55) anos, IMC = 25,0 (22,1-28,6) kg / m<sup>2</sup> e 78,2% eram brancos.

**Tabela 2** - Dados demográficos, antropométricos e clínicos da população estuda dividida por sexo.

|                                     | <b>Total<br/>(n = 587)</b> | <b>Homens<br/>(n =188)</b> | <b>Mulheres<br/>(n = 399)</b> | <b>P</b>         |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|------------------|
| <b>Idade, anos</b>                  | 44 (29 – 55)               | 42 (28 – 57)               | 44 (30 – 54)                  | <b>0,914</b>     |
| <b>Branco,<br/>Negro/Outros (%)</b> | 78/5/22                    | 78/5/17                    | 79/5/36                       | <b>0,554</b>     |
| <b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>        | 25,0 (22,2 – 28,6)         | 23,9 (21,6 – 27,3)         | 25,4 (22,7 – 29,7)            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Cintura, cm</b>                  | 90 (83 – 98)               | 88 (82 – 96)               | 91 (83 – 99)                  | <b>0,042</b>     |
| <b>Quadril, cm</b>                  | 97 (92 – 103)              | 94,5 (91 – 99,7)           | 98 (93 – 105)                 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Pescoço, cm</b>                  | 35 (33 – 37)               | 37 (36 – 39)               | 33 (32 – 36)                  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>24-PAS, mmHg</b>                 | 122 (113 – 132)            | 124 (116 – 132)            | 120 (111 – 133)               | <b>0,001</b>     |
| <b>24-PAD, mmHg</b>                 | 75 (68 – 82)               | 73 (68 – 81)               | 75 (68 – 82)                  | <b>0,385</b>     |
| <b>Colesterol, mg/dL</b>            | 193 (166 – 221)            | 187 (158 – 211)            | 196 (171 – 224)               | <b>0,002</b>     |
| <b>HDL, mg/dL</b>                   | 46 (40 – 54)               | 42 (37 – 49)               | 48 (41 – 56)                  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>LDL, mg/dL</b>                   | 120 (97 – 143)             | 114 (96 – 137)             | 121 (98 – 145)                | <b>0,099</b>     |
| <b>Trig, mg/dL</b>                  | 112 (87 – 155)             | 104 (82 – 154)             | 114 (88 – 155)                | <b>0,346</b>     |
| <b>Glicemia mg/dL</b>               | 91 (84 – 98)               | 91 (83 – 97)               | 91 (84 – 98)                  | <b>0,652</b>     |

Os dados são apresentados como mediana (intervalo interquartil) ou porcentagem de indivíduos (%). \* Os valores *P* são para as comparações entre sexo. IMC: índice de massa corporal; Cintura: circunferência da cintura; Quadril: A circunferência do quadril; Pescoço: circunferência do pescoço; 24 PAS, mmHg: pressão arterial sistólica de 24 horas; 24 PAD, mmHg: pressão arterial diastólica de 24 horas

## 5.2 Poligrafia

As poligrafias dos 587 participantes resultaram em 112 (19%) indivíduos com AOS, 78 (13%) tiveram AOS moderada e 30 (5%) deles foram diagnosticados com AOS grave. Realizamos duas análises descritivas dessa população. A Tabela 3 apresenta a análise descritiva dividindo os indivíduos pelo IAH em quatro grupos: sem apneia, apneia leve, apneia moderada e apneia grave.

**Tabela 3** - Dados demográficos, antropométricos e clínicos divididos pelo valor de IAH.

|                              | IAH <5<br>(n=240)  | IAH 5 - 15<br>(n=231) | IAH 15 - 30<br>(n=78) | IAH ≥30<br>(n=30)  | <i>P</i>         |
|------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|------------------|
| <b>Idade, anos</b>           | 36 (25 – 45)       | 46 (29 – 56)          | 58 (49 – 65)          | 58 (50 – 67)       | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b> | 23,7 (20,9 – 26,3) | 25,3 (22,6 – 28,7)    | 27,7 (24,5 – 30,4)    | 30,8 (25,4 – 34,6) | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Homens, n (%)</b>         | 57 (23,7)          | 81 (35)               | 32 (41)               | 18 (60)            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Cintura, cm</b>           | 86 (79 – 93)       | 91 (84 – 98)          | 97 (90 – 105)         | 104 (95 – 114)     | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Quadril, cm</b>           | 95 (91 – 102)      | 97 (92 – 104)         | 98 (93 – 103)         | 101 (96 – 108)     | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Pescoço, cm</b>           | 33 (31 – 36)       | 35 (33 – 37)          | 37 (34 – 39)          | 40 (37 – 42)       | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>24-PAS, mmHg</b>          | 119 (112 – 128)    | 122 (111 – 135)       | 126 (116 – 135)       | 129 (118 – 140)    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>24-PAD, mmHg</b>          | 73 (67 – 80)       | 74 (67 – 82)          | 76 (69 – 82)          | 80 (75 – 84)       | <b>0,007</b>     |
| <b>Glicemia, mg/dL</b>       | 87 (82 – 94)       | 92 (84 – 99)          | 97 (90 – 103)         | 102 (93 – 107)     | <b>&lt;0,001</b> |

Os dados são apresentados como mediana (intervalo interquartil) ou percentagem de indivíduos (%). \* Os valores *P* são para as comparações entre IAH. IAH: índice de apneia-hipopneia por hora. IMC: índice de massa corporal; Cintura: circunferência da cintura; Quadril: A circunferência do quadril; Pescoço: circunferência do pescoço; 24 PAS, mmHg: pressão arterial sistólica de 24 horas; 24 PAD, mmHg: pressão arterial diastólica de 24 horas.

A análise descritiva da população dividida por IAH mostrou que os participantes com AOS grave eram mais velhos, tiveram maior percentual de homens, eram mais obesos, com circunferências de cintura, quadril e pescoço maiores, glicemia mais elevada e maior pressão arterial sistólica e diastólica comparados aos participantes dos demais grupos. A Tabela 4 mostra os participantes divididos em dois grupos, com ou sem AOS. Os participantes com AOS eram mais velhos, mais obesos, tinha maior percentual de homens e maiores circunferências da cintura, quadril e pescoço, maior glicemia e maior pressão arterial sistólica do que os participantes sem OSA.

**Tabela 4** - Dados demográficos, antropométricos e clínicos dos grupos divididos por presença ou não de AOS.

|                              | <b>Total<br/>(n=587)</b> | <b>Sem AOS<br/>(n=475)</b> | <b>Com AOS<br/>(n=112)</b> | <b>P</b>         |
|------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------|
| <b>Idade, anos</b>           | 44 (29 – 55)             | 39 (27 – 51)               | 58 (50 – 66)               | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b> | 25,0 (22,2 – 28,6)       | 24,4 (21,8 – 27,8)         | 28,0 (24,8 – 31,9)         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Homens, n (%)</b>         | 188 (32)                 | 138 (29)                   | 50 (44)                    | <b>0,001</b>     |
| <b>Cintura, cm</b>           | 90 (83 – 98)             | 88 (81 – 96)               | 98 (91,5 – 106,5)          | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Quadril, cm</b>           | 97 (92 – 103)            | 96 (91 – 103)              | 99 (94 – 105)              | <b>0,028</b>     |
| <b>Pescoço, cm</b>           | 35 (33 – 37)             | 34 (32 – 37)               | 37 (35 – 40)               | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>24-PAS, mmHg</b>          | 122 (113 – 132)          | 120 (112 – 131)            | 127 (117 – 137)            | <b>0,008</b>     |
| <b>24-PAD, mmHg</b>          | 75 (68 – 82)             | 74 (67 – 81)               | 77 (72 – 82)               | <b>0,278</b>     |
| <b>Glicemia, mg/dL</b>       | 91 (84 – 98)             | 90 (83 – 96)               | 97 (90 – 105)              | <b>0,001</b>     |

Os dados são apresentados como mediana (intervalo interquartil) ou percentagem de indivíduos (%). \* Os valores *P* são para as comparações entre AOS. AOS: apneia obstrutiva do sono. IMC: índice de massa corporal; Cintura: circunferência da cintura; Quadril: A circunferência do quadril; Pescoço: circunferência do pescoço; 24 PAS, mmHg: pressão arterial sistólica de 24 horas; 24 PAD, mmHg: pressão arterial diastólica de 24 horas.

### 5.3 Questionários

Na Tabela 5 foram analisados os questionários do sono dividindo os participantes pelo IAH, em quatro grupos: sem apneia, apneia leve, moderada e grave. No questionário de Berlim os grupos com AOS moderada e grave tiveram o percentual de indivíduos com maior risco de ter AOS comparado aos outros grupos e essa diferença foi estatisticamente significativa. Na escala de sonolência Epworth os grupos sem AOS e com AOS leve eram mais sonolentos do que os que tem AOS moderada e grave e no Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh todos os grupos apresentaram má qualidade do sono de forma homogênea e a porcentagem de distúrbio do sono foi mais alta no grupo com AOS grave.

**Tabela 5** - Análise descritiva dos questionários de sono divididos pelo valor de IAH.

|                                    | IAH <5<br>(n=206) | IAH 5 – 15<br>(n=206) | IAH 15 – 30<br>(n=72) | IAH ≥30<br>(n=24) | <i>P</i>     |
|------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|--------------|
| Berlim                             |                   |                       |                       |                   |              |
| Alto risco, n (%)                  | 58 (28,1)         | 49 (23,7)             | 28 (38,8)             | 10 (41,6)         | <b>0,038</b> |
| Epworth                            |                   |                       |                       |                   |              |
| Sonolência excessiva diurna, n (%) | 82 (39,8)         | 62 (30)               | 21 (29,1)             | 4 (16,6)          | <b>0,046</b> |
| Pittsburgh                         |                   |                       |                       |                   |              |
| Boa qualidade, n (%)               | 22 (10,6)         | 39 (18,9)             | 9 (12,5)              | 1 (4,1)           |              |
| Má qualidade, n (%)                | 138 (66,9)        | 113 (54,8)            | 45 (62,5)             | 14 (58,3)         | <b>0,020</b> |
| Distúrbio do Sono, n (%)           | 45 (21,8)         | 52 (25,2)             | 18 (25)               | 10 (41,6)         |              |

Os dados são apresentados porcentagem de indivíduos (%). \* Os valores *P* são para as comparações entre IAH. IAH: Índice de apneia-hipopneia.

#### 5.4 Herdabilidade

O fenótipo escolhido para a análise da herdabilidade neste estudo foi o *logIAH*. O número total de indivíduos para este fenótipo é 587. A média de IAH para o grupo é  $9,82 \pm 10,43$  e/h e a variabilidade é 106,21%.

Dois modelos poligênicos, modelo 1 (sem os efeitos de covariáveis) e modelo 2 (com efeitos de covariáveis) foram executados para análise dos dados. As estimativas de herdabilidade foram intermediárias em ambas as análises, sendo 23% no modelo 1 e 26% para o modelo 2. Todas as covariáveis (idade, sexo, IMC, AI e IDO) apresentaram efeitos significativos sobre o traço AOS. A tabela 6 mostra o modelo 2 ajustado para covariáveis.

**Tabela 6** - Efeitos das covariáveis sobre o *logIAH* para análise da herdabilidade.

|              | Valor  | Desvio Padrão | <i>P</i>         |
|--------------|--------|---------------|------------------|
| <b>Sexo</b>  | -0,187 | 0,146         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Idade</b> | 0,010  | 0,001         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>IMC</b>   | 0,13   | 0,005         | <b>0,010</b>     |
| <b>IA</b>    | 0,13   | 0,005         | <b>0,017</b>     |
| <b>IDO</b>   | 0,51   | 0,003         | <b>&lt;0,001</b> |

Log: logarítimo; IMC: índice de apneia-hipopneia; IA: índice de apneia; IDO: índice de dessaturação de oxihemoglobina. Valores de \**P* para análise dos efeitos das covariáveis sobre IAH.



## 5.5 AOS e associação com alterações cardiovasculares.

### 5.5.1 Pressão arterial

Alguns valores de PA já foram apresentados anteriormente, mas fizemos uma análise mais completa dividindo em um grupo sem AOS e outro com AOS. O grupo com AOS tem a pressão arterial sistólica mais elevada, a atenuação do descenso noturno da pressão arterial sistólica e diastólica foi maior no grupo com AOS, mas 85,6% dos participantes com HAS não possuíam AOS.

**Tabela 7** - Análise da pressão arterial dividida pela presença ou não de AOS.

|                     | Sem AOS<br>N= 474 | Com AOS<br>N= 113 | P                |
|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| <b>24-PAS, mmHg</b> | 120 (112 – 131)   | 127 (117 – 137)   | <b>0,008</b>     |
| <b>24-PAD, mmHg</b> | 74 (67 – 81)      | 77 (72 – 82)      | <b>0,278</b>     |
| <b>Descenso PAS</b> | 56,8%             | 68,8%             | <b>0,021</b>     |
| <b>Descenso PAD</b> | 32,2%             | 50%               | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>HAS</b>          | 38,8%             | 27,7%             | <b>0,028</b>     |

Os dados são apresentados como mediana (intervalo interquartil) ou percentagem de indivíduos (%). \* Os valores *P* são para as comparações presença ou não de AOS. AOS: apneia obstrutiva do sono. HAS: hipertensão arterial sistêmica; 24 PAS, mmHg: pressão arterial sistólica de 24 horas; 24 PAD, mmHg: pressão arterial diastólica de 24 horas.

### 5.5.2 Velocidade de onda de pulso

Para análise de alteração da VOP ( $VOP < 10$ ) na população estudada fizemos uma regressão linear para avaliar os efeitos de seus preditores. Primeiramente fizemos uma análise univariada e encontramos resultados significantes de idade, IMC, AOS e PAS24h. Em seguida fizemos uma regressão multivariada com as mesmas variáveis e apenas a idade e a PAS24h continuaram significantes.

**Tabela 8** - Regressão logística com preditores para VOP.

|                  | Univariada         |          | Multivariada       |          |
|------------------|--------------------|----------|--------------------|----------|
|                  | OR (IC 95%)        | <i>P</i> | OR (IC 95%)        | <i>P</i> |
| <b>Idade</b>     | 1,16 (1,11 – 1,21) | <0,001   | 1,17 (1,11 – 1,24) | <0,001   |
| <b>IMC</b>       | 1,05 (0,99 – 1,12) | 0,085    | 1,04 (0,93 – 1,15) | 0,465    |
| <b>AOS</b>       | 1,04 (1,02 – 1,07) | <0,001   | 0,99 (0,96 – 1,03) | 0,893    |
| <b>PAS24h</b>    | 1,09 (1,06 – 1,13) | <0,001   | 1,07 (1,02 – 1,11) | 0,001    |
| <b>Constante</b> |                    |          | <0,001             | <0,001   |

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corpórea, AOS: apneia obstrutiva do sono; PAS24h: pressão arterial sistólica das 24 horas; VOP: velocidade de onda de pulso. \* Os valores *P* são para as análises da VOP como variável dependente.

## **6 DISCUSSÃO**

---

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a herdabilidade da AOS e a correlação da AOS com os aspectos clínicos e alterações cardiovasculares de uma população rural. Com o intuito de facilitar a discussão será feita por itens.

### 6.1 Características familiares, clínicas e demográficas

Avaliamos, então, 587 indivíduos que pertenciam a 91 famílias para a estimativa de herdabilidade da AOS pelo o IAH. Obtivemos uma boa relação indivíduo por família comparado à outros estudos. A mediana e intervalo interquartil de participantes por família foi de 4 (2 – 8) indivíduos, com variação de 2 participantes por família até 52 participantes em uma família, sendo que as famílias que tiveram apenas 1 representante foram excluídas do cálculo. O nosso estudo se destaca por amostrar vários indivíduos por família. Para colocar essa discussão em contexto, a tabela abaixo (Tabela 9) descreve a relação de indivíduos por família em estudos familiares prévios que utilizaram o IAH como variável de desfecho e também inclui o presente estudo.

**Tabela 9** - Relação indivíduos por família em estudos prévios familiares.

|                             | <b>N</b> | <b>N famílias</b> | <b>Indivíduo/família</b> |
|-----------------------------|----------|-------------------|--------------------------|
| Bayadi <sup>28</sup>        | 9        | 1                 | 9                        |
| Douglas <sup>21</sup>       | 57       | 17                | -                        |
| Redline <sup>31</sup>       | 561      | 46                | 2                        |
| Guilleminault <sup>26</sup> | 323      | 157               | -                        |
| Carmelli <sup>32</sup>      | 288      | 122               | 2                        |
| Patel <sup>34</sup>         | 713      | 139               | 5.8                      |
| Estudo atual                | 587      | 91                | 4                        |

N: número de indivíduos; N famílias: número de famílias; - ausência de informação no artigo.

A análise de *pedigrees* com múltiplas gerações e elevado número de indivíduos correlacionados por família em uma determinada amostra confere maior poder estatístico para detecção de alterações genéticas<sup>60</sup>. Na amostra do presente estudo a maioria dos *pedigrees*, em torno de 61,5% (n=56), eram constituídos por 3 gerações. Portanto o nosso estudo é bastante informativo do ponto de vista genético.

A amostra foi composta por, predominantemente, adultos jovens, sendo 68% de mulheres, com sobrepeso e 78,2% eram brancos. Segundo o IBGE a distribuição por sexo no município é homogênea, sendo 9175 homens e 9132 mulheres. Acreditamos que a participação maior de mulheres no estudo seja pela maior disponibilidade, já que a maioria das mulheres não trabalham. Além disso as mulheres tem melhor aderência à tratamentos no geral e uma maior preocupação com a saúde.

## **6.2 Achados relacionados ao sono**

### **6.2.1 Considerações sobre os achados da poligrafia**

Em nosso estudo 58,5% da população apresentou AOS, considerando o ponto de corte de IAH  $\geq 5$  e/h. Quando utilizado o ponto de corte de IAH  $\geq 15$  e/h (AOS moderada e grave) 18,6% foi positiva. A prevalência do nosso estudo é alta, no entanto estudos familiares anteriores demonstraram prevalência de AOS ainda maiores. No estudo de herdabilidade da AOS de Patel e colaboradores<sup>34</sup> a prevalência da AOS moderada e grave foi de 26,8% e 32,7% e/h quando utilizaram monitor portátil e polissonografia completa, respectivamente. Ibrahim e colaboradores<sup>35</sup> encontraram uma prevalência de AOS (IAH  $\geq 15$  e/h na polissonografia) de 25%.

Os participantes com AOS moderada e grave eram mais velhos, mais obesos, com percentual maior de homens e maiores circunferências da cintura, quadril e pescoço, maior glicemia e maior pressão arterial sistólica do que os participantes sem OSA. Esses achados estão de acordo com a literatura e

corroboram a grande influência da idade e sexo, confirmada por estudos populacionais<sup>2,7</sup> e da obesidade na AOS<sup>6,61</sup>.

### 6.2.2 Questionários

Aplicamos os questionários de sono em 87,7% (508) da população estudada. Por meio do do Questionário de Berlim verificamos os grupos com AOS moderada e grave tiveram o percentual de indivíduos com maior risco de ter AOS comparado aos outros grupos, mesmo que o número de participantes com AOS moderada e grave tenha sido muito menor do que nos demais grupos. Na escala de sonolência Epworth os grupos sem AOS e com AOS leve eram mais sonolentos do que os que tem AOS moderada e grave e no Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh todos os grupos apresentaram má qualidade do sono de forma homogênea, mas a porcentagem de distúrbio do sono foi mais alta no grupo com AOS grave.

No estudo de Redline e colaboradores<sup>31</sup> a escala de sonolência de Epworth não teve diferença significativa entre os grupos com e sem AOS, assim como no estudo de Guilleminault e colaboradores<sup>26</sup>. Pahwa e colaboradores<sup>27</sup> avaliaram 283 indivíduos de uma população rural canadense utilizando o mesmo questionário e encontraram sonolência excessiva diurna em 20,8% dos indivíduos. O questionário de Pittsburgh não foi aplicado em nenhum estudo familiar e nosso resultado mostra uma parcela pequena da população estudada em Baependi tem boa qualidade do sono. A má qualidade de sono e o distúrbio do sono não estão relacionados à presença de AOS, o que pode justificar o fato dos participantes do estudo sem AOS serem mais sonolentos do que os participantes com AOS.

### 6.2.3 Herdabilidade

A herdabilidade de traços do IAH foi avaliada em poucas populações, se compararmos com estudos de agregação familiar, que utiliza métodos estatísticos diversos para análise, a comparação dos resultados é amplamente variável e depende dos critérios utilizados para a definição OSA que foram diferentes nos estudos.

Em 1995 na Coorte de Cleveland foram recrutados 561 indivíduos, pertencentes à 91 famílias e 44 indivíduos controles da comunidade e avaliados para presença de AOS. Coeficientes intergeracionais e intrageracionais para o IAH foi de 21%, resultado similar ao encontrado em nossa população. Em 2008 essa mesma coorte foi avaliada para estimar a herdabilidade da AOS, associada a medidas antropométricas de adiposidade. Foram incluídos 1802 indivíduos, pertencentes à 139 famílias e a herdabilidade foi estimada em 38% sem ajustes e quando ajustada para as medidas de adiposidade a estimativa subiu para 57%, sugerindo que boa parte da variância genética na AOS é explicada pela obesidade nessa população. As diferenças no valores de herdabilidade entre nosso estudo e o de Cleveland podem ser explicados já que em nosso estudo a média do IMC foi mais baixa, pelo menor número de pacientes recrutados e também pelos efeitos ambientais.

Outras coortes também avaliaram agregação familiar na AOS pelo do IAH. Em 1993 no Reino Unido um estudo piloto avaliou 40 parentes de primeiro grau, não abesos de probandos com AOS e como resultado eles verificaram que 10 participantes tinham  $IAH \geq 15$  e 8 tinham  $IAH \geq 5$  sugerindo que OSA tem um componente genético, independente da obesidade<sup>21</sup>.

A comparação entre os estudos que avaliaram herdabilidade ou agregação familiar é complexa pois a metodologia para estimar a carga genética envolvida na transmissão da OSA é muito variada, e principalmente porque devemos levar em consideração os fatores ambientais de cada região e país, lembrando que a herdabilidade pode ser alterada por fatores externos.

#### **6.2.4 Associação da AOS e alterações cardiovasculares**

#### 6.2.4.1 Pressão arterial

Como já foi exposto anteriormente, os participantes com AOS moderada e grave apresentaram maior média na pressão artéria sistólica das 24 horas. Hipertensão estava presente em 27,7% da nossa amostra e o número de hipertensos foi maior no grupo sem AOS. Dos pacientes diagnosticados com hipertensão 59,6% estão em uso de antihipertensivos.

A atenuação do descenso noturno da pressão arterial sistólica e diastólica foi maior no grupo com AOS. Estudos mostram a ausência de descenso noturno é um fator de risco independente para alterações cardiovasculares<sup>62,63</sup> e já foi relatada em outros estudos sobre AOS e alterações cardiovasculares<sup>64-66</sup>

#### 6.2.4.2 Velocidade de Onda de Pulso

A velocidade de onda de pulso é uma medida da rigidez das grandes artérias e é um importante preditor de eventos cardiovasculares já que ela é uma medida do impacto de fatores de risco cardiovasculares na parede da artéria<sup>67</sup>. Em nosso estudo fizemos uma análise univariada para preditores de alteração da VOP e como resultados encontramos significância estatística nas variáveis: idade, IMC, AOS e PAS24h. A AOS foi analisada como variável dicotômica, separada pela presença ou não de AOS e nos participantes com AOS a VOP estava alterada. A partir do resultado dos preditores, fizemos uma regressão linear multivariada e apenas a idade e a PAS24h continuaram significantes. Esse resultado está em concordância com a literatura. De acordo com a revisão sistemática de Cecelja e Chowienczyk<sup>67</sup> a idade e a PA estão associadas independentemente às alterações da VOP em 91% e 90% respectivamente dos trabalhos e em nosso estudo os efeitos dos demais preditores desaparecem quando incluímos essas variáveis na análise.

Um estudo experimental avaliou ratos submetidos à hipóxia intermitente e dieta hipercalórica e no outro grupo os ratos recebiam jatos de ar e uma dieta hipercalórica também, porém apenas os ratos com hipóxia e dieta hipercalórica



desenvolveram lesões ateroscleróticas na aorta e aorta descendente<sup>68</sup>, sugerindo que a associação dos dois fatores pode ser mais prejudicial que apenas o consumo de uma dieta inadequada. Em nosso estudo a população é jovem, faz mais atividade física devido ao trabalho no campo e tem melhor alimentação comparado à populações urbanas e isso pode explicar também porque o VOP em nossa população não teve diferença significativa quando associado à outros fatores de risco<sup>69</sup>.

### **6.3 Forças e limitações do estudo**

Nosso estudo apresenta pontos fortes e limitações, que merecem ser aclarados. Nosso estudo foi o primeiro a avaliar a herdabilidade numa população rural brasileira. A amostra foi menor do que em outros estudos de herdabilidade, mas se comparado com estudos de agregação familiar a amostra parece ser suficiente para determinar a herdabilidade da AOS. O número de participantes por família foi superior à outros estudos familiares. Além disso, a quantidade de mulheres no estudo foi maior (68%), isso pode ter diminuído o IAHL na população estudada. Em nosso estudo utilizamos a poligrafia como método diagnóstico e questionários preconizados para avaliar risco e sintomas da AOS. Estudos prévios já demonstraram que a poligrafia tem boa reprodutibilidade e acurácia para diagnosticar AOS em adultos. O ponto positivo em relação aos exames é que eles foram laudados por dois examinadores que não tinham acesso à nenhum dado dos participantes.

### **6.4 Considerações finais e perspectivas futuras**

A AOS é uma doença muito prevalente na população geral e pode ocorrer por vários mecanismos fisiopatológicos, sendo que os aspectos genéticos são muito importantes. Nosso resultado nos mostra que a herdabilidade foi de 26%, um valor considerado intermediário. O estudo foi um sub projeto de uma coorte

---

com 2072 indivíduos cadastrados. Como perspectivas futuras, pretendemos seguir os participantes inclusos e incluir mais participantes cadastrados.

## **7 CONCLUSÃO**

---

## 7 CONCLUSÃO

- ✓ A herdabilidade da AOS na população de Baependi, que represente uma população rural brasileira, foi moderada (26%) para AOS analisado pelo do IAHI;
- ✓ Os sintomas sugestivos de AOS avaliados utilizando os questionários de Epworth, Berlim e Pittsburgh não se associaram com a presença de AOS;
- ✓ A AOS se correlacionou com alterações cardiovasculares, incluindo pressão arterial e rigidez arterial. No entanto as associações foram perdidas após correção para fatores de confusão.



## 8 ANEXOS

### 8.1 Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido

#### DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Mapeamento Genético e Herdabilidade de Fenótipos Cardiovasculares em Núcleos Familiares da População Brasileira: Projeto Corações de Baependi”**

PESQUISADOR: José Eduardo Krieger

CARGO/FUNÇÃO: Pesquisador do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 61539

UNIDADE/DEPARTAMENTO: Instituto do Coração - InCor

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC/FMUSP**

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| RISCO MÍNIMO <input checked="" type="checkbox"/> | RISCO MÉDIO <input type="checkbox"/> |
| RISCO BAIXO <input type="checkbox"/>             | RISCO MAIOR <input type="checkbox"/> |

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses / 2 anos de duração do projeto completo.

1 – Você está sendo convidado (a) a participar do estudo de **“Mapeamento Genético e Herdabilidade de Fenótipos Cardiovasculares em Núcleos Familiares da População Brasileira: Projeto Corações de Baependi”** que tem como objetivo estudar a forma com que as doenças do coração, pressão arterial e diabetes são herdadas por membros da mesma família. Para isso você e sua família foram escolhidas (as) para participar deste projeto após uma seleção, mas não houve um motivo em especial.

2 – Você preencherá um questionário relacionado a diversas questões (saúde, alimentação, atividade física, qualidade do sono etc.). Além disso, você terá a sua pressão avaliada com o aparelho de medir pressão, será submetido a exames de sangue que serão tirados de uma veia do braço com seringas e agulhas descartáveis causando um leve desconforto. Os exames do seu sangue são exames de rotina (hemograma, colesterol, glicose, triglicérides etc.). Além disso, medidas antropométricas (peso, altura, circunferência de cintura etc.), ecocardiograma de carótida, determinação da velocidade de onda de pulso (elasticidade da artéria), determinação do índice tornozelo-braço, avaliação de distúrbios do sono, eletrocardiograma e monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Lembrando que nenhum desses testes citados acima são invasivos e causam dores. Uma amostra do seu sangue e do DNA (material genético) que será coletado de seu sangue deverão ser congelados e armazenados no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração – HCFMUSP, sob responsabilidade do diretor deste Laboratório, para possíveis análises futuras, que somente serão realizadas com o seu consentimento.

3 – Os desconfortos que esses exames podem acarretar são: dor na hora de tirar sangue da veia do braço, pequeno sangramento no local da picada da agulha, gasto de seu tempo para a realização dos seus exames. Será necessário a disponibilidade de dois dias para realização de todos os exames. Não há riscos maiores para esses exames.

4 – Com a participação nesse estudo você estará contribuindo com o esclarecimento de algumas questões genéticas que podem influenciar na pressão arterial, distúrbios do sono, diabetes e doenças do coração. Além disso, você terá a oportunidade de fazer exames sofisticados que podem ajudar a diagnosticar algum problema de saúde que você possa ter. Finalmente, os resultados do presente estudo podem ser extrapolados para o restante da população brasileira.

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC/FMUSP**

5 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Dr. José Eduardo krieger** que pode ser encontrado no endereço: Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44/10º andar, Cerqueira César, São Paulo - SP

Telefone (s): (011) 3069-5329.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) através do(s) telefone(s): (11) 3069-6492 / (11) 3069-6442; e-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br) / [secretariacappesq2@hcnet.usp.br](mailto:secretariacappesq2@hcnet.usp.br); ou endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – CEP: 05430-010

6 – É garantida a sua liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento, portanto você poderá deixar de participar deste estudo, sem qualquer prejuízo;

7 – Direito de confidencialidade: As informações obtidas de seus exames e consultas serão analisadas juntamente com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

8 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas. Você poderá questionar sobre os resultados deste estudo que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

9 – Não há custos pelos exames e consultas. Também não há compensação financeira, e nenhum tipo de pagamento ou remuneração relacionado à sua participação no estudo;



Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **“Mapeamento Genético e Herdabilidade de Fenótipos Cardiovasculares em Núcleos Familiares da População Brasileira: Projeto Corações de Baependi”**

Eu discuti com o **Dr. José Eduardo Krieger** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido durante o estudo.

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC/FMUSP**

O (a) sr.(a) concorda que uma amostra de sangue, urina e do DNA do seu sangue sejam congelados e armazenados para estudos futuros?

Sim ( )

Não ( )

-----  
Assinatura do paciente/representante  
legal

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----  
Assinatura da testemunha

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

OBS: para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

## 8.2 Anexo B – Escala de Sonolência de EPWORTH

Utilize a escala apresentada a seguir, para escolher um número mais apropriado a cada situação. Marque com um **X** ao lado do valor correspondente a sua escolha, na tabela abaixo.

0 = nenhuma chance de cochilar

1 = pequena chance

2 = moderada chance

3 = alta chance

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

### 8.3 Anexo C – Questionário de Berlin

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

|   |  |
|---|--|
| <p><b>1-Seu peso mudou?</b></p> <p>( ) Aumentou ( ) Diminuiu ( ) Não mudou</p> <p><b>2-Você ronca?</b></p> <p>( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe</p> <p><b>3- Intensidade do ronco:</b></p> <p>( ) Tão alto quanto a respiração</p> <p>( ) Tão alto quanto falar</p> <p>( ) Mais alto que falar</p> <p>( ) Muito alto, ouve-se do outro quarto?</p> <p><b>4-Freqüência do ronco:</b></p> <p>( ) Quase todo dia</p> <p>( ) 3-4 vezes por semana</p> <p>( ) 1-2 vezes por semana</p> <p>( ) 1-2 vezes por mês</p> <p>( ) Nunca ou quase nunca</p> <p><b>5-O seu ronco incomoda outras pessoas?</b></p> <p>( ) Sim ( ) Não</p> | <p><b>7-Você se sente cansado ao acordar?</b></p> <p>( ) Quase todo dia</p> <p>( ) 3-4 vezes por semana</p> <p>( ) 1-2 vezes por semana</p> <p>( ) 1-2 vezes por mês</p> <p>( ) Nunca ou quase nunca</p> <p><b>8- Você se sente cansado durante o dia?</b></p> <p>( ) Quase todo dia ( )</p> <p>( ) 3-4 vezes por semana ( )</p> <p>( ) 1-2 vezes por semana ( )</p> <p>( ) 1-2 vezes por mês ( )</p> <p>( ) Nunca ou quase nunca ( )</p> <p><b>9- Você alguma vez dormiu enquanto dirigia?</b></p> <p>( ) Sim ( ) Não ( ) Não aplicável</p> <p><b>10-Você tem pressão alta?</b></p> <p>( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe</p> |
|---|--|

#### 8.4 Anexo D – Índice de Qualidade do Sono 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)?



## **9 REFERÊNCIAS**

---



## 9 REFERÊNCIAS

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015.
2. Peppard P, Young T, Barnet J, Palta M, Hagen E, Hla K. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
4. de Oliveira CM, Pereira AC, de Andrade M, Soler JM, Krieger JE. Heritability of cardiovascular risk factors in a Brazilian population: Baependi Heart Study. *BMC Med Genet*. 2008;9:32.
5. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
6. 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.
7. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
8. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39.
9. 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(5):667-89.

10. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
11. Alonso Alvarez MeL, Terán Santos J, Cordero Guevara J, González Martínez M, Rodríguez Pascual L, Viejo Bañuelos JL, et al. [Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome: analysis of costs]. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(1):22-8.
12. Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Murray CF, Iber C, et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice. *Sleep*. 1994;17(4):378-92.
13. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep*. 1997;20(6):406-22.
14. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737-47.
15. Danzi-Soares NJ, Genta PR, Nerbass FB, Pedrosa RP, Soares FS, César LA, 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):31-8.
16. Yamagishi K, Ohira T, Nakano H, Bielinski SJ, Sakurai S, Imano H, et al. Cross-cultural comparison of the sleep-disordered breathing prevalence among Americans and Japanese. *Eur Respir J*. 2010;36(2):379-84.
17. Redline S, Sotres-Alvarez D, Loredó J, Hall M, Patel SR, Ramos A, et al. Sleep-disordered breathing in Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds. The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):335-44.
18. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1459-65.
19. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;56(6):1077-82.

20. Redline S, Leitner J, Arnold J, Tishler PV, Altose MD. Ventilatory-control abnormalities in familial sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):155-60.
21. Douglas NJ, Luke M, Mathur R. Is the sleep apnoea/hypopnoea syndrome inherited? *Thorax*. 1993;48(7):719-21.
22. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000;4(6):583-602.
23. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1995;8(7):1161-78.
24. Cruz CDC. *Princípios de genética quantitativa*: Editora UFV; 2005. 294 p.
25. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care*. 2010;55(9):1155-67.
26. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1995;107(6):1545-51.
27. Pahwa P, Karunanayake CP, Hagel L et al. Prevalence of high Epworth Sleepiness Scale score in a rural population. *Can Respir J*. 2012;9(2):10-14.
28. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med*. 1978;299(18):969-73.
29. el Bayadi S, Millman RP, Tishler PV, Rosenberg C, Saliski W, Boucher MA, et al. A family study of sleep apnea. Anatomic and physiologic interactions. *Chest*. 1990;98(3):554-9.
30. Burton PR, Tobin MD, Hopper JL. Key concepts in genetic epidemiology. *Lancet*. 2005;366(9489):941-51.
31. Partinen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Putkonen P, Langinvainio H. Genetic and environmental determination of human sleep. *Sleep*. 1983;6(3):179-85.
32. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(3 Pt 1):682-7.

33. Carmelli D, Colrain IM, Swan GE, Bliwise DL. Genetic and environmental influences in sleep-disordered breathing in older male twins. *Sleep*. 2004;27(5):917-22.
34. Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, et al. Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(4):453-63.
35. Patel SR, Larkin EK, Redline S. Shared genetic basis for obstructive sleep apnea and adiposity measures. *Int J Obes*. 2008;32(5):795-800.
36. Ibrahim LH, Jacono FJ, Patel SR, Thomas RJ, Larkin EK, Mietus JE, et al. Heritability of abnormalities in cardiopulmonary coupling in sleep apnea: use of an electrocardiogram-based technique. *Sleep*. 2010;33(5):643-6.
37. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(12):2147-65.
38. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001;154(1):50-9.
39. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.
40. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82-93.
41. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, 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.
42. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.

43. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1378-84.
44. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation.* 2010;121(8):1014-21.
45. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest.* 2011;140(2):534-42.
46. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000132.
47. Basoglu OK, Sarac F, Sarac S, Uluer H, Yilmaz C. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Med.* 2011;6(3):120-5.
48. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107(12):1671-8.
49. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretriz Brasileira de Hipertensão. *Rev Bras Hipertens.* 2010. p. 11-7.
50. Godoy-Matos AF, Oliveira J, Guedes EP, Carraro L, Lopes AC, Mancini MC, Suplicy HL, Brito CLS, et al. I Diretrizes Brasileiras de Obesidade. *AC Farmacêutica;* 2010. p. 1-83.
51. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
52. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83.
53. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-91.
54. Buysse DJ, Reynolds CF, 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.

55. Osorio CD, Gallinaro AL, Lorenzi-Filho G, Lage LV. Sleep quality in patients with fibromyalgia using the Pittsburgh Sleep Quality Index. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1863-5.
56. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, Rules, Terminology and technical Specifications. In: Westchester, IL. *AASM Manual for Scoring Sleep*. American Academy of Sleep Medicine; 2007. p. 59.
57. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
58. de Andrade M, Amos CI, Thiel TJ. Methods to estimate genetic components of variance for quantitative traits in family studies. *Genet Epidemiol*. 1999;17(1):64-76.
59. Almasy L, Blangero J. Variance component methods for analysis of complex phenotypes. *Cold Spring Harb Protoc*. 2010;2010(5):pdb.top77.
60. Ihaka R, Gentleman R. The R project for statistical computing. 3.1.0 ed2004.
61. Goldin LR, Camp NJ, Keen KJ, Martin LJ, Moslehi R, Ghosh S, et al. Analysis of metabolic syndrome phenotypes in Framingham Heart Study families from Genetic Analysis Workshop 13. *Genet Epidemiol*. 2003;25 Suppl 1:S78-89.
62. Ng SS, Chan RS, Woo J, Chan TO, Cheung BH, Sea MM, et al. A randomized controlled study to examine the effect of lifestyle modification program in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2015.
63. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24(6):793-801.
64. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49(6):1235-41.
65. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-15.

66. Drager LF, Pedrosa RP, Diniz PM, Diegues-Silva L, Marcondes B, Couto RB, et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2011;57(3):549-55.
67. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
68. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328-36.
69. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL, Rodriguez A, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1290-7.
70. Horimoto AR, Giolo SR, Oliveira CM, Alvim RO, Soler JP, de Andrade M, et al. Heritability of physical activity traits in Brazilian families: the Baependi Heart Study. *BMC Med Genet*. 2011;12:155.