

**ALINE CECILIA SILVA AMARO**

**Impacto dos distúrbios respiratórios do sono em  
pacientes com acromegalia**

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

Programa de: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho

**São Paulo**

**2012**

**ALINE CECILIA SILVA AMARO**

**Impacto dos distúrbios respiratórios do sono em  
pacientes com acromegalia**

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

Programa de: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho

**São Paulo**

**2012**

# DEDICATÓRIA

---

À minha mãe, **Reny**, meu grande exemplo de mulher, pelo amor incondicional e porto seguro.

Ao meu pai, **Bene**, sempre presente, meu alicerce, com carinho e atenção incentivou meu crescimento pessoal e profissional.

À minha irmã, **Ariane**, minha melhor amiga, companheira, sempre me apoiou nas horas difíceis e compartilhou comigo as minhas alegrias.

À minha filhinha, **Sophia**, tão querida e amada. O maior presente que Deus me deu.

# **AGRADECIMENTOS**

---

Os meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho, em particular:

Ao **Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho**, pela dedicação constante aos seus orientandos e à pesquisa, sempre demonstrou acreditar no meu potencial, pela oportunidade oferecida, pela orientação e principalmente pelo convívio nestes anos.

Ao **Dr. Luciano F. Drager**, pela amizade e ensinamentos cardiológicos que enriqueceram muito este trabalho.

Ao **Dr. Rodrigo Pinto Pedrosa**, sempre presente e disposto a sanar dúvidas, que não foram poucas!

A **Vanderlea**, secretária do laboratório do sono do InCor, minha amiga, que muito me ajudou.

A enfermeira **Naury**, pela alegre convivência e disposição em me ajudar.

Aos **técnicos** do laboratório do sono do InCor, pela dedicação ao laboratório do sono.

Aos demais **colegas** do laboratório do sono do InCor, pela amizade construída nestes anos.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Dellano Bronstein**, chefe Unidade de Neuroendocrinologia do HC-FMUSP, pelo apoio e incentivo para realizar esta pesquisa.

À **Dra. Raquel Soares Jallad**, assistente da neuroendocrinologia, pela ajuda e incentivos dados para a execução da tese.

Ao **Dr. Felipe Gaia Duarte**, pela participação vital em minha tese, com apoio importantíssimo para que este projeto pudesse ser realizado.

Ao **Prof. Dr. Luis Aparecido Bortolotto**, sempre cordial, pela realização dos exames de velocidade de onda de pulso e ultrassom de carótida.

A **Valéria Hong**, que participou diretamente na execução trabalho, com os procedimentos diagnósticos e pela sua importante contribuição para a realização do trabalho.

À secretária **Luciana** que sempre nos auxiliou nas questões burocráticas.

Aos **professores. Dr. Mario Terra Filho e Dr. Rogério de Souza e Dr. Francisco Vargas** pelo trabalho realizado junto à pós-graduação da Pneumologia e pelo apoio acadêmico durante esses anos.

Ao, titular da Disciplina de Pneumologia, por me permitir uma pós-graduação de excelência.

Ao **Renato Chiavegatto**, técnico do setor de MAPA, por me ajudar na realização dos exames.

Aos **pacientes**, os personagens principais desta história, pela disposição e confiança, pois vocês tornaram este projeto uma realidade.

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

# SUMÁRIO

---

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

## **Lista de Símbolos**

## **Lista de Tabelas**

## **Lista de Figuras**

## **Resumo**

## ***Summary***

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1. Acromegalia.....	3
1.2. Acromegalia e doenças cardiovasculares.....	7
1.3. Distúrbios respiratórios do sono.....	9
1.4. DRS e doença cardiovascular e metabólica .....	13
1.5. Acromegalia e DRS.....	17
1.6. Justificativa do estudo.....	20
<b>2. ESTUDO I.....</b>	<b>21</b>
2.1. Racional do estudo.....	22
2.2. Objetivos.....	22
2.2.1 Objetivo primário.....	22
2.2.2. Objetivos secundários.....	23
2.3. Casuística e métodos.....	23
2.3.1. Pacientes.....	23
2.3.2. Critérios de inclusão.....	24
2.3.3. Critérios de exclusão.....	24

2.3.4. Critérios de diagnóstico da acromegalia.....	25
2.3.5. Avaliações.....	26
2.3.5.1. Avaliação clínica.....	26
2.3.5.2. Questionários.....	27
2.3.5.3. Exames complementares.....	28
2.3.6. Procedimento.....	32
2.3.7. Análise estatística.....	33
2.4. Resultados.....	33
2.5. Discussão.....	44
2.6. Conclusão.....	47
<b>3. ESTUDO II.....</b>	<b>48</b>
3.1. Racional do estudo.....	49
3.2. Objetivos.....	49
3.2.1. Objetivo primário.....	49
3.2.2. Objetivos secundários.....	49
3.3. Casuística e métodos.....	50
3.3.1. Pacientes.....	50
3.3.2. Critérios de inclusão.....	50
3.3.3. Critérios de exclusão.....	51
3.3.4. Critérios de diagnóstico da acromegalia.....	52
3.3.5. Avaliações.....	53
3.3.5.1. Avaliação clínica.....	53
3.3.5.2. Questionários.....	54
3.3.5.3. Exame complementar.....	55
3.3.6. Casuística.....	55

3.3.7. Procedimento.....	56
3.3.8. Aparelho de CPAP.....	57
3.3.9. Adesão ao aparelho de CPAP.....	57
3.3.10. Adesão ao tratamento com adesivo nasal.....	58
3.3.11. Procedimento após o término do estudo.....	58
3.3.12. Análise estatística.....	58
3.4. Resultados.....	59
3.5. Discussão.....	70
3.6. Conclusão.....	75
<b>4. ANEXOS.....</b>	<b>75</b>
A. Termo de Consentimento livre e esclarecido	76
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>79</b>

## **APÊNCIDES**

A – Questionário clínico

B – Escala de sonolência de *Epworth*

C – Índice de qualidade do sono de *Pittsburgh*

D – Questionário de qualidade de vida SF-36

E – Questionário de satisfação ao tratamento

**LISTAS**

---

## Lista de Abreviaturas e Siglas

AC	Apneia central
AOS	Apneia obstrutiva do sono
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BRAs	Bloqueadores dos receptores da angiotensina
bpm	Batimentos por minuto
cm H <sub>2</sub> O	Centímetros de água
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
CO <sub>2</sub>	Gás carbônico
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
DRS	Distúrbios respiratórios do sono
ESE	Escala de sonolência excessiva
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
GH	Hormônio do crescimento ( <i>Growth hormone</i> )
GHRH	Hormônio liberador do hormônio de crescimento ( <i>Growth hormone releasing hormone</i> )
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC – FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IAH	Índice de apneias-hipopneias

IA	Índice de apneia
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IC	Intervalo de confiança
ICHC	Instituto Central do Hospital das Clínicas
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina 1
IGF-BP3	Proteína ligadora – 3 do IGF ( <i>insulin-like growth factor-binding protein 3</i> )
IH	Índice de hipopneia
IMC	Índice de massa corpórea
IMT	Camada íntima-média
InCor	Instituto do Coração
JCN	<i>Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade ( <i>Low-density lipoprotein</i> )
LHRH	Hormônio liberador de gonadotrofina ( <i>Gonadotropin-releasing hormone</i> )
LSN	Limite superior da normalidade
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MHz	Mega – hertz
mm Hg	Milímetro de mercúrio
MP	Monitor portátil
n°	Número
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PSQI	Índice de qualidade de sono de <i>Pittsburgh</i> ( <i>Pittsburgh sleep quality</i> )

*index)*

PSG	Polissonografia
REM	Movimento rápido dos olhos
SatO <sub>2</sub>	Saturação da oxihemoglobina
SF-36	Questionário de qualidade de vida SF – 36 ( <i>Short form health survey– 36</i> )
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina ( <i>Thyrotropin- releasing hormone</i> )
TTGo	Teste de tolerância oral à glicose
TTS	Tempo total de sono
VOP	Velocidade de onda de pulso
xLSN	Número de vezes acima do limite superior da normalidade

## Lista de Símbolos

B	Beta
h	Hora
g	Gramma
L	Litro
>	Maior que
≥	Maior ou igual a
±	Mais ou menos
®	Marca registrada
<	Menor que
µg	Micrograma
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mm	Milímetro
min	Mínima
ng	Nanograma
%	Por cento
$\chi^2$	Qui quadrado
Kg	Quilograma
S	Segundo
P	Significância estatística
VS	Versus

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Prevalência de AOS e AC em acromegalia.....	18
<b>Tabela 2.</b> Dados antropométricos e características clínicas dos pacientes com acromegalia de acordo com ausência e presença de DRS.....	36
<b>Tabela 3.</b> Resultado da PSG noturna e questionário de ESE de acordo com ausência e presença de DRS.....	37
<b>Tabela 4.</b> Resultado laboratorial e da MAPA de acordo com a ausência ou presença de DRS.....	39
<b>Tabela 5.</b> Parâmetros vasculares e ecocardiográficos de acordo com ausência ou presença de DRS.....	40
<b>Tabela 6.</b> Fatores associados com DRS entre pacientes com acromegalia.....	41
<b>Tabela 7.</b> Resultado do questionário de <i>Pittsburgh</i> de acordo com ausência ou presença de DRS.....	42
<b>Tabela 8.</b> Qualidade de vida entre os pacientes de acordo com ausência e presença de DRS observado através do questionário SF-36.....	43
<b>Tabela 9.</b> Dados antropométricos e características clínicas dos pacientes.....	61
<b>Tabela 10.</b> Dados do exame de polissonografia basal, com CPAP e com adesivo nasal.....	63
<b>Tabela 11.</b> Resultado laboratorial e da MAPA no basal, após o uso do CPAP e do adesivo nasal.....	62

<b>Tabela 12.</b> Parâmetros vasculares e ecocardiográficos no basal, após uso de CPAP e após uso de adesivo nasal.....	65
<b>Tabela 13.</b> Escala de Sonolência Excessiva de <i>Epworth</i> e Escore dos componentes e escore global do PSQI dos participantes no basal, com uso de CPAP e com uso de adesivo nasal.....	66
<b>Tabela 14.</b> Questionário de qualidade de vida SF-36 dos participantes no basal, com uso de CPAP e com uso de adesivo nasal.....	67
<b>Tabela 15.</b> Questionário de satisfação dos tratamentos com CPAP e dilatador nasal.....	69

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Fluxograma da fase de recrutamento do estudo I.....	34
<b>Figura 2</b> – Fluxograma do estudo II.....	60

## RESUMO

---

Amaro ACS. *Impacto dos distúrbios respiratórios do sono em pacientes com acromegalia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

**Introdução:** A acromegalia é uma doença crônica geralmente causada por adenoma hipofisário produtor de hormônio do crescimento (GH). Os pacientes com acromegalia são expostos a altos níveis de GH e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e têm risco aumentado de doenças cardiovasculares. Os distúrbios respiratórios do sono, caracterizados por apneia obstrutiva do sono (AOS) e apneia central (AC), são comuns nos pacientes com acromegalia. Os distúrbios respiratórios do sono causam hipóxia intermitente e sono fragmentado e são fatores de risco para pior prognóstico cardiovascular. No entanto, não está claro se os distúrbios respiratórios do sono contribuem para pior desfecho cardiovascular entre pacientes com acromegalia. **Objetivo:** Elucidar a contribuição dos distúrbios respiratórios do sono na gênese de doenças cardiovasculares em pacientes com acromegalia. Neste contexto foram realizados dois estudos, um estudo transversal (Estudo I) e um estudo de intervenção (Estudo II) que serão descritos a seguir. **Método: Estudo I:** Foram avaliados pacientes consecutivos com diagnóstico confirmado de acromegalia e acompanhados no ambulatório da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, questionário de sonolência de *Epworth* (ESE, escore variando entre 0 – 24), índice de qualidade de sono de *Pittsburgh* (PSQI, escore variando entre 0 – 21), questionário de qualidade de vida SF-36 (escore variando entre 0 – 100), polissonografia (PSG), monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA),

velocidade de onda de pulso (VOP), e ecocardiograma. **Estudo II:** Pacientes com acromegalia e AOS moderada a grave (índice de apneias – hipopneias (IAH)  $\geq 15$  eventos/h) foram tratados por 3 meses em sequência aleatória com CPAP ou adesivo nasal. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, questionários de ESE, PSQI, SF-36, questionário de satisfação do tratamento (0 – 10), MAPA, VOP, diâmetro e distensibilidade de carótida e PSG ao entrar no estudo, 3 meses e 6 meses. **Resultados: Estudo I:** Foram avaliados 48 pacientes (sexo masculino = 31%; idade =  $52 \pm 11$  anos; índice de massa corpórea =  $32,0 \pm 5,5$  Kg/m<sup>2</sup>). Vinte e nove pacientes (60,4%) apresentaram distúrbios respiratórios do sono moderado a grave (IAH  $\geq 15$  eventos/h) distribuídos em 23 (88%) com AOS e 6 (12%) com AC. Os pacientes com distúrbios respiratórios do sono eram mais velhos ( $56 \pm 9$  vs.  $48 \pm 12$  anos,  $p = 0,018$ ), mais obesos ( $33,3 \pm 5,9$  vs.  $29,4 \pm 4,0$  Kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,014$ ), apresentaram maior pressão arterial sistólica ( $131 \pm 17$  vs.  $122 \pm 11$  mm Hg;  $p = 0,02$ ) e diastólica ( $88 \pm 14$  vs.  $81 \pm 6$  mm Hg,  $p = 0,02$ ), maior diâmetro da carótida ( $7244$  ( $6646 - 7685$ ) vs.  $6795$  ( $6072 - 7341$ )  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0,03$ ), menor distensibilidade carotídea ( $5,01 \pm 1,80$  vs.  $6,32 \pm 2,16$   $\mu\text{m}$ ,  $p = 0,04$ ) e pior qualidade de sono (9 (6 – 14) vs. 6 (5 – 8),  $p = 0,005$ ) do que pacientes sem distúrbios respiratórios do sono. A presença de distúrbios respiratórios do sono se associou de forma independente com maior idade ( $p = 0,01$ ), maior pressão arterial diastólica ( $p = 0,04$ ) e menor distensibilidade carotídea ( $p = 0,04$ ). **Estudo II:** Dezesete pacientes com acromegalia e AOS moderada a grave (masculino/feminino = 9/8, idade =  $54 \pm 10$  anos, índice de massa corpórea =  $34,0 \pm 5,7$  Kg/m<sup>2</sup>, IAH =  $49,8 \pm 23,7$  eventos/h, ESE =  $12 \pm 6$ , PSQI = 12 (7 – 14) completaram o estudo. A média da pressão do CPAP foi de  $11 \pm 2$  cm H<sub>2</sub>O. O CPAP foi usado em média  $6 \pm 2$  h/noite. O uso do adesivo nasal foi utilizado em 80% das noites. O IAH diminuiu significativamente

com CPAP, mas não mudou com dilatador nasal ( $8,1 \pm 5,2$  vs.  $47,4 \pm 25,4$  eventos/h, respectivamente,  $p = 0,0001$ ). Todos os sintomas subjetivos melhoraram com ambos os tratamentos, no entanto significativamente mais com CPAP do que com dilatador nasal (ESE =  $5 \pm 4$  vs.  $9 \pm 7$ ,  $p = 0,002$ ; PSQI =  $3 (1 - 5)$  vs.  $5 (4 - 10)$ ,  $p < 0,0001$ ; satisfação do tratamento =  $9 \pm 1$  vs.  $6 \pm 3$ ,  $p = 0,001$ , respectivamente). O tratamento da AOS com CPAP comparado com adesivo nasal não resultou em melhora significativa nos níveis de pressão arterial no período da vigília (pressão arterial sistólica =  $127 \pm 11$  vs.  $129 \pm 10$ ,  $p = 0,23$ ; pressão arterial diastólica =  $79 \pm 11$  vs.  $80 \pm 10$ ,  $p = 0,46$ , respectivamente) e no período do sono (pressão arterial sistólica =  $120 \pm 14$  vs.  $124 \pm 15$ ,  $p = 0,66$ ; pressão arterial diastólica =  $71 (66 - 82)$  vs.  $54 (52 - 63)$ ,  $p = 0,54$ , respectivamente) avaliado pela MAPA e rigidez da arterial (VOP =  $9,0 \pm 1,2$  vs.  $9,6 \pm 1,5$  m/s,  $p = 0,69$  respectivamente). **Conclusão:** Os distúrbios respiratórios do sono são comuns entre os pacientes com acromegalia e estão associados de forma independente com maior pressão arterial diastólica, menor distensibilidade da carótida e pior qualidade do sono. O tratamento da AOS com CPAP em pacientes com acromegalia melhora a qualidade do sono. No entanto, não existe evidência até o momento de melhora em parâmetros cardiovasculares.

**Descritores:** 1. Distúrbios do sono; 2. Apneia obstrutiva do sono; 3. Acromegalia; 4. Hipertensão arterial; 5. Pressão arterial; 6. Pressão positiva contínua nas vias aéreas; 7. Dilatador nasal; 8. Placebo.

## ***SUMMARY***

---

Amaro ACS. *Impact of sleep disordered breathing in patients with acromegaly* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

**Introduction:** Acromegaly is a chronic disease usually caused by pituitary adenoma producing growth hormone (GH). Patients with acromegaly are exposed to high levels of GH and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and have increased risk of cardiovascular disease. Sleep-disordered breathing, characterized by obstructive sleep apnea (OSA) and central sleep apnea (AC), are common in patients with acromegaly. Sleep-disordered breathing cause intermittent hypoxia and fragmented sleep and are risk factors for poor cardiovascular outcome among patients with acromegaly. However, it is unclear whether sleep-disordered breathing are simply a result of acromegaly contribute to worse cardiovascular outcomes in patients with acromegaly. **Objective:** To elucidate the contribution of sleep-disordered breathing in the genesis of cardiovascular disease in patients with acromegaly. Two studies were conducted a cross sectional study (Study I) and a interventional study (Study II).

**Method: Study I:** We evaluated consecutive patients with a confirmed diagnosis of acromegaly of a dedicated outpatient clinic of tertiary University Hospital (Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). Patients underwent clinical assessment questionnaire for evaluation of daytime somnolence (Epworth sleepiness - ESS score, ranging from 0 - 24), index of Pittsburgh sleep quality (PSQI score, ranging from 0 - 21), quality of life questionnaire SF-36 (score ranging from 0 - 100), polysomnography (PSG), ambulatory blood pressure (ABMP), pulse wave velocity (PWV), diameter and distensibility carotid and echocardiography.

**Study II:** Patients with acromegaly and moderate to severe OSA (apnea index - hypopnea index (AHI)  $\geq 15$  events / h) were treated for 3 months in random sequence with nasal CPAP or nasal dilator strips. The patients underwent clinical

evaluation, questionnaires ESS, PSQI, SF-36, treatment satisfaction questionnaire (0-10), ABMP and PWV, diameter and distensibility carotid and PSG at study entry, 3 months and 6 months. **Results: Study I:** We evaluated 48 patients (male = 31%, age =  $52 \pm 11$  years, body mass index =  $32.0 \pm 5.5$  kg/m<sup>2</sup>). Twenty-nine patients (60.4%) had moderate to severe sleep-disordered breathing (AHI  $\geq 15$  events / h) distributed n = 23 (88%) OSA and n = 6 (12%) CA. Patients with sleep-disordered breathing were older ( $56 \pm 9$  vs.  $48 \pm 12$  years, p = 0.018), more obese ( $33.3 \pm 5.9$  vs.  $29.4 \pm 4.0$  kg/m<sup>2</sup>, p = 0.014), had higher systolic blood pressure ( $131 \pm 17$  vs.  $122 \pm 11$  mm Hg, p = 0.02) and diastolic ( $88 \pm 14$  vs.  $81 \pm 6$  mm Hg, p = 0.02), larger Carotid diameter (7244 (6646 - 7685) vs. 6795 (6072 - 7341)  $\mu$ m, p = 0.03), lower carotid distensibility ( $5.01 \pm 1.80$  vs.  $6.32 \pm 2.16$  mm, p = 0.04) and worse sleep quality (9 (6 -14) vs. 6 (5 - 8) score, p = 0.005) than patients without sleep-disordered breathing. The presence of sleep-disordered breathing was independently associated with older age (p = 0.01), higher diastolic blood pressure (p = 0.04) and lower carotid distensibility (p = 0.04). **Study II:** Seventeen patients with acromegaly and moderate to severe OSA (male / female = 9/8, age =  $54 \pm 10$  years, body mass index =  $34.0 \pm 5.7$  kg/m<sup>2</sup>, AHI =  $49.8 \pm 23.7$  events / h, SE =  $12 \pm 6$  score, PSQI = 12 (7 - 14) score) completed the study. The average CPAP pressure was  $11 \pm 2$  cm H<sub>2</sub>O. CPAP was used on average  $6 \pm 2$  h / night. The use of the nasal dilator strips was used in 80% of nights. The AHI decreased significantly with CPAP, but did not change with nasal dilator ( $8.1 \pm 5.2$  vs.  $47.4 \pm 25.4$  events / h, respectively, p = 0.0001). All subjective symptoms improved with both treatments, but significantly more than with CPAP than nasal dilator strips (ESE =  $5 \pm 4$  vs.  $9 \pm 7$ , p = 0.002; PSQI = 3 (1 - 5) vs. 5 (4 - 10), p <0.0001; treatment satisfaction =  $9 \pm 1$  vs.  $6 \pm 3$ , p = 0.001, respectively). Treatment of OSA with CPAP compared with nasal dilator strips did result in significant

improvements in ABMP during wakefulness (systolic blood pressure =  $127 \pm 11$  vs.  $129 \pm 10$ ,  $p = 0.23$ , diastolic blood pressure =  $79 \pm 11$  vs.  $80 \pm 10$ ,  $p = 0.46$ , respectively) and during sleep (systolic blood pressure =  $120 \pm 14$  vs.  $124 \pm 15$ ,  $p = 0.66$ ; diastolic blood pressure =  $71$  ( $66 - 82$ ) vs.  $54$  ( $52 - 63$ ),  $p = 0.54$ , respectively) measured by ABMP and arterial stiffness (PWV =  $9.0 \pm 1.2$  vs.  $9.6 \pm 1.5$  m / s,  $p = 0.69$  respectively). **Conclusion:** Sleep-disordered breathing is independently associated with higher diastolic blood pressure and lower carotid distensibility. However, there is no evidence that treatment of OSA with CPAP in patients with acromegaly results in significant improvement in blood pressure and carotid artery distensibility.

**Descriptors:** 1. Sleep disordered; 2. Obstructive sleep apnea; 3. Acromegaly; 4. Hypertension; 5. Blood pressure; 6. Continuous positive airway pressure; 7. Nasal dilator; 8. Placebo.

# 1. INTRODUÇÃO

---

Pacientes com acromegalia têm alta prevalência de distúrbio respiratório do sono (DRS) e expectativa de vida diminuída por alta incidência de doença cardiovascular. Existem evidências crescentes de que os DRS são um fator de risco independente para doença cardiovascular na população geral. No entanto, não está clara a relação entre os DRS e doença cardiovascular em pacientes com acromegalia. Portanto, o presente trabalho teve como objetivo testar a hipótese de que a presença dos DRS contribuiria para a gênese de doença cardiovascular em pacientes com acromegalia. Nesse contexto foram realizados dois estudos. O estudo I foi transversal e avaliou pacientes consecutivos com acromegalia através de polissonografia (PSG) e parâmetros cardiovasculares. O objetivo do estudo I foi testar a hipótese de que a presença de DRS está associada de forma independente com marcadores de pior prognóstico cardiovascular e metabólico. O estudo II avaliou o impacto do tratamento da apnéia obstrutiva do sono (AOS) sobre marcadores cardiovasculares em pacientes com acromegalia. Pacientes com acromegalia e AOS foram aleatorizados para tratamento noturno com Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) ou tratamento placebo com dilatador nasal. O placebo ideal para ser comparado com o CPAP em estudos randomizados na literatura é controverso, justificando, portanto, outra publicação que comparou os efeitos objetivos e subjetivos do CPAP e do dilatador nasal em pacientes com AOS e acromegalia.

A introdução abaixo não tem a pretensão de ser uma revisão extensa sobre acromegalia e DRS. Foram abordados tópicos que julgamos importantes para o contexto da presente tese.

## 1. Acromegalia

Acromegalia é uma palavra derivada do grego “akros”, extremidades e “megas”, grande. As primeiras descrições da acromegalia na era moderna datam de 1864, quando o crânio de uma mulher afetada por *prosopectasia* (palavra derivada do grego “*prosopon*”, face; e “*ektasis*”, alongamento) foi descrito por Verga.<sup>1</sup> Durante sua vida, a paciente sofria de desfiguração somática típica, arritmias e osteoartropatia, embora a autópsia revelasse uma pituitária gigante.<sup>1</sup> Em 1881, Brigidi<sup>2</sup> fez uma descrição clinicamente consistente com acromegalia após autópsia da pituitária de um ator italiano. No entanto, tanto Verga como Brigidi não esclareceram a patogênese da síndrome. Cinco anos após a descrição de Brigidi, Pierre Marie,<sup>3</sup> descreveu a acromegalia, após observação de dois pacientes que ele havia tratado no Hospital de Salpêtrière. Massalongo, em 1892, e Benda, em 1900, indicaram a causa da doença como originária da pituitária.<sup>2</sup> Em 1909, Harvey Cushing<sup>4</sup> relatou a remissão dos sintomas clínicos da acromegalia após hipofisectomia parcial, assim indicando a etiologia da doença bem como o tratamento em potencial.

A hipersecreção crônica do hormônio de crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) são as características central da acromegalia e em mais de 90% dos casos é causada por um adenoma hipofisário ou muito raramente pela hipersecreção eutópica ou ectópica de hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH).<sup>5</sup> GH em excesso e níveis elevados de IGF-1 são as características bioquímicas da doença e responsáveis pela característica clínica da acromegalia.<sup>6</sup> Hiperprodução do GH leva à produção excessiva de IGF-1 pelos

tecidos. As consequências deste quadro incluem o espessamento dos tecidos moles, retenção hídrica aumentada, alterações ósseas, cardiovasculares, pulmonares e metabólicas.<sup>7</sup> A doença é mais comum entre 30 e 50 anos de idade e não há predileção por gênero.<sup>8,9</sup>

Estudos epidemiológicos europeus revelaram uma prevalência 40 a 70 casos/milhão de habitantes com incidência anual de 3 – 4 casos/milhão de habitantes.<sup>10, 11</sup> Baseando-se nos trabalhos europeus, estima-se que cerca de 650 novos casos de acromegalia sejam diagnosticados anualmente no Brasil.<sup>8</sup>

O quadro clínico da acromegalia consiste no alargamento das extremidades, aumento progressivo das mãos e dos pés levando a mudança do tamanho dos calçados e a perda dos anéis. Ocorre também uma mudança lenta e progressiva da fisionomia, com aumento da proeminência frontal, espessamento do nariz e lábios, aumento da mandíbula com prognatismo, alargamento maxilar, do volume da língua e separação dos dentes culminando na face acromegálica.<sup>12, 13</sup> A deformidade pode também afetar o resto do esqueleto e, em casos graves, cifose com deformidade na caixa torácica pode ser observado.<sup>13</sup> Acromegalia pode causar uma variedade de sintomas tais como: hiper – hidrose, cefaleia, acroparestesia (síndrome do túnel do carpo) e artralgia. Rouquidão também pode ser observada.<sup>13</sup>

Em função do caráter insidioso da doença, da falta de conhecimento por parte da população sobre as características da doença, o diagnóstico é frequentemente realizado com atraso, cerca de 4 a 10 anos após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas.<sup>8, 13</sup> O diagnóstico da acromegalia é baseado na determinação da quantidade do GH e IGF-1 circulantes no sangue. Em 1999, ocorreu um *workshop* em Cortina (Itália) que discutiu quais os exames laboratoriais utilizados no

diagnóstico da acromegalia e os critérios de cura que deveriam ser empregados para avaliar a eficácia do tratamento.<sup>14</sup> Como resultado, foi estabelecido um consenso com as seguintes diretrizes para o diagnóstico da acromegalia: dosagem de GH randômico e IGF-1 sérico: se GH <0,4 ng/ mL e IGF-1 normal para idade e sexo, o diagnóstico de acromegalia está excluído quando não há qualquer doença intercorrente. Se um destes valores não for alcançado, está indicado o teste de tolerância oral a glicose (TTGo) que é realizado através da administração de 75g de glicose e dosagens subsequentes de GH e glicose no início e a cada 30 minutos durante 2 horas. Durante este teste, caso GH diminua para um valor <1,0 ng/ mL a acromegalia estará excluída. Níveis integrados médios de GH de 24 horas apresentam excelente correlação com o TTGo e níveis <2,5 ng/ mL também excluem acromegalia. Entretanto, este exame não é viável para realização na prática clínica. Vários exames não fornecem auxílio adicional para o diagnóstico de acromegalia e incluem proteína ligadora – 3 do IGF (IGF – BP3), GH urinário e testes de estímulo com hormônio liberador de tireotrofina (TRH), hormônio liberador de gonadotrofina (LHRH) ou GHRH. Os testes de estímulo como TRH e LHRH não são superiores ao TTGo e apresentam risco (apoplexia hipofisária após TRH).<sup>14</sup>

O tratamento da acromegalia tem como objetivo controlar o tumor, normalizar os níveis de GH e IGF-1 e reduzir a mortalidade. Três modalidades terapêuticas estão disponíveis: a cirurgia, a radioterapia e a terapia medicamentosa que inclui análogos da somatostatina, agonistas dopaminérgicos e antagonistas do receptor de GH. Classicamente a cirurgia por via transfenoidal é a modalidade de escolha inicial, no entanto, para pacientes no qual a cirurgia está contra indicada (ex. tumores grandes e invasivos), a terapia farmacológica deve ser considerada como primeira

escolha. Atualmente a radioterapia tem sido reservada para os tumores agressivos que se mostrem refratários às terapias cirúrgicas e medicamentosas.<sup>15</sup>

## **1.2. Acromegalia e doenças cardiovasculares**

A acromegalia está associada com o surgimento de complicações cardiovasculares, pulmonares e metabólicas que cursam com aumento da mortalidade, redução da expectativa de vida e considerável impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes.<sup>16</sup> Estudos retrospectivos mostram que pacientes acromegálicos apresentam aumento de 2 – 3 vezes na taxa de mortalidade e diminuição da expectativa de vida em 10 anos, quando comparados com a população geral pareada para sexo e idade.<sup>10, 17-22</sup> As razões para esse aumento da mortalidade se devem especialmente, às complicações decorrentes do excesso crônico do GH e IGF-1.<sup>23</sup> De acordo com Holdaway e colaboradores<sup>16</sup> os principais determinantes da mortalidade na acromegalia são: níveis elevados de GH (acima de 2 µg/L), idade do paciente, presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a duração estimada da doença antes do tratamento. O aumento da mortalidade foi associado principalmente a doenças cardiovasculares que representam 60% das causas de morte seguidas das doenças respiratórias responsáveis por 25% e neoplasias responsáveis por 15%.<sup>10, 17-19, 24</sup> Investigações têm sugerido que a normalização dos níveis de GH e IGF-1 pode deter o progresso da cardiomiopatia, reduzindo a morbidade e mortalidade na acromegalia.<sup>25, 26</sup>

Atualmente, é descrita uma cardiomiopatia acromegálica específica caracterizada por hipertrofia biventricular concêntrica e fibrose intersticial é o principal achado.<sup>27, 28</sup> O envelhecimento e o maior tempo de duração da doença com maior exposição ao excesso de GH/IGF-1 são os maiores determinantes do distúrbio cardíaco.<sup>7</sup> Cerca de 20% dos acromegálicos jovens e normotensos têm hipertrofia cardíaca.<sup>29</sup> Em pacientes com menos de 40 anos e com acromegalia em atividade por 3 a 7 anos, 54% apresentavam evidências ecocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda, aumentando para 72% em pacientes entre 41 e 60 anos e com maior duração da doença,<sup>28</sup> ou seja, a hipertrofia cardíaca sem dilatação ventricular é o achado comum e precoce na acromegalia.<sup>23</sup>

Além da hipertrofia ventricular esquerda, que pode ocorrer em cerca de 60% dos pacientes,<sup>30</sup> outras alterações como HAS, arritmias, valvulopatias e a doença arterial coronariana também podem ser encontradas. HAS é considerada um dos mais importantes fatores prognósticos para mortalidade na acromegalia e afeta mais de 40% dos pacientes acromegálicos.<sup>31</sup> Um dos mecanismos que provavelmente contribui para induzir a HAS na acromegalia é o aumento do volume plasmático.<sup>7</sup> A evidência de um aumento no *pool* total de trocas de sódio, tanto em acromegálicos normotensos quanto hipertensos, suporta essa ideia, uma vez que, existe relação direta entre o *pool* de trocas de sódio e os níveis pressóricos.<sup>7</sup> É importante considerar o papel das alterações da glicemia e da sensibilidade à insulina no surgimento da HAS na acromegalia. Colao e colaboradores<sup>32</sup> encontraram um significativo aumento nos níveis pressóricos em pacientes acromegálicos associados com redução da tolerância à glicose ou diabetes comparados àqueles com tolerância à glicose normal. Rigidez arterial aumentada também proporciona aumento da pressão sistólica central como reflexo da maior carga imposta à

periferia.<sup>23</sup> A elevação da pressão central e a redução da complacência arterial levam ao desenvolvimento subsequente de hipertrofia ventricular esquerda.<sup>23</sup> A partir deste conceito, a rigidez arterial em acromegálicos tem sido avaliada.<sup>33-35</sup>

Estima-se que arritmias ocorram em cerca de 40% dos acromegálicos<sup>7</sup>. As extrassístoles supraventriculares não parecem ocorrer mais frequentemente em acromegálicos, ao contrário, extrassístoles ventriculares, fibrilação atrial paroxística, doença do nó sinusal, taquicardia ventricular e bloqueio de ramos são arritmias comuns em acromegálicos, especialmente em picos de esforço físico.<sup>23</sup>

A doença valvular cardíaca é um importante componente da disfunção ventricular, mas as alterações da válvula mitral e aórtica têm sido relativamente pouco abordadas na acromegalia.<sup>7</sup> Pereira e colaboradores<sup>36</sup> investigaram a prevalência de doença valvar em 40 acromegálicos (22 pacientes em remissão e 18 com doença ativa) e 120 controles. Por meio de ecocardiograma com Doppler, foi encontrada regurgitação aórtica em 30% dos pacientes, contra 7% dos controles, e regurgitação mitral em 35% dos pacientes contra 32 dos controles e correlação significativa com a duração da doença.<sup>36</sup>

O impacto da doença arterial coronariana na acromegalia ainda é limitado e controverso.<sup>7, 30, 37-39</sup> Muitos estudos investigam grupos heterogêneos, que incluiu pacientes acromegálicos virgens de tratamento, pacientes com a doença não controlada e resistente ao tratamento e os pacientes em remissão que estavam com ou sem tratamento.

A acromegalia, portanto, está associada a complicações cardiovascular. A mortalidade por doenças cardiovasculares entre os pacientes com acromegalia não

tratadas ou parcialmente tratadas é aproximadamente o dobro da taxa de indivíduos saudáveis e os DRS são apontados como uma possível causa.<sup>40</sup> A diminuição da morbimortalidade cardíaca inclui o adequado controle dos níveis de GH e IGF-1. Provavelmente o maior benefício que se pode oferecer aos pacientes acromegálicos nesse sentido é diagnosticar, cada vez mais precocemente a doença evitando-se, assim, a progressão da doença cardiovascular.<sup>23</sup> No entanto, a relação dos DRS com as complicações cardiovasculares em pacientes com acromegalia não está esclarecido.

Pacientes com acromegalia desenvolvem várias complicações respiratórias como consequência de alterações anatômicas que afetam os ossos e tecidos moles craniofaciais, mucosa respiratória/cartilagens, volumes pulmonares, geometria da caixa torácica, bem como atividade dos músculos respiratórios. Estas alterações resultam em alta prevalência de DRS.<sup>7</sup> No entanto, o papel dos DRS contribuindo para doença cardiovascular em pacientes com acromegalia não está esclarecido na literatura.

### **1.3. Distúrbios respiratórios do sono**

Os principais DRS presentes nos pacientes com acrometalia são constituídos pela AOS e apneia central (AC). AOS é caracterizada por obstruções parciais ou completas da via aérea superior durante o sono, levando fragmentação do sono e hipóxia intermitente.<sup>41</sup> A obstrução das vias aéreas superiores ocorre durante o sono quando existe uma queda do tônus da musculatura. Ao final de cada evento

respiratório (apneia ou hipopneia), os indivíduos apresentam microdespertares associados ao aumento do tônus muscular e restabelecimento da respiração. A causa da AOS é multifatorial. Os mecanismos associados à obstrução da via aérea superior incluem a hipertrofia de tonsilas palatina e faríngea, anormalidades craniofaciais, obesidade e alterações do controle da musculatura da via aérea superior. Os fatores de risco para a AOS são a obesidade, sexo masculino e idade avançada.<sup>42</sup>

A AOS é uma doença prevalente na população geral. Uma publicação recente avaliou, por meio da PSG, a prevalência da síndrome AOS em 1042 participantes representativos da população de São Paulo. Nesta casuística, os autores encontraram dados alarmantes: 32,8% apresentaram o diagnóstico, sugerindo que o distúrbio é mais comum do que se pensava.<sup>43</sup> A AOS está associada com múltiplos problemas de saúde.<sup>44</sup> Uma das características clínicas marcantes da AOS é o ronco alto e constante durante o sono.<sup>45</sup> Os sintomas do paciente com AOS também incluem a fragmentação do sono, causada por microdespertares frequentes, levando a muitos sintomas que incluem a hipersonolência diurna, fadiga crônica, irritabilidade, perda da libido, cefaleia matinal, perda de memória e de qualidade de vida.<sup>46</sup> Mais recentemente a AOS tem sido associada a complicações cardiovasculares<sup>46</sup> e metabólicas.<sup>47</sup>

Em contraste, AC é caracterizada por pausas respiratórias sem esforço inspiratório (constatados na PSG por ausência de esforço tóraco-abdominal)<sup>48</sup> é relativamente rara na população geral, sendo, no entanto, comum entre os pacientes com insuficiência cardíaca.<sup>49</sup> A fisiopatologia da AC é complexa e pode ser causada por vários problemas. A AC de causa idiopática observa-se uma hipersensibilidade

dos quimiorreceptores centrais e periféricos às variações de pressão do gás carbônico (CO<sub>2</sub>). A hiperventilação resultante determina a redução da pressão de CO<sub>2</sub> abaixo do limiar de apneia, deflagrando assim um episódio de AC. Pacientes com insuficiência cardíaca podem apresentar um padrão de respiração periódica onde as apneias e hipopneias centrais alternam-se com períodos de ventilação com um padrão crescente e posteriormente decrescente de volume corrente associados a despertares coincidentes com o pico de ventilação conhecida como respiração de Cheyne-Stokes.<sup>50, 51</sup>

A respiração de Cheyne-Stokes leva a um sono fragmentado,<sup>52</sup> oscilações da pressão arterial e do ritmo cardíaco,<sup>53, 54</sup> além de sintomas semelhantes à AOS, com sono de má qualidade, de arquitetura alterada e não restaurador, associados à hipersonolência e fadiga diurna.<sup>52, 55</sup> A presença de respiração de Cheyne-Stokes em pacientes com insuficiência cardíaca está associada a risco aumentado de morte.<sup>49</sup>

O padrão ouro para o diagnóstico dos DRS é a PSG, que monitora continuamente as variáveis eletrofisiológicas durante o sono, tais como eletroencefalograma, eletrooculograma, saturação de oxigênio, fluxo de ar, movimentos torácicos e abdominais e frequência cardíaca. Assim, a PSG noturna, permite além de avaliar a arquitetura do sono e a eficiência do sono também diagnosticar e diferenciar os distúrbios do sono.<sup>41, 56</sup>

Como alternativa à PSG, monitores portáteis com número reduzido de canais (fluxo de ar, detecção de movimentos respiratórios, saturação periférica de oxigênio e frequência cardíaca), são bastante utilizados na prática clínica, permitindo um

diagnóstico mais rápido e econômico dos DRS em população de alta probabilidade de DRS.<sup>57 58</sup>

Condições predisponentes, combinados com uma história de ronco, sono agitado, cefaleia ao acordar e sonolência diurna devem alertar para a possibilidade de DRS. Outras ferramentas de triagem de diagnósticos incluem uma série de questionários para a padronização.<sup>59-61</sup> A gravidade da AOS é medida pelo índice de apneias-hipopneias por hora de sono.<sup>62</sup> O IAH de 0 a 4,9 episódios por hora define um quadro de ausência de apneia do sono, de 5,0 a 14,9, um quadro leve, de 15,0 a 29,9 um quadro moderado e 30 ou mais eventos por hora de sono são consistentes com um quadro grave.

O tratamento de escolha para AOS moderada a grave é o uso de máscara nasal ou oronasal acoplado a gerador de CPAP.<sup>63</sup> O CPAP gera pressão positiva nas vias aéreas a níveis capazes de manter a região da faringe aberta mesmo durante o sono, evitando desta forma as interrupções respiratórias.<sup>63</sup> Os pacientes devem dormir todas as noites acopladas ao CPAP através de uma máscara. O CPAP virtualmente elimina os eventos respiratórios, diminui a sonolência, melhora a função cognitiva, humor,<sup>64</sup> melhora a qualidade de vida<sup>65</sup> e pode diminuir risco de doenças cardiovasculares<sup>66-69</sup> conforme será discutido abaixo.

#### 1.4. DRS e doença cardiovascular e metabólica

Desde o início da sua descrição, a AOS foi associada com doenças cardiovasculares. Inicialmente, uma alta prevalência de arritmias cardíacas noturnas,<sup>70</sup> HAS,<sup>71</sup> acidente vascular cerebral,<sup>72</sup> infarto agudo do miocárdio<sup>73</sup> e morte por doença cardiovascular<sup>72</sup> foram descritas entre os pacientes com AOS.

A AOS pode levar a consequências cardiovasculares através de vários mecanismos agudos desencadeados pelas obstruções recorrentes, incluindo hipóxia intermitente, geração de pressão negativa intratorácica durante os esforços respiratórios e via aérea ocluída e microdespertares.<sup>74</sup> Vários outros mecanismos intermediários foram descritos em associação com a AOS incluindo hiperatividade simpática, inflamação sistêmica, disfunção endotelial, resistência à insulina e aterosclerose.<sup>74, 75</sup> Hipóxia e hipercapnia aumentam a atividade do sistema nervoso simpático. Hipoxemia intermitente também pode ser essencial na gênese da inflamação sistêmica desencadeado pela AOS. As oscilações de pressões intratorácicas e microdespertares durante o sono associados com eventos de hipopneia e/ou apneia também aumentam a atividade simpática. Estresse oxidante contribui para lesão endotelial, aumento da produção de moléculas de aderência no endotélio, vasoconstrição e aterosclerose. Estes percursos podem constituir a gênese ou o agravamento da HAS e outras doenças cardiovasculares, segundo o qual a AOS medeia.<sup>74, 75</sup>

Estudos em corte transversal, bem como longitudinal têm demonstrado uma associação forte e consistente entre AOS e o desenvolvimento da HAS,

independente de outros fatores de confusão.<sup>71, 76, 77</sup> Talvez os dados mais convincentes implicando DRS, principalmente AOS, no desenvolvimento da HAS têm sido os resultados da *Wisconsin Sleep Choort*.<sup>76</sup> Neste estudo, um IAH  $\geq 15$  eventos/hora foi independentemente associado com um risco três vezes maior de desenvolver HAS, quando os participantes foram avaliados quatro anos após o estudo inicial. Estes dados implicam que uma proporção substancial do que é geralmente considerada como hipertensão essencial pode de fato ser hipertensão secundária à AOS não diagnosticada e não tratada.

Um aumento evidente de DRS, principalmente AOS, como um fator contribuinte para HAS, foi identificado nas diretrizes do *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JCN). As recomendações mais recentes (JCN VII), publicadas em 2003, incluíram AOS como uma das principais causas identificáveis de HAS.<sup>78</sup>

O tratamento com CPAP pode ter efeitos significativos na redução da pressão arterial durante o dia, não só em pacientes com hipertensão resistente, mas também em pacientes com hipertensão relativamente leve. Dois randomizados estudos controlados com placebo, em que o placebo consistiu em CPAP com níveis subterapêuticos de pressão nas vias aéreas, demonstraram que vários meses de tratamento com CPAP resultaram em uma pequena, mas significativa redução da pressão sanguínea durante o dia entre 1,3 a 5,3 mm Hg.<sup>67, 68</sup> Assim, parece haver dados consistentes implicando AOS não tratada no desenvolvimento de hipertensão, e demonstrando que o tratamento da AOS com CPAP é acompanhada por redução da pressão sanguínea durante o dia. Provas também suportam uma associação

independente entre DRS e cardiopatia isquêmica, arritmia, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral.<sup>79</sup>

Estudos recentes têm mostrado que a AOS está associada com aumento do risco de mortalidade e morbidade cardiovascular.<sup>76, 80</sup> Drager *et al.*<sup>81</sup> recentemente demonstraram que pacientes normotensos com AOS apresentam alterações estruturais cardíacas e rigidez arterial na mesma proporção que pacientes hipertensos, sendo que a associação desses dois fatores teve efeito aditivo no aumento da rigidez arterial, na massa do ventrículo esquerdo e conseqüentemente na porcentagem de hipertrofia ventricular. Em outro estudo, Drager *et al.*,<sup>82</sup> demonstraram que pacientes com AOS de meia idade que não apresentam doenças cardiovasculares têm sinais precoces de aterosclerose e todas as anormalidades vasculares correlacionaram-se significativamente com a AOS grave, a qual tem papel independente na progressão da aterosclerose. Buchner *et al.*<sup>83</sup> em seu estudo, sugerem que AOS está independente associada com aumento rigidez arterial. Além disso, o tratamento com CPAP reduziu significativamente a rigidez arterial.

Além das complicações cardiovasculares, já é bem estabelecida a associação entre os DRS e o aumento da resistência à insulina e do diabetes mellitus (DM).<sup>84, 85</sup> Estudos têm apontado para uma associação entre privação de sono e resistência à insulina,<sup>86</sup> DM tipo 2<sup>87</sup> e intolerância à glicose.<sup>88</sup> Assim com privação do sono, a hipóxia também pode causar resistência à insulina,<sup>89</sup> conseqüentemente aumento do risco para DM<sup>90</sup> e alterações no controle glicêmico.<sup>91</sup> Estas alterações causadas pelos DRS estão relacionadas com um maior índice de apneia-hipopneia<sup>92</sup> e maior

intensidade na dessaturação do oxigênio nos tecidos independentes da presença de obesidade.<sup>91, 93</sup>

A AC está associada à respiração de Cheyne-Stokes em pacientes com insuficiência cardíaca e também está associada a pior prognóstico cardiovascular.<sup>51, 94, 95</sup> Estudos mostram que o tratamento com CPAP em pacientes com insuficiência cardíaca e AC, melhora a função cardíaca, mas somente quando a pressão do CPAP está entre 8 e 12 cmH<sub>2</sub>O, e é acompanhada por uma redução no IAH.<sup>96, 97</sup> Estas conclusões implicam que o CPAP melhora a função cardiovascular ao longo do tempo em pacientes com insuficiência cardíaca e AC, atenuando os efeitos adversos cardiovasculares da AC.<sup>97</sup>

### **1.5. Acromegalia e DRS**

Os DRS são frequentes em pacientes com acromegalia. Roxburgh e A.J. Collis foram os primeiros a descrever a presença de ronco alto, sonolência excessiva diurna em pacientes com acromegalia. Apenas 10 anos mais tarde, W.F. Chappell e J.A. Booth observaram obstrução das vias respiratórias superiores associada com acromegalia. No entanto, em 1970 foi descrito a associação entre DRS e acromegalia.<sup>40</sup>

A sonolência diurna pode ser encontrada em torno de 30% nos pacientes acromegálicos.<sup>40</sup> Assim, alguns sintomas inespecíficos de acromegalia tais como: diminuição da vitalidade, déficit de concentração e memória, perda da libido e

impotência podem, em parte, ser atribuídos aos DRS, particularmente em pacientes sem evidência de hipopituitarismo.<sup>98</sup>

A AOS é mais prevalente na acromegalia do que a AC. Aproximadamente dois terços dos pacientes com acromegalia e apneia do sono têm AOS<sup>99</sup> e apresentam como fatores contribuintes a macroglossia, o prolapso da língua, as alterações craniofaciais,<sup>100</sup> o espessamento do tecido conjuntivo com aumento da colapsabilidade da faringe<sup>101</sup> e o espessamento dos tecidos moles das vias aéreas superiores, que somados, determinam o estreitamento das vias respiratórias, com aumento da resistência à passagem do ar e conseqüente colapso respiratório. A AC está presente em um terço dos pacientes com acromegalia. A fisiopatogênese da AC é pouco estabelecida. Dois mecanismos são postulados: (A) inibição reflexa do centro respiratório causado pelo estreitamento das vias aéreas; (B) hipersensibilidade dos quimiorreceptores provavelmente devido à elevação dos níveis de GH/IGF-1 ou do aumento do tônus somatostatinérgico.<sup>102</sup> A correlação entre níveis séricos de GH/IGF-1 e a gravidade dos DRS é controversa, alguns autores encontram correlação positiva<sup>103, 104</sup> enquanto outros não.<sup>102, 105</sup>

A prevalência dos DRS em pacientes com acromegalia é de aproximadamente 60%.<sup>98, 106-108</sup> Com métodos mais precisos para o diagnóstico do DRS, ou seja, com uso da PSG há um aumento na prevalência dos DRS: de 20-30% nos anos 80 para 60-70% nos últimos anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Prevalência de AOS e AC em pacientes com acromegalia.

Autor	Ano	Diagnóstico	Total (n)	AOS (n)	AC (n)	DRS (%)
Perks <i>et al.</i> <sup>109</sup>	1980	PSG	11	1	2	27
Hart <i>et al.</i> <sup>104</sup>	1985	PSG	21	3	1	19
Grunstein <i>et al.</i> <sup>106</sup>	1991	PSG	53	29	14	81
Blanco Perez <i>et al.</i> <sup>40</sup>	2004	PSG	17	9	1	60
Sze <i>et al.</i> <sup>110</sup>	2007	MP	13	5	1	46
Davi <i>et al.</i> <sup>108</sup>	2008	PSG	36	14	3	47
van Haute <i>et al.</i> <sup>111</sup>	2008	PSG	24	20	4	88
Roemmler <i>et al.</i> <sup>112</sup>	2012	PSG	52	25	3	58
Kashine <i>et al.</i> <sup>113</sup>	2012	PSG	13	5	1	88
Hernadéz – Gordillo <i>et al.</i> <sup>114</sup>	2012	PSG	35	34	0	97

O tratamento da acromegalia, por si só, não é necessariamente suficiente para o controle dos DRS. Até agora, resultados contraditórios têm sido relatados sobre a reversibilidade dos DRS após cirurgia ou terapia medicamentosa. Rosenow *et al.*<sup>103</sup> encontraram uma frequência relativa alta de DRS em pacientes com acromegalia em tratamento, pelo menos 21%. Alguns estudos mostram melhora significativa ou cura dos DRS após adenomectomia.<sup>110, 115, 116</sup> Outros estudos não observaram tal resultado,<sup>117</sup> apesar da normalização ou diminuição dos níveis hormonais,<sup>118</sup> provavelmente devido às mudanças craniofaciais irreversíveis.<sup>100, 101</sup> Há muitos relatos de alívio dos DRS com análogos da somatostatina e antagonista

do receptor de GH embora os DRS possam persistir após normalização dos níveis hormonais.<sup>105, 119-123</sup>

Os análogos da somatostatina por diminuírem a quimiossensibilidade à hipóxia, em humanos, poderiam ocasionar piora da apneia ou até mesmo induzi-la em pacientes com acromegalia.<sup>102</sup> No entanto, Grunstein e colaboradores<sup>105</sup> evidenciaram melhora da AC com o uso destas medicações em acromegálicos, o que poderia ser decorrente do efeito inibitório dos análogos da somatostatina na hiperresponsividade à hipóxia e hipercapnia encontrada nestes pacientes. Observou-se ainda que esta melhora está diretamente relacionada com os níveis hormonais de GH e IGF-1.<sup>107</sup>

Duarte e colaboradores<sup>124</sup> observaram em estudo pioneiro que o tratamento da AOS com CPAP em 12 pacientes com acromegalia resultou em redução da resistência a insulina aferido pelo clamp euglicêmico. Em pacientes com AOS e sem acromegalia benefício do uso CPAP sobre a resistência à insulina não é unânime na literatura.<sup>125-127</sup>

Tanto a acromegalia com os DRS estão associados a várias doenças cardiovasculares. Essa associação pode ser em função da sobreposição de fatores de risco comuns, tanto para os DRS como para doenças cardiovasculares. No entanto, não está clara qual a contribuição dos DRS para pior prognóstico cardiovascular e metabólico.

### 1.6. Justificativa do estudo

Esta tese foi realizada com a colaboração do grupo da acromegalia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HC-FMUSP), sob coordenação do Prof. Dr. Marcelo Dellano Bronstein. Parte do estudo de intervenção (estudo II), resultou do estudo do Dr. Felipe Henning Gaia Duarte que avaliou os efeitos CPAP na insulina resistente pela realização do *clamp* euglicêmico.<sup>124</sup> O presente estudo, portanto, faz parte dessa colaboração e resultou na tese aqui presente.

## **2. ESTUDO I**

---

## **2.1. Racional do estudo**

A acromegalia está associada a complicações cardiovasculares que podem contribuir para o aumento da mortalidade. Os DRS estão correlacionados com doença cardiovascular em pacientes da população geral. No entanto, não está claro se os DRS são simplesmente uma consequência da acromegalia, ou se uma vez presente, contribui para doença cardiovascular. Neste estudo, nossa hipótese é que os DRS estão associados à pior marcador cardiovascular e metabólico em pacientes com acromegalia.

## **2.2. Objetivos**

### **2.2.1. Objetivo Primário:**

- Determinar o impacto dos DRS em pacientes com acromegalia como fator para pior marcador cardiovascular e metabólico.

### **2.2.2. Objetivos Secundários:**

Determinar o impacto dos DRS em pacientes com acromegalia sobre:

- Qualidade do sono.
- Qualidade de vida.

## **2.3. Casuística e métodos**

### **2.3.1. Pacientes**

Os pacientes foram oriundos do ambulatório de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, situado no Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HC-FMUSP) e o estudo foi conduzido no Laboratório do Sono da Divisão de Pneumologia do InCor (Instituto do Coração) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do InCor e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado (ANEXO A). O período de recrutamento foi de 2009 a 2011.

### 2.3.2. Critérios de inclusão

- Pacientes do sexo masculino e feminino com faixa etária entre 18 – 70 anos de idade.
- Pacientes tratados com dose estável de análogos da somatostatina ou agonista dopaminérgico, pelo menos 6 meses antes de iniciar o estudo.
- Pacientes com comorbidades estáveis, sem necessidade provável de ajuste dos medicamentos ao longo do estudo.

### 2.3.3. Critérios de exclusão

- Doenças renais crônicas, caracterizadas pela redução do *clearance* de creatinina para menos que 30 mg/mL/min.
- Doenças hepáticas (ALT e/ou AST >3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e/ou bilirrubina sérica > 2x/LSN).
- Doenças oncológicas em atividades nos últimos 10 anos.
- Doenças endocrinológicas descompensadas como hipercortisolismo, hipo ou hipertireoidismo e hipogonadismo.
- DM descompensada (HbA1c > 8%).
- Pacientes em uso agudo ou crônico de drogas por via oral ou endovenosa (ex: álcool e outros depressores do sistema nervoso central) que pudessem interferir na avaliação dos DRS pela PSG.

- Pacientes com tratamento prévio para DRS com uso de CPAP.
- Doenças cardiológicas como angina instável e insuficiência cardíaca descompensada.
- Pacientes com histórico prévio de síndromes isquêmicas (coronarianas ou cerebrais).
- Pacientes com histórico de má adesão aos tratamentos médicos, ou pacientes com dificuldade de acesso ao hospital, seja por residirem longe (outras cidades ou estados) ou com dificuldades de deambulação, uma vez que, estes fatores poderiam interferir na execução do estudo.

#### **2.3.4. Critérios de diagnóstico da acromegalia**

O diagnóstico da acromegalia foi confirmado pela ausência de supressão do GH para níveis < 1,0 ng/mL durante o TTGo (75g de dextrose) associado a níveis de IGF-1 elevados para a idade ou pela observação de níveis de GH randômico acima de 1,0 ng/mL com IGF-1 elevados para idade (nos pacientes que não puderam ser submetidos ao TTGo).<sup>14, 128</sup>

### **2.3.5. Avaliações**

#### **2.3.5.1. Avaliação clínica**

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica para medida de pressão arterial, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC) e circunferência cervical e abdominal.

A pressão arterial: foi determinada pelos resultados médios de duas leituras de pressão arterial sistólica e diastólica em intervalos de 5 minutos usando um aparelho automático (modelo Hem-742INT; Omron Healthcare, Inc). Depois que os participantes estivessem sentados, pelo menos por 5 minutos, em uma cadeira com os pés no chão e o braço apoiado na altura do coração.<sup>78</sup> A HAS foi definida por pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq$  140 mm Hg ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq$  90 mm Hg<sup>78</sup> ou história clínica de tratamento anti-hipertensivo.

O peso corporal foi aferido com a utilização de uma balança digital Filizola®, com capacidade máxima de 180 Kg, com graduação a cada 10 gramas, estando os pacientes descalços e com roupas leves e orientados a esvaziar a bexiga antes da pesagem. A altura foi determinada por intermédio de um estadiômetro graduado em centímetros. Os pacientes foram posicionados descalços, com os pés juntos. Em posição ereta, olhando para frente. O IMC foi calculado, dividindo – se o peso pelo valor da altura elevado ao quadrado, sendo expresso em Kg/m<sup>2</sup>.

A aferição da circunferência cervical e abdominal foi realizada sempre pelo mesmo investigador, usando fita métrica plástica flexível graduada em milímetros, sendo o resultado expresso em centímetros. Para a medida cervical, foi tomado como referência o maior diâmetro cervical abaixo da cartilagem tireoidiana. Para a aferição da medida abdominal, foi tomado como parâmetro o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, passando a fita também pelo umbigo.

### 2.3.5.2. Questionários

Foram aplicados em todos os pacientes os seguintes questionários:

- Dados demográficos, hábitos e saúde geral (Apêndice A).
- Escala de Sonolência de *Epworth* (ESE) (Apêndice B): tem como objetivo avaliar a sonolência excessiva durante o dia. O paciente estima qual a probabilidade de cochilar em oito situações diferentes sendo: 0 – nenhuma chance de cochilar; 1 – pequena chance de cochilar; 2 – moderada chance de cochilar e 3 – grande chance de cochilar. A pontuação é baseada em uma escala de 0 – 24 pontos, com um escore > 10 pontos, o paciente tem sonolência excessiva durante o dia.<sup>59</sup>
- Índice de qualidade de sono de *Pittsburgh* (PSQI) (Apêndice C): elaborado em 1989 por Buysse DJ,<sup>61</sup> avalia a qualidade do sono no último mês. O questionário consiste em 19 questões auto-administradas e 5 questões respondidas por seus companheiros de quarto. As 19 questões são agrupadas em sete componentes com peso distribuídos numa escala de 0 a 3. Os componentes do

PSQI avaliam as queixas em relação ao sono são: a qualidade subjetiva do sono, a latência para o sono, a duração do sono, a eficiência habitual do sono, os transtornos do sono, o uso de medicamentos para dormir e a disfunção diurna. As pontuações destes componentes são somadas para produzir um escore global, que varia de 0 – 21, onde, quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono. Um escore global do PSQI > 5 indica que o indivíduo está apresentando grandes dificuldades em pelo menos dois componentes, ou dificuldades moderadas em mais de três componentes.<sup>61</sup>

- Questionário de qualidade de vida SF – 36 (Apêndice C): é um instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida, formado por 36 itens, englobados em oito escalas ou componentes: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta um escore final de 0 – 100, no qual zero corresponde o pior estado geral de saúde e 100 o melhor estado de saúde.<sup>129</sup>

### **2.3.5.3. Exames complementares**

- PSG: todos os pacientes foram submetidos a uma PSG de noite inteira no laboratório do sono do InCor-HCFMUSP com o sistema digital EMBLA Medicare – Flaga hf. Medical Devices, com 17 canais. As variáveis fisiológicas monitorizadas foram: eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma, eletrocardiograma, sensor de ronco e de posição, usando o sistema 10 – 20 de colocação de eletrodos como previamente descrito.<sup>130</sup> O fluxo aéreo foi detectado por 2 canais: termistor oronasal e transdutor de pressão nasal; cintas piezoelétricas registraram o esforço

respiratório do tórax e do abdômen. O estagiamento do sono foi feito de acordo com critérios padronizados para estudo do sono.<sup>131</sup> As apneias e hipopneias foram definidas de acordo com a *American Academy of Sleep Medicine Task Force*.<sup>41</sup> Apneias obstrutivas foram definidas como uma completa ausência de fluxo aéreo com duração de pelo menos 10 segundos associada a esforço respiratório. Apneias centrais foram definidas por uma completa ausência de fluxo aéreo com duração de pelo menos 10 segundos sem esforço respiratório. Hipopneias foram definidas por uma queda de fluxo significativa (> 50%) durante 10 segundos ou mais, associada a uma queda de, pelo menos, 3% da saturação da oxihemoglobina (SatO<sub>2</sub>) e /ou despertares. Apneias mistas foram definidas como um início central e terminando como obstrutiva e consideradas como apneias centrais para o propósito deste estudo. O IAH foi calculado pela soma dos episódios de apneias e hipopneias ocorridos por hora de sono.<sup>132</sup> Os DRS foram considerados presente quando IAH foi  $\geq 15$  eventos por hora de sono. Este ponto de corte foi adotado porque há um maior impacto dos DRS no controle da pressão arterial.<sup>71</sup> Pacientes com DRS foram classificados em ACS ou AOS dependendo da origem (central ou obstrutiva) da maioria (>50%) dos eventos respiratórios (apneias e hipopneias).

- Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA): foi realizada com o monitor SpaceLabs 90207 em todos os pacientes. Todas as análises da pressão arterial eram cegas para a presença ou ausência de DRS. pressão arterial foi aferida a cada 15 minutos durante o dia (8:00h à 23:00h) e a cada 20 minutos durante a noite (23:00h à 8:00h) com o manguito apropriado e colocado no braço não dominante. Os pacientes foram orientados a realizar suas atividades diárias normalmente e não mexer o braço durante a aferição. Todas as atividades foram registradas, pelos pacientes, em um diário. Avaliamos a pressão arterial durante o

dia e a noite.<sup>133</sup> Após remover a MAPA, o médico realizava o laudo e imprimia o relatório. Para o cálculo das médias de doze horas foram consideradas todas as medidas obtidas; para o cálculo das médias de vigília foram consideradas as medidas realizadas durante o período de 7:00h às 23:00h, e para o cálculo das médias de sono foram consideradas as medidas obtidas 23:00h às 07:00h. Um padrão de ausência do descenso da pressão arterial durante a noite foi definida como uma queda na PAS ou PAD de < 10% em comparação com a pressão arterial durante o dia.

- Velocidade de Onda de Pulso (VOP): todos os pacientes tiveram suas propriedades vasculares avaliadas. A VOP foi analisada com um dispositivo não invasivo automático, Complior (Colson, Gonesses Garges les Pins, França). Todas as medidas foram realizadas entre 14:00h 16:00h com o paciente em decúbito dorsal, enquanto acordado. A técnica de medição da VOP tem sido descrito previamente.<sup>134</sup> Resumidamente, as formas de ondas de pressão das artérias carótida comum e femoral foram registradas de forma não invasiva usando um TY – 306 Fukuda transdutor de pressão-sensível (Fukuda, Tóquio, Japão). As formas de onda de pressão foram digitalizadas a uma frequência de aquisição amostra de 500 Hz. As duas formas de onda pressão foram, então, armazenadas em um buffer de memória. Um sistema de pré-processamento automaticamente analisou o ganho em cada forma de onda e ajustou-o para a igualdade dos dois sinais. Quando o operador observada uma forma de onda de pulso de qualidade suficiente na tela do computador, a digitalização foi suspensa e cálculo de o atraso de tempo entre os dois sinais de pressão foi iniciada. As medições foram repetidas ao longo de 10 diferentes ciclos cardíacos, e a média foi utilizado para a análise final. A distância percorrida pela onda de pulso foi medida ao longo da superfície do corpo como a

distância entre os dois sites de gravação (D), Considerando que o pulso de tempo de trânsito (t) foi determinado automaticamente pelo Complior; a VOP foi automaticamente calculado como  $VOP = D / t$ . A validação desse método automático e sua reprodutibilidade foram anteriormente descritos.<sup>134</sup>

- Espessura da camada íntima-média (IMT) e diâmetro de carótida: foram feitas com um dispositivo de alta definição (eco-tracking - Wall Track System, Medical Systems Arnhem, Oosterbeek, Países Baixos) por um observador experiente e cego para o estudo. Todas as medidas foram realizadas entre 14:00h e 16:00h com o paciente em decúbito dorsal, enquanto acordado. Diâmetro da carótida e IMT foram avaliados com uma resolução alta sistema de eco-tracking (Wall Track System) juntamente com um ecógrafo vascular convencional bidimensional (Sigma Instrumentos Kontrom, Watford, UK) equipado com uma sonda 7,5 MHz. As medições foram realizadas do lado direito artérias carótidas comuns 1 cm abaixo da bifurcação no local da a parede distal. A IMT foi medida no ponto mais espesso, não incluindo placas, nas paredes perto e de longe com um programa de computador especialmente projetado. Uma alta taxa de reprodução da IMT tem sido anteriormente demonstrada.<sup>135</sup>

- Ecocardiograma: Os pacientes deveriam ter um ecocardiograma recente, realizado em até um ano da avaliação inicial, como medida objetiva da função cardíaca. O ecocardiograma bidimensional utilizando o modo-M foi obtido de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia.<sup>136</sup> Os gradientes sistólicos de repouso foram medidos com ajuda do Doppler contínuo em toda a cavidade e da via de saída do ventrículo esquerdo, orientando o transdutor medialmente e anteriormente e evitando o jato de regurgitação mitral, quando presente. Os pacientes mantinham uma respiração normal e a velocidade de pico e

o gradiente médio eram obtidos e registrados. O fluxo de entrada da válvula mitral foi registrado posicionando-se o cursor no nível da ponta do folheto valvar. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada pela fórmula de Simpson modificada. Os diâmetros internos (diastólico e sistólico) finais do ventrículo esquerdo, as espessuras diastólicas da parede posterior e do septo interventricular do ventrículo esquerdo e o diâmetro atrial esquerdo foram registrados. Padrões de enchimento diastólico foram classificados com base em estudos prévios.<sup>137</sup>

### **2.3.6. Procedimento**

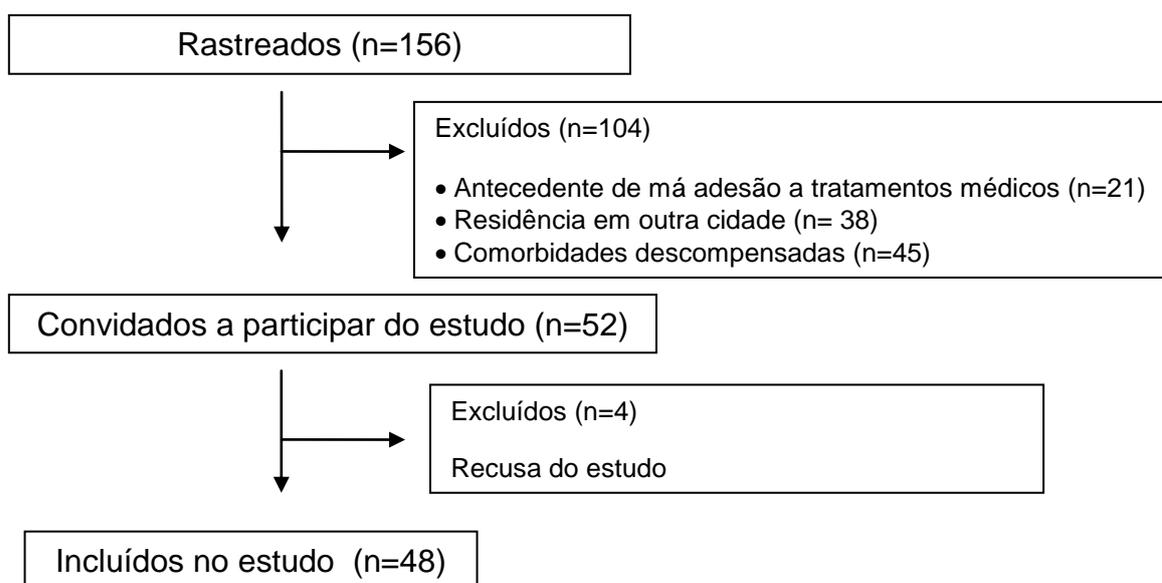
Após o convite para participar do protocolo, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi explicado e as dúvidas esclarecidas. Concordando em participar do estudo, duas vias do TCLE foram assinadas e datadas pelo investigador, pelo paciente, e se necessário fosse, pelo representante legal, uma via foi arquivada pelo pesquisador e a outra entregue ao sujeito da pesquisa ou a seu representante legal. Em seguida, os pacientes foram encaminhados para a realização da PSG diagnóstica dos DRS. Em outro dia, os pacientes retornaram, pela manhã, e encaminhados para realização do exame MAPA, e por fim, num terceiro dia, à tarde, retornaram, para a realização do exame de VOP.

### **2.3.7. Análise Estatística**

Os dados foram analisados com o programa Minitab versão do software estatístico 2.0. Todas as variáveis contínuas foram testadas para normalidade com teste de Anderson-Darling. Média  $\pm$  Desvio Padrão (DP) foi utilizada para estatística descritiva e intervalos interquartis quando apropriado. Se normalmente distribuído, as variáveis contínuas foram analisadas pelo teste t de Student. Análise não paramétrica foi realizada sobre as variáveis sem distribuição normal de isto é, teste de Kruskal-Wallis teste.  $\chi^2$  teste foi realizados em percentuais com o fator de correção de Yates ou teste exato de Fisher. Univariada e regressão logística múltipla foram utilizadas para análises de DRS como marcadores de pior prognóstico cardiovascular na população inteira. As variáveis com um valor de  $P < 0,1$  na análise univariada foram inseridas no modelo multivariado. Um valor de  $P < 0,05$  foi considerado significativo.

## **2.4. Resultados**

Dos 156 pacientes rastreados inicialmente, 104 não foram considerados elegíveis (Figura 1). Dos cinquenta e dois pacientes aptos para entrada neste protocolo, quarenta e oito pacientes foram incluídos no estudo.



**Figura 1 – Fluxograma da fase de recrutamento do estudo I**

Os dados antropométricos e dados clínicos da população estudada estão descritos na Tabela 2. A duração da acromegalia desde o seu diagnóstico foi obtida através dos registros clínicos com uma média de 8 ( 2 – 11) anos. Trinta e um pacientes (64%) estavam em tratamento com octreotide-LAR® e 13 pacientes (27%) com cabergolina®. 33 pacientes (69%) tinham sido submetidos à cirurgia transfenoidal e 5 pacientes (10%) a radioterapia. Vinte e dois pacientes (46%) tinham acromegalia em atividade sendo que acromegalia não controlada estava presente em 9 pacientes sem DRS e 13 pacientes com DRS ( $p=0,39$ ).

Do total de pacientes, 7 (14,5%) tinham um IAH < 5 eventos/h, 12 pacientes (25%) tinham um IAH entre 5 – 14,9 eventos/h, 11 pacientes (23%) tinham um IAH entre 15 – 29,9 eventos/h e 18 pacientes (37,5%) tinham um IAH  $\geq 30$  grave. Um total de 29 pacientes (60,4%) apresentava DRS (IAH  $\geq 15$  eventos/hora) sendo 88% AOS e 12% AC. As características da população de acordo com ausência e

presença de DRS estão descritas na Tabela 2. Vinte e dois pacientes tinham predomínio de AOS e 6 tinham predomínio de AC. Pacientes com DRS foram significativamente mais velhos, apresentavam um IMC maior, PAS e PAD elevados, bem como, o número de paciente em uso de diuréticos e análogos da somatostatina foram maiores do que nos pacientes sem DRS (Tabela 2).

**Tabela 2 – Dados antropométricos e características clínicas dos pacientes com acromegalia de acordo com ausência e presença de DRS.**

Características	Total (n=48)	DRS (-) (n= 19)	DRS (+) (n=29)	<i>P</i>
Idade, anos	52 ± 11	48 ± 12	56 ± 9	0,018
Sexo masculino, %	31	31	45	0,10
Branco, %	60	73	51	0,85
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	32,0 ± 5,5	29,4 ± 4,0	33,3 ± 5,9	0,014
Circunferência cervical, cm	40 ± 3	39 ± 3	40 ± 3	0,05
Circunferência abdominal, cm	98 (93 – 108)	96 (90 – 107)	100 (96 – 112)	0,09
Fumantes, %	8	5	10	0,31
HAS, %	62	52	69	0,06
DM, %	37	37	38	0,34
Cirurgia transfenoidal, %	69	74	66	0,38
Radioterapia	10	11	10	0,65
<b>Medicamentos</b>				
Diuréticos, %	29	10	43	0,02
β – Bloqueador, %	14	5	22	0,10
IECA, %	36	31	39	0,43
Bloqueador do Canal de Cálcio, %	24	21	26	0,52
BRAs, %	17	21	22	0,25
Antiplaquetário, %	17	10	22	0,25
Hipoglicemiante Oral, %	38	37	39	0,61
Análogos da somatostatina %	64	53	72	0,04
Antagonista dopaminérgicos, %	27	21	31	0,16

Valores estão descritos em média ± DP. Dados não paramétricos estão descritos em mediana e intervalo interquartil. DRS(-): Ausência de Distúrbios Respiratórios do Sono; DRS(+): Presença de Distúrbios Respiratórios do Sono; IMC: Índice de Massa Corpórea; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; IECA: Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina; BRAs: Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina.

Na Tabela 3 estão descritos os dados polissonográficos e o questionário de ESE.

**Tabela 3 – Resultado da PSG noturna e questionário de ESE de acordo com ausência e presença de DRS.**

Variáveis	Total (n=48)	DRS (-) (n= 19)	DRS (+) (n=29)	P
TTS, min	401 (361 – 436)	403 (360 – 448)	400 (350 – 430)	0,62
Eficiência do sono, %	86 (80 – 92)	86 (78 – 93)	86 (80 – 92)	0,44
Latência do sono, min	7 (3 – 20)	8 (5 – 24)	7 (1 – 20)	0,42
Latência do sono REM, min	101 (66 – 176)	104 (68 – 201)	82 (62 – 176)	0,56
Estágio 1, %	4 (3 – 6)	3 (2 – 5)	4 (3 – 7)	0,06
Estágio 2, %	66 ± 11	69 ± 12	69 ± 11	0,81
Estágio 3, %	12 ± 7	15 ± 7	10 ± 6	0,02
Sono REM, %	17 ± 7	19 ± 5	16 ± 8	0,05
Microdespertares, n	24 ± 15	14 ± 6	31 ± 16	<0,001
IAH, eventos/h	21,7 (6,8 – 42,6)	6,2 (2,3 – 11,4)	38,8 (24,9 – 55)	<0,001
IA, eventos/h	5 (1,0 – 16,0)	1 (0,2 – 3,0)	11,9 (5,3 – 29,2)	<0,001
IH, eventos/h	10,9 (4,9 – 23,2)	4,9 (1,6 – 6,2)	19,1 (13 – 32,9)	<0,001
Apneia Obstrutiva, n	18 (1 – 77)	2 (1 – 13)	50 (17 – 149)	<0,001
Apneia Central n	3 (1 – 10)	1 (0 – 3)	6 (2 – 13)	0,0003
SaO <sub>2</sub> min,%	83 (76 – 87)	87 (82 – 90)	79 (73 – 86)	0,0002
SaO <sub>2</sub> < 90%, %	0 (4 – 31)	0 (0 – 6)	10 (4 – 51)	0,001
ESE, escore (0-24)	9 ± 6	7 ± 6	11 ± 6	0,05

Valores descritos em médios ± DP. Os dados não paramétricos estão descritos em mediana e intervalo interquartil. PSG: Polissonografia; DRS (-): Ausência de Distúrbios Respiratórios do Sono; DRS(+): Presença de Distúrbios Respiratórios do Sono; TTS:Tempo Total de Sono; REM: Movimento Rápido dos Olhos; IAH: Índice de Apneias-Hipopneias; IA: Índice de Apneia; IH: Índice de Hipopneia; SaO<sub>2</sub>: Saturação da Oxihemoglobina; ESE: Escala de Sonolência de Epworth.

Os resultados laboratoriais e da MAPA estão descritos na Tabela 4. Apesar de não encontrarmos diferença estatística nos níveis de glicemia, o nível de hemoglobina glicada foi maior nos pacientes com DRS. Não encontrarmos diferença estatística no perfil lipídico em no nível de GH e IGF-1. Pressão arterial ambulatorial foi maior no grupo com DRS (Tabela 4). Os dados da MAPA durante o dia e durante a noite foram semelhantes em ambos os grupos (Tabela 4). Em contraste, a queda da PAS durante o sono foi menor nos pacientes com DRS do que nos pacientes sem DRS (Tabela 4).

**Tabela 4. – Resultado laboratorial e da MAPA de acordo com a ausência ou presença de DRS.**

Variáveis	Total (n=48)	DRS (-) (n= 19)	DRS (+) (n=29)	P
<b>Exames Laboratorial</b>				
Hemoglobina glicada, %	6,1 (5,5 – 6,5)	5,6 (5,4 – 6,2)	6,1 (5,9 – 6,7)	0,01
Glicemia, mg/dl	107 (95 – 115)	104 (94 – 115)	107 (96 – 115)	0,50
Creatinina, mg/dl	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,84
Colesterol, mg/dL	177 ± 33	181 ± 35	175 ± 31	0,63
LDL, mg/dl	103 ± 30	106 ± 34	100 ± 26	0,54
HDL, mg/dL	53 ± 15	54 ± 15	53 ± 15	0,86
Triglicerídeos, mg/dL	102 (72 – 140)	97 (66 – 143)	108 (76 – 136)	0,68
GH, ng/mL	0,9 (0,5 – 1,9)	1 (0,5 – 1,5)	0,9 (0,5 – 2,6)	0,51
IGF-1 ng/mL	246 (174 – 414)	247 (175 - 361)	243 (173 – 558)	0,79
<b>Pressão Arterial Ambulatorial</b>				
PAS, mm Hg	127 ± 15	122 ± 11	131 ± 17	0,02
PAD, mm Hg	85 ± 12	81 ± 6	88 ± 14	0,02
FC, bpm	69 ± 12	69 ± 13	69 ± 12	0,94
<b>MAPA</b>				
PAS 24h, mm Hg	120 ± 10	119 ± 9	121 ± 10	0,56
PAD 24h, mm Hg	74 ± 14	74 ± 6	75 ± 10	0,92
PAS vigília, mm Hg	121 ± 10	122 ± 10	121 ± 11	0,77
PAD vigília, mm Hg	77 ± 8	78 ± 6	76 ± 10	0,52
PAS sono, mm Hg	115 ± 11	113 ± 10	117 ± 12	0,21
PAD sono, mm Hg	69 ± 10	68 ± 9	70 ± 12	0,63
Descenso noturno PAS, mm Hg	6 (0 – 13)	11 (1 – 16)	2 (2 – 9)	0,05
Descenso noturno PAD, mm Hg	8 (3 – 15)	14 (6 – 16)	6 (0 – 13)	0,04
Ausência descenso noturno PAS, %	71	58	83	0,14
Ausência descenso noturno PAD, %	46	42	48	0,20

Valores estão descritos em média ± DP. Os dados não paramétricos estão descritos em mediana e intervalo interquartil. DRS(-): Ausência de Distúrbios Respiratórios do Sono; DRS(+): Presença de Distúrbios Respiratórios do Sono; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; GH: Hormônio do Crescimento; IGF-1: Fator de Crescimento do Tipo Insulina 1; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; MAPA: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

Os parâmetros vasculares e ecocardiográficos estão descritos de acordo com ausência e presença de DRS na Tabela 5. Não encontramos diferença estatística na VOP e IMT da artéria carótida nos pacientes com e sem DRS. Em contraste, diâmetro da artéria carótida nos pacientes com DRS foi maior do que nos pacientes sem DRS e a distensibilidade de carótida foi menor neste grupo do que do grupo sem DRS (Tabela 5). O estudo ecocardiográfico demonstrou que a fração de ejeção foi semelhante nos pacientes com e sem DRS (Tabela 5). Comparando com os pacientes sem DRS, pacientes com DRS apresentou com mais frequência disfunção diastólica e espessamento do miocárdio.

**Tabela 5. – Parâmetros vasculares e ecocardiográficos de acordo com ausência ou presença de DRS**

Variáveis	Total (n=48)	DRS (-) (n= 19)	DRS (+) (n=29)	P
<b>Parâmetros Vasculares</b>				
VOP (m/s)	10,51 ± 1,94	10,77 ± 1,78	10,35 ± 2,05	0,47
IMT da artéria Carótida (µm)	0,73 ± 0,21	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,2	0,91
Diâmetro de carótida (µm)	7135 (6508 – 7602)	6795 (6072 – 7341)	7244 (6646 – 7685)	0,03
Distensibilidade da carótida (µm)	5,52 ± 2,03	6,32 ± 2,16	5,01 ± 1,80	0,04
<b>Ecocardiograma</b>				
FE, %	66 ± 6	66 ± 7	66 ± 5	0,93
Septo, mm	11 ± 2	10 ± 1	11 ± 2	0,04
Disfunção Diastólica, n	13 (27)	2 (10)	11 (39)	0,013
Espessamento do miocárdio, n	7 (14)	0	7 (24)	0,008

Valores estão descritos em media ± DP. Os dados não paramétricos estão descritos em mediana e intervalo interquartil. DRS (-): Ausência de Distúrbios Respiratórios do Sono; DRS(+): Presença de Distúrbios Respiratórios do Sono; VOP: Velocidade de Onda de Pulso; IMT: Camada Íntima média; FE: Fração de Ejeção.

Na regressão logística univariada a presença de DRS se associou de forma independente com a idade, PAS, PAD, diâmetro de carótida, distensibilidade de carótida e disfunção diastólica. No modelo multivariada a presença de DRS se associou de forma independente com idade, PAD, diâmetro de carótida e distensibilidade de carótida (Tabela 6).

**Tabela 6. - Fatores associados com DRS entre pacientes com acromegalia.**

	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Idade	1,08 (1,02 – 1,16)	0,01	1,14 (1,03 – 1,27)	0,01
Circunferência abdominal	1,03 (0,99 – 1,07)	0,17		
PAS	1,05 (1,00 – 1,09)	0,04	0,89 (0,77 – 1,03)	0,12
PAD	1,06 (1,00 – 1,13)	0,05	1,36 (1,00 – 1,85)	0,04
HAS	2,00 (0,60 – 6,61)	0,25		
Diâmetro de carótida	1,00 (1,00 – 1,00)	0,03	1,00 (1,00 – 1,00)	0,07
Distensibilidade da carótida	0,72 (0,52 – 1,00)	0,05	0,53 (0,28 – 0,99)	0,04
Ausência de queda noturna da PAS	1,77 (0,47 – 6,62)	0,39		
Ausência de queda noturna da PAD	1,28 (0,40 – 4,12)	0,67		
Disfunção Diastólica	5,19 (1,00 – 26,94)	0,05	4,95 (0,56 – 43,32)	0,14
Constante	-	-	-	0,02

Abreviações: DRS: Distúrbio Respiratório do Sono; OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de Confiança; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica.

O PSQI alterado foi encontrado em 26 pacientes (90%) com DRS e em 15 pacientes (79%) sem DRS. O escore do PSQI em pacientes com DRS foi significativamente maior, indicando pior qualidade de sono quando comparado com os pacientes sem DRS ( $p=0,005$ ) (Tabela 7). Em adição, pacientes com DRS apresentaram menor duração do sono e pior eficiência do sono. Apesar da menor duração do sono, os pacientes com DRS não demonstraram sonolência durante o dia, como indicado no resultado do questionário de ESE, que foi semelhante entre os grupos (Tabela 3).

**Tabela 7 – Resultado do questionário de *Pittsburgh* de acordo com ausência ou presença de DRS.**

Variáveis	Total (n=48)	DRS (-) (n=19)	DRS (+) (n=29)	<i>P</i>
Qualidade subjetiva do sono	1 (1 – 2)	1 (1 – 1)	1 (1 – 2)	0,14
Latência do sono	1 (0 – 3)	1 (0 – 2)	2 (1 – 3)	0,18
Duração do sono	1 (1 – 3)	1 (0 – 2)	2 (1 – 3)	0,008
Eficiência do sono	1 (0 – 3)	0 (0 – 1)	2 (1 – 3)	0,02
Distúrbio do sono	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	2 (1 – 2)	0,40
Uso de medicações para dormir	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	1,00
Disfunção durante o dia	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0,18
<i>Pittsburgh</i> (escore global)	8 (5 – 12)	6 (5 – 8)	9 (6 – 14)	0,005
<i>Pittsburgh</i> (escore > 4), %	41 (85)	15 (79)	26 (90)	0,41

Os dados estão descritos em mediana e intervalo interquartil. DRS(-): Ausência de Distúrbios Respiratórios do Sono; DRS(+): Presença de Distúrbios Respiratórios do Sono.

O questionário de qualidade de vida (SF-36) está descrito na Tabela 8. Pacientes com DRS demonstraram pior capacidade funcional e pior aspecto físico quando comparado com os pacientes sem DRS. Dor, estado geral, vitalidade, aspecto social, aspecto emocional, aspecto mental não apresentaram diferença estatística entre os grupos (Tabela 8).

**Tabela 8. – Qualidade de vida entre os pacientes de acordo com ausência e presença de DRS observado através do questionário SF-36.**

Variáveis	Total (n=48)	DRS (-) (n= 19)	DRS (+) (n=29)	P
Capacidade Funcional	24 (19 – 28)	26 (24 – 29)	23 (15 – 27)	0.01
Aspecto Físico	7 (4 – 8)	8 (7 – 8)	6 ( 4 – 9)	0.02
Dor	7 (5 – 9)	6 (4 –8)	7 (6 – 9)	0.05
Estado Geral	6 (4 – 8)	6 (5 – 8)	6 (4 – 8)	0.89
Vitalidade	14 ± 4	15 ± 3	13 ± 5	0.07
Aspecto Social	8 (6 – 9)	8 (7 – 9)	8 (5 – 10)	0.43
Aspecto Emocional	5 (3 – 6)	6 (3 – 6)	4 (3 – 6)	0.62
Aspecto Mental	21 (18 – 24)	21 (19 – 24)	21 (17 – 24)	0.59

Os dados não paramétricos estão descritos em mediana e intervalo interquartil.

DRS(-): Ausência de Distúrbios Respiratórios do Sono; DRS(+): Presença de Distúrbios Respiratórios do Sono.

## 2.5. Discussão

Este estudo avaliou as alterações cardiovasculares e metabólicas associadas com DRS entre pacientes consecutivos com acromegalia. O estudo confirmou uma alta prevalência de DRS em pacientes com acromegalia. Os resultados mais relevantes e originais dizem respeito à associação dos DRS com marcadores de pior desfecho cardiovascular. Pacientes com DRS apresentaram menor descenso noturno da PAS, menor descenso noturno da PAD, aumento do diâmetro da carótida, menor distensibilidade da carótida, mudanças no relaxamento do ventrículo esquerdo e maior espessamento do miocárdio do que os pacientes com acromegalia e sem DRS. A análise multivariada revelou que idade, PAD e distensibilidade de carótida estão independentemente associadas com os DRS em pacientes com acromegalia. Os dados confirmam a hipótese de que os DRS podem contribuir para marcadores de pior prognóstico cardiovascular.

Nos últimos anos, história de cansaço e ronco tem sido frequentemente observada em pacientes com acromegalia. O aumento da prevalência da apneia do sono em pacientes acromegálicos deve-se ao aumento de estudos com seu diagnóstico e tratamento e só recentemente tornou-se claramente reconhecida como uma complicação da acromegalia.<sup>117, 138</sup> Estudos prévios têm relatado uma associação entre a apneia do sono e acromegalia.<sup>103, 106, 113</sup> A prevalência de AC e AOS é elevada nesta população entre 27% e 60%.<sup>104-106, 109, 117, 122</sup> DRS representam um fator de risco para a doença cardiovascular e podem contribuir para o aumento na mortalidade em acromegálicos.<sup>7</sup> No nosso estudo, observamos 60,4% dos

pacientes tinham DRS sendo 88% AOS e 12% AC, demonstrando que nossos dados estão de acordo com estudos relatados na Tabela 1.

Os DRS são comuns e frequentes em pacientes com acromegalia e aumentam significativamente o risco de alterações cardiovasculares. A detecção de alterações funcionais e estruturais na parede arterial tem sido recomendada como um forte fator de prognóstico para morbidade e mortalidade cardiovascular.<sup>139, 140</sup> Poucos estudos examinaram a rigidez arterial na acromegalia. Em nosso estudo não foi observada diferença estatística na VOP e IMT nos pacientes com e sem DRS. Smith *et al.*<sup>33</sup> avaliaram a onda da artéria radial em 16 pacientes normotensos com acromegalia, quando comparados aos controles saudáveis e observaram uma redução parcial após 3 meses de terapia de supressão do GH. Sakai *et al.*<sup>34</sup> relataram que em pacientes com acromegalia após a cirurgia transfenoidal nenhuma mudança na VOP, apesar da melhora na dilatação endotelial. Mais recentemente, Paisley *et al.*<sup>35</sup> descreveram um aumento significativo na VOP, mas IMT inalterado em 56 pacientes com acromegalia em comparação aos controles, considerando-se esse fenômeno como pressão-relacionada com enrijecimento da parede arterial.

Entre outros possíveis fatores que afetam a estrutura da parede arterial e sua função, comorbidades podem desempenhar um papel importante na acromegalia. A superprodução GH/IGF-1 poderia produzir efeitos vasculares prejudiciais em adição aos causados pela presença *per se* vários fatores de risco cardiovasculares, tais como HAS, dislipidemia e/ou alteração do metabolismo da glicose.<sup>7, 141</sup> HAS é considerada ser o fator mais importante na determinação de alterações da parede vascular, levando a rigidez arterial. O desequilíbrio do eixo GH/IGF-1 leva através de vários mecanismos patogênicos a um aumento na prevalência de HAS.<sup>142</sup> Na

literatura encontra-se prevalência de HAS em acromegalia entre 18 e 60.<sup>31, 143, 144</sup> Em nosso estudo 64% dos pacientes apresentaram HAS e destes, 74% dos pacientes com DRS eram hipertensos. Talvez, a maior prevalência no nosso grupo pode ser explicada pela associação doenças HAS e AOS.

Em nosso estudo, encontramos uma porcentagem elevada de pacientes que não apresentam descenso noturno da PAS e PAD (71% e 48% respectivamente). Os nossos resultados estão em contraste com aqueles observados por Minniti *et al.*<sup>144</sup> que em apenas um em cada sete acromegálicos com hipertensão foi observado ausência de descenso noturno da pressão arterial. Mas nossos resultados estão de acordo com os resultados observados por Terzolo *et al.*,<sup>145</sup> que em cinco dos sete pacientes definidos como hipertenso pela MAPA apresentaram ausência de descenso noturno da pressão arterial. Em concordância com o estudo de Pietrobelle *et al.*,<sup>146</sup> que obsevaram que em seis dos dez hipertensos e seis dos quinze normotensos apresentaram ausência de descenso noturno da pressão arterial observado através da MAPA, sugerindo uma associação com níveis elevados de GH.

O nosso estudo avaliou os parâmetros ecocardiográficos que podem indicar o remodelamento como consequência de pior pressão arterial e disfunção vascular. Pacientes com acromegalia e DRS apresentam, com mais frequência, alterações na disfunção diastólica e maior espessamento do miocárdio do que os pacientes com acromegalia e sem DRS. Semelhantes achados estão descritos entre pacientes com DRS sem acromegalia.<sup>147, 148</sup>

Finalmente, má qualidade do sono e pior qualidade de vida são comuns em pacientes com DRS caracterizada pela fragmentação do sono e pior arquitetura do

sono. Em nosso estudo 86% da nossa amostra relataram ter qualidade subjetiva do sono ruim, pior capacidade funcional, pior percepção do aspecto físico e mais dor do que os pacientes sem DRS. A redução da qualidade de vida em pacientes com acromegalia foi recentemente observado e está relacionada com atividade da doença, sexo feminino, indivíduos mais velhos, longa duração da doença e tratamento anterior com radioterapia.<sup>149-153</sup>

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, o número de pacientes é relativamente pequeno. Portanto, o estudo pode ter um baixo poder para detectar diferenças entre algumas variáveis cardiovasculares. Segundo, a natureza de um estudo transversal, não pode oferecer conclusões sobre relações de causalidade em parâmetros cardiovasculares.

## **2.6. Conclusão**

Nós verificamos uma alta frequência de DRS em pacientes com acromegalia. Vários marcadores de pior resultados cardiovascular, como maior pressão arterial diastólica e menor distensibilidade de carótida estão associados com os DRS. Pacientes com DRS e acromegalia tem pior qualidade de vida e pior qualidade do sono. Este estudo, entretanto, sugere que os DRS devem ser ativamente investigada, pois podem contribuir para pior desfecho cardiovascular em pacientes com acromegalia. Estudos são necessários para explorar o efeito do tratamento dos DRS no sistema cardiovascular e metabólico em pacientes com acromegalia.

## **3. ESTUDO II**

---

### **3.1. Racional do estudo**

Os DRS estão associados à pior desfecho cardiovascular em pacientes com acromegalia. No entanto, não está claro se o tratamento dos DRS com CPAP melhoram os parâmetros cardiovasculares, ou seja, reduz a pressão arterial de 24 horas e melhora os marcadores precoces de aterosclerose, ou seja, espessamento da carótida íntima, rigidez arterial e diâmetro da carótida.

### **3.2. Objetivo**

#### **3.2.1. Objetivo Primário:**

Em pacientes acromegalia e AOS avaliar:

- O impacto do tratamento da AOS com o uso do CPAP sobre o sistema cardiovascular em pacientes com acromegalia e AOS moderada a grave.

#### **3.2.2. Objetivos Secundários:**

- Avaliar o efeito objetivo e subjetivo do CPAP e dilatador nasal.

- Avaliar a qualidade do sono.
- Avaliar a qualidade de vida.

### **3.3. Casuística e métodos**

#### **3.3.1. Pacientes**

Os pacientes foram oriundos do ambulatório de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, situado no Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HC-FMUSP) e o estudo foi conduzido no Laboratório do Sono da Divisão de Pneumologia do InCor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC – FMUSP), O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do InCor e todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado (ANEXO A). O período de recrutamento foi de 2009 a 2011.

#### **3.3.2. Critérios de inclusão**

- Pacientes do sexo masculino e feminino com faixa etária entre 18 – 70 anos de idade.

- Pacientes com acromegalia controlada ou não.
- Pacientes tratados com dose estável de análogos da somatostatina ou agonista por pelo menos 6 meses antes de iniciar o estudo.
- Pacientes com diagnóstico de AOS moderada a grave, confirmada por meio da PSG.
- Pacientes com comorbidades estáveis, sem necessidade provável de ajustes dos medicamentos ao longo do estudo.

### **3.3.3 Critérios de exclusão**

- Doenças renais crônicas, caracterizadas pela redução do *clearance* de creatinina para menos que 30 mg/mL/min.
- Doenças hepáticas (ALT e/ou AST >3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e/ou bilirrubina sérica > 2x/LSN).
- Doenças oncológicas em atividades nos últimos 10 anos.
- Doenças endocrinológicas descompensadas como hipercortisolismo, hipo ou hipertireoidismo e hipogonadismo.
- DM descompensada (HbA1c > 8%).
- Pacientes em uso agudo ou crônico de drogas por via oral ou endovenosa (ex: álcool e outros depressores do sistema nervoso central) que pudessem interferir na avaliação do AOS pela polissonografia.
- Pacientes com tratamento prévio para AOS com uso de CPAP.

- Doenças cardiológicas como angina instável e insuficiência cardíaca descompensada.
- Pacientes com histórico prévio de síndromes isquêmicas (coronarianas ou cerebrais).
- Pacientes com histórico de não adesão aos tratamentos médicos, ou pacientes com dificuldade de acesso ao hospital, seja por residirem longe (outras cidades ou estados) ou com dificuldades de deambulação, uma vez que estes fatores poderiam interferir na execução do estudo.

#### **3.3.4. Critérios de diagnóstico da acromegalia**

O diagnóstico da acromegalia foi confirmado pela ausência de supressão do GH para níveis  $<1,0$  ng/mL durante o TTGo (75g de dextrose) associado a níveis de IGF-1 elevados para a idade ou pela observação de níveis de GH randômico acima de 1,0 ng/mL com IGF-1 elevados para idade (nos pacientes que não puderam ser submetidos ao TTGo).<sup>14, 128</sup> O critério utilizado para os pacientes em uso análogo da somatostatina foi a presença do GH acima de 1,0 ng/mL (determinado randomicamente) e/ou IGF-1 acima do limite da normalidade para a idade.<sup>128</sup>

### **3.3.5. Avaliações**

#### **3.3.5.1. Avaliação clínica**

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica para medida de pressão arterial, peso, altura, IMC e circunferência cervical e abdominal.

A pressão arterial foi determinada pelos resultados médios de duas leituras de PA sistólica e diastólica em intervalos de 5 minutos usando um aparelho automático (modelo Hem-742INT; Omron Healthcare, Inc) depois que os participantes estivessem sentados, pelo menos por 5 minutos, em uma cadeira com os pés no chão e o braço apoiado na altura do coração.<sup>78</sup> A hipertensão foi definida por PAS  $\geq$  140 mm Hg ou PAD  $\geq$  90 mm Hg ou história clínica de tratamento anti-hipertensivo.

O peso corporal foi aferido com a utilização de uma balança digital Filizola®, com capacidade máxima de 180 Kg, com graduação a cada 10 gramas, estando os pacientes descalços e com roupas leves e orientados a esvaziar a bexiga antes da pesagem. A altura foi determinada por intermédio de um estadiômetro graduado em centímetros. Os pacientes foram posicionados descalços, com os pés juntos. Em posição ereta, olhando para frente. O IMC (Índice de Massa Corpórea) foi calculado, dividindo – se o peso pelo valor da altura elevado ao quadrado, sendo expresso em Kg/m<sup>2</sup>.

A aferição da circunferência cervical e abdominal foi realizada sempre pelo mesmo investigador, usando fita métrica plástica flexível graduada em milímetros,

sendo o resultado expresso em centímetros. Para a medida cervical, foi tomado como referência o maior diâmetro cervical abaixo da cartilagem tireoidiana. Para a aferição da medida abdominal, foi tomado como parâmetro o ponto médio entre a última costela e a crista íliaca, passando a fita também pelo umbigo.

### **3.3.5.2. Questionários**

Foram aplicados a todos os pacientes os seguintes questionários:

- Demográficos, hábitos e saúde geral (Apêndice A).
- ESE (Apêndice B).
- PSQI (Apêndice C).
- Qualidade de vida - SF-36 (Apêndice D).
- Questionário de satisfação ao tratamento (Apêndice E): foi

desenvolvido para avaliar o quão satisfeito o paciente ficou com o tratamento, incluindo questões a sobre o impacto do tratamento na qualidade do sono como se sentia ao acordar, dificuldade em dormir, o efeito sobre a sonolência durante o dia e satisfação com o tratamento. Os pacientes também respondiam que nota daria para cada tratamento de 0 – 10 (0= ineficiente, 10= excelente). No final de cada estudo, quando os pacientes foram expostos a ambos os tratamentos, foi perguntado novamente que nota daria para cada tratamento comparando um com o outro. Em adição, os pacientes listaram os prós e contra de cada tratamento e perguntado qual o tratamento preferiram para o tratamento da AOS.

### **3.3.5.3. Exame complementar**

- PSG.
- MAPA.
- VOP.
- IMT e diâmetro de carótida.
- Ecocardiograma.

### **3.3.6. Casuística**

O levantamento dos prontuários do ambulatório de acromegalia dos HC – FMUSP foi realizado tomando como base todos os pacientes atendidos regularmente entre junho de 2005 até maio de 2011.

Desse modo, 156 prontuários foram avaliados com relação a suspeita da presença de AOS. Depois desta análise, foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes que estivessem em tratamento da acromegalia estável, há pelo menos 6 meses (controlados ou não) tendo realizado todas as terapias disponíveis para o controle da acromegalia e que não estivessem em tratamento para AOS com CPAP. Também foi cogitada a distância da residência do paciente até o centro de estudo. Aqueles que moravam fora da cidade de São Paulo não foram considerados para participar.

Após a verificação de todos os critérios de inclusão exclusão, 20 pacientes foram considerados aptos para entrada neste protocolo de pesquisa.

### **3.3.7. Procedimento**

Após o convite para participar do protocolo, O TCLE foi explicado e as dúvidas esclarecidas. Concordando em participar do estudo, duas vias do TCLE foram assinadas e datadas pelo investigador, pelo paciente, e se necessário fosse, pelo representante legal, uma via foi arquivada pelo pesquisador e a outra entregue ao sujeito da pesquisa ou a sue representante legal. Em seguida, os pacientes foram encaminhados para a realização da PSG diagnóstica da AOS. Em uma segunda noite, uma nova PSG para titulação da pressão do CPAP foi realizada visando determinar a pressão do CPAP para corrigir a AOS e adaptação ao uso da máscara. Em uma terceira noite, nova PSG com adesivo nasal foi realizada visando determinar se o dilatador nasal apresentava algum efeito sobre o IAH.

Uma vez confirmada à presença de AOS moderada a grave havendo uma boa adaptação ao CPAP, os pacientes foram randomizados em dois braços, designados Grupo CPAP e Grupo placebo (adesivo nasal – ClearPassage® (A.K.C., Inc., Coreia) – fita adesiva sem propriedade medicamentosa).

A randomização foi realizada em blocos contendo quatro pacientes cada e determinada antes do início do estudo. Os pacientes foram alocados sequencialmente em cada bloco, de acordo com a ordem de conclusão da PSG diagnóstica. Os pacientes permaneciam por 3 meses em cada grupo, realizavam os

exames de MAPA e de VOP e respondiam os questionários ESE, PSQI e de satisfação do tratamento e trocaram de tratamento. Os pacientes que iniciaram com CPAP passaram a usar o adesivo por mais 3 meses e vice-versa. Os pacientes interromperam o tratamento por uma semana para depois iniciar o outro. Ao final do período, a pesquisa foi concluída com a repetição dos exames e respondiam ao questionário de satisfação.

### **3.3.8 Aparelho de CPAP**

Para o tratamento da AOS, foram utilizados aparelho de CPAP com umidificador aquecido modelo REMStar Pro com C-Flex (Respironics®, Inc., murrysville, PA).

### **3.3.9. Adesão ao tratamento com CPAP**

Os pacientes foram orientados e acompanhados por uma fisioterapeuta especializada em doença do sono e adaptação ao CPAP. Foi feito contato por telefone regularmente para checagem da adesão e para fornecer orientação. No primeiro mês os pacientes retornaram na primeira semana após início com CPAP e depois de 15 dias. No segundo e terceiro mês retornaram pelo menos 1 vez para visita clínica e aferição da adesão ao tratamento por intermédio da análise do *Smart Card* (cartão de memória do aparelho que registra o tempo efetivo de uso do CPAP).

### **3.3.10. Adesão ao tratamento com adesivo nasal**

Semelhante à contagem de pílulas, os pacientes recebiam um limitado número de adesivo nasal e a adesão foi avaliando contando a quantidade de adesivo nasal restante na próxima visita.

### **3.3.11. Procedimentos após o termino do estudo**

Após a conclusão do estudo todos os pacientes receberam o CPAP em definitivo e prosseguiram o seguimento clínico no ambulatório de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HC – FMUSP, com apoio do laboratório do sono da Disciplina de Pneumologia do InCor.

### **3.3.12. Análise Estatística**

Os dados foram analisados com o programa Minitab for Windows versão do software estatístico 2.0. Todas as variáveis contínuas foram testadas para normalidade com teste de Anderson-Darling e apresentadas como média  $\pm$  DP, mediana (intervalo interquartil) ou porcentagens como apropriado. Variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem e foram comparadas utilizando-se dos testes  $\chi^2$  ou teste exato de Fisher. Variáveis não categóricas foram comparadas

com os testes t-Student's ou teste de Mann-Whitney Rank Sum quando apropriado. ANOVA foi usado para comparar as variáveis quantitativas quando apropriado. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

### 3.4. Resultados

Dos 48 pacientes que participaram do primeiro estudo, 20 tinham critério de inclusão, mas 18 pacientes aceitaram participar do estudo 2 (Figura 2). Um paciente foi excluído por má adesão ao CPAP, resultando uma amostra final de 17 pacientes. Todos os pacientes estavam em tratamento para o controle da acromegalia com uso de octeotride-LAR e seis (13%) com uso de cabergolina. Nove pacientes (53%) tinham sido submetidos à cirurgia transfenoidal e 1 paciente (5,8%) a radioterapia. A duração da acromegalia desde o seu diagnóstico foi obtida através dos registros clínicos com uma média de  $6,5 \pm 5,1$  anos (1 – 18 anos). As características clínicas e os dados demográficos da população estudada, incluindo medicações estão descritas na Tabela 9. IMC não mudou durante o período de intervenção no final do tratamento com CPAP e uso de adesivo nasal ( $33,7 \pm 6,4 \text{ kg/m}^2$  vs.  $33,6 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$ ,  $p=0,79$ ).

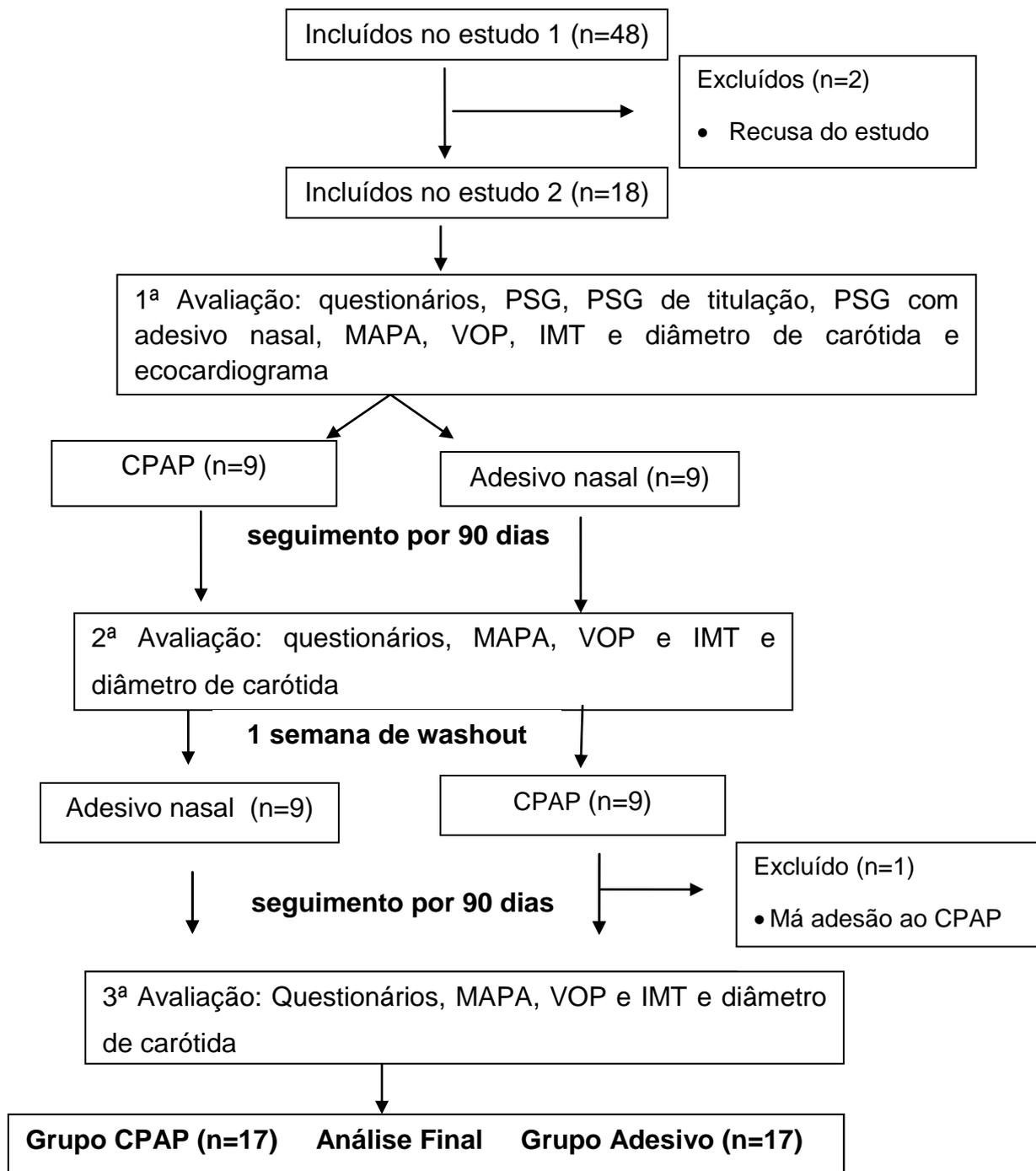


Figura 2 – Fluxograma do estudo II

**Tabela 9. – Dados antropométricos e características clínicas dos pacientes**

<b>Características</b>	<b>Total (n=17)</b>
Idade, anos	54 ± 10
Sexo masculino, %	53
IMC, kg/m <sup>2</sup>	34,0 ± 5,7
Fumante, %	0
Branco, %	41
Circunferência cervical, cm	42 ± 3
Circunferência abdominal, cm	105 ± 18
PAS ambulatorial, mm Hg	132 ± 16
PAD ambulatorial, mm Hg	89 ± 15
FC ambulatorial, bpm	71 ± 13
HAS, %	71
DM,%	47
<b>Medicações</b>	
Diuréticos, %	53
β – Bloqueador, %	23
Antiplaquetário, %	29
Inibidores da ECA, %	37
Bloqueadores do canal de cálcio, %	29
Bloqueador do receptor da angiotensina, %	29
Antiarrítmico, %	5
Vasodilatador, %	12
Hipoglicemiante oral, %	47
Agonista dopaminérgico	13
Análogo da somatostatina. %	100

Valores expressos em média ± DP. IMC: Índice de Massa Corpórea; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes *Mellitus*. ECA: Enzima Conversora da Angiotensina.

Em todos os exames de PSG, o tempo de registro foi acima do mínimo satisfatório (acima de 4 horas). Treze pacientes (76,4%) apresentaram AOS grave na PSG diagnóstica. Os dados da PSG diagnóstica, da PSG de titulação de CPAP e com uso de dilatador nasal estão descritos na Tabela 10. Como esperado, o CPAP eliminou virtualmente AOS. Em contraste, dilatador nasal não alterou significativamente a gravidade da AOS. A pressão média de CPAP foi de  $11 \pm 2$  cm H<sub>2</sub>O. A adesão ao uso do CPAP durante o estudo foi considerada satisfatória, sendo que os pacientes usaram o CPAP em 96% dos dias. O aparelho foi usado em média  $6 \pm 2$  h/noite. A porcentagem de uso do CPAP  $\geq 4$  horas/noite foi de 85%. O uso do adesivo nasal também foi considerado satisfatório, utilizado em 80% das noites.

**Tabela 10. – Dados do exame de polissonografia basal, com CPAP e com adesivo nasal**

Variáveis	Basal (n=17)	CPAP (n= 17)	Adesivo nasal (n=17)	P
Tempo de registro, min	468 ± 34	464 ± 42	450 ± 47	0,42
Tempo acordado, min	59 (36 – 82)	70 (54 – 120)	56 (42 – 87)	0,23
TTS, min	403 ± 50	372 ± 66	381 ± 53	0,26
Eficiência, %	89 (82 – 92)	87 (76 – 90)	87 (81 – 91)	0,35
Latência do sono, min	7 ( 1 – 18)	10 (2 -20)	10 (2 – 16)	0,64
Latência REM, min	118 ± 72	173 ± 106 <sup>b</sup>	102 ± 45	0,02
Estágio 1, %	5 (4 – 7)	6 (3 – 7)	4 (3 – 6)	0,96
Estágio 2, %	66 ± 10	65 ± 9	67 ± 13	0,83
Estágio 3, %	10 ± 6	14 ± 6 <sup>b</sup>	6 ± 6	0,001
Estágio REM, %	18 ± 8	17 ± 8	17 ± 7	0,98
Microdespertares, h	29,2 ± 9,8	15,0 ± 9,2 <sup>†b</sup>	35,2 ± 18,9	0,0001
AO, n	127 (52 – 260)	19 (10 – 34) <sup>†b</sup>	207 (40 – 265)	0,0001
AC, n	6 (3 – 12)	11 (3 – 22)	3 (1 – 14)	0,78
Hipopneia, n	165 (106- 239)	20 (13 – 43) <sup>†b</sup>	114 (70 – 147)	0,0001
IA, eventos/h	16,5 (8,4- 41,4)	3,3 (1,3 – 5,3) <sup>†b</sup>	30,0 (8,9 – 39,1)	0,0001
IAO	16 (8 – 41)	3 (1 – 5) <sup>†b</sup>	30 (9 – 39)	0,0001
IAC	0,9 (0,4 – 1,7)	1,5 (0,4 – 2,7)	1,2 (0,1 – 2,3)	0,68
IH	21,1 (15,6 – 40,3)	3,2 (2 – 6,8) <sup>†b</sup>	18,3 (13,5 – 21,9)	0,0001
Duração média eventos	18 ± 4	15 ± 3	17 ± 4	0,12
Duração máxima eventos	40 ± 14	29 ± 12 <sup>†b</sup>	49 ± 23	0,006
IAH, eventos/h	49,8 ± 23,7	8,1 ± 5,2 <sup>†b</sup>	47,4 ± 25,4	0,0001
IAH REM, eventos/h	52,5 ± 28,7	9,6 ± 7,5 <sup>†b</sup>	54,7 ± 27,2	0,0001
IAH supina, eventos/h	56,4 (31,4 – 81,3)	8,2 (2,4 – 20,6) <sup>†b</sup>	64,0 (35,6 – 79,1)	0,0001
Sat O <sub>2</sub> média, %	93 (90 – 94)	95 (92 – 96)	93 (91 – 94)	0,06
Sat O <sub>2</sub> min, %	74 ± 10	87 ± 6 <sup>†b</sup>	75 ± 10	0,0001
Tempo Sat O <sub>2</sub> < 90, min	21 (4 – 55)	0,5 (0 -8)	12,7 (4 – 45)	0,16
Tempo Sat O <sub>2</sub> < 80, min	0,4 (0 -2)	0 (0 – 0)	0,1 (0 -2)	0,18

Valores expressos em média ± DP. Os dados não paramétricos estão descritos em mediana e intervalo interquartil. CPAP: Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas; TTS: Tempo Total de Sono; REM: Movimento Rápido dos Olhos; AO: Apneia Obstrutiva; AC: Apneia Central; IA: Índice de Apneia; IAO: Índice de Apneia Obstrutiva; IAC: Índice de Apneia Central; IH: Índice de Hipopneia; IAH: Índice de Apneia – hipopneia. Sat O<sub>2</sub>: Saturação da Oxihemoglobina.

<sup>†</sup> Comparação entre CPAP com basal; <sup>b</sup> Comparação entre CPAP com adesivo nasal.

Os dados laboratoriais e da MAPA estão descritos na Tabela 11 no basal, após o uso do CPAP e após o uso do adesivo nasal. Não houve diferença estatística entre as variáveis no basal, após uso do CPAP e após uso do adesivo nasal.

**Tabela 11. – Resultado laboratorial e da MAPA no basal, após o uso do CPAP e do adesivo nasal.**

Variáveis	Basal (n=17)	CPAP (n= 17)	Adesivo nasal (n=17)	P
<b>Exames Laboratorial</b>				
Hemoglobina glicada, %	6,2 (5,9 – 6,7)	6,1 (5,6 – 6,5)	6,2 (5,5 – 6,4)	0,76
Glicemia, mg/dl	105 (98 – 150)	107 (103 – 117)	95 (91 – 110)	0,06
Creatinina, mg/dl	0,88 ± 0,24	0,86 ± 0,16	0,85 ± 0,19	0,93
Colesterol, mg/dL	171 ± 31	173 ± 40	179 ± 42	0,82
LDL, mg/dl	49 ± 17	44 ± 13	48 ± 18	0,65
HDL, mg/dL	103 (80 – 117)	107 (66 – 117)	100 (80 – 117)	0,58
Triglicerídeos, mg/dL	121 ± 50	140 ± 77	117 ± 55	0,52
GH, ng/mL	1,1 (0,5 – 2,9)	0,7 (0,3 – 2,3)	0,7 (0,4 – 2,0)	0,55
IGF-1 ng/mL	252 (182 – 446)	337 (215 – 700)	224 (201 – 409)	0,57
<b>MAPA</b>				
PAS 24h, mm Hg	122 ± 9	125 ± 12	128 ± 11	0,37
PAD 24, mm Hg	74 ± 11	77 ± 11	79 ± 11	0,46
PAS vigília, mm Hg	123 ± 9	127 ± 11	129 ± 10	0,23
PAD vigília, mm Hg	76 ± 11	79 ± 11	80 ± 10	0,46
PAS sono, mm Hg	120 ± 12	120 ± 14	124 ± 15	0,66
PAD sono, mm Hg	65 (60 – 82)	71 (66 – 82)	54 (52 – 63)	0,54
Descenso noturno PAS, mm Hg	4 ± 8	7 ± 6	5 ± 8	0,42
Descenso noturno PAD, mm Hg	9 (2 – 13)	7 (4 – 10)	4 (2 – 14)	0,91
Ausência descenso noturno PAS, n	14	13	14	0,97
Ausência descenso noturno PAD, n	7	8	12	0,45

Valores estão descritos em média ± DP. Os dados não paramétricos estão descritos em mediana e intervalo interquartil. CPAP: Pressão Positiva Contínua nas Vias aéreas; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; GH: Hormônio do Crescimento; IGF-1: Fator de Crescimento do Tipo Insulina 1; MAPA: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca.

Os parâmetros vasculares estão descritos na Tabela 12. Não encontramos diferença estatística na VOP, na IMT da artéria carótida, no diâmetro da carótida e na distensibilidade da carótida no basal, com uso do CPAP e com o uso do dilatador nasal. O estudo ecocardiográfico da população geral demonstrou uma fração de ejeção normal ( $67 \pm 5\%$ ), septo aumentado ( $12 \pm 2$ ). Nove pacientes (53%) apresentaram disfunção diastólica e 6 pacientes (35%) apresentaram espessamento do miocárdio.

**Tabela 12. – Parâmetros vasculares e ecocardiográficos no basal, com uso de CPAP e com uso de adesivo nasal.**

Parâmetros Vasculares	Basal (n= 17)	CPAP (n= 17)	Adesivo nasal (n=17)	P
VOP (m/s)	9,7 $\pm$ 2,1	9,0 $\pm$ 1,2	9,6 $\pm$ 1,5	0,69
IMT da artéria Carótida ( $\mu$ m)	7,4 ( 6,8 – 8,5)	7,5 (7,3 – 8,5)	7,2 <sup>154</sup>	0,91
Diâmetro de carótida ( $\mu$ m)	333 $\pm$ 152	384 $\pm$ 180	371 $\pm$ 146	0,66
Distensibilidade da carótida ( $\mu$ m)	0,7 (0,5 – 0,8)	0,7 (0,6 – 0,8)	0,7 (0,6 – 0,9)	0,15

Valores estão descritos em média  $\pm$  DP. Os dados não paramétricos estão descritos em mediana e intervalo interquartil. CPAP: Pressão Positiva Contínua nas Vias aéreas; VOP: Velocidade de Onda de Pulso; IMT: Camada Íntima média.

Os dados de sonolência excessiva durante o dia e os parâmetros subjetivos de qualidade do sono estão descritos na Tabela 13. Sete pacientes (41%) não referiram presença de sonolência diurna quando avaliados pela ESE no basal. Em 8 pacientes (47%) houve melhora na sonolência excessiva durante o dia com uso de CPAP e em 5 (29%) pacientes com uso de dilatador nasal.

Todos os pacientes apresentam PSQI alterado (PSQI >4 pontos) no início do estudo. Com uso do CPAP houve uma melhora significativa da percepção na

qualidade subjetiva do sono quando comparado com o basal. Assim também com o uso do adesivo nasal, mas a melhora foi maior com o CPAP (Tabela 13).

**Tabela 13. – Escala de Sonolência Excessiva de *Epworth* e Escore dos componentes e escore global do PSQI dos participantes no basal, com uso de CPAP e com uso de adesivo nasal.**

Variáveis	Basal (n=17)	CPAP (n= 17)	Adesivo nasal (n=17)	P
ESE, escore (0 – 24)	12 ± 6	5 ± 4 <sup>†</sup>	9 ± 7	0,002
Qualidade subjetiva do sono	2 (1 – 2)	1 (0 – 1) <sup>†</sup>	1 (1 – 2) <sup>‡</sup>	0,001
Latência do sono	2 (1 – 3)	0 (0 – 1) <sup>†</sup>	1 (0 – 2) <sup>‡</sup>	0,0001
Duração do sono	2 (1 – 3)	0 (0 – 1) <sup>†</sup>	1 (0 – 2) <sup>‡</sup>	0,0001
Eficiência do sono	2 (1 – 3)	0 (0 – 0) <sup>†</sup>	1 (0 – 2) <sup>‡</sup>	0,001
Distúrbio do sono	2 (1 – 2)	1 (0 – 1) <sup>†</sup>	1 (1 – 2)	0,001
Uso de medicações para dormir	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	1,00
Disfunção durante o dia	2 (2 – 2)	0 (0 – 1) <sup>†</sup>	1 (0 – 1) <sup>‡</sup>	0,001
PSQI , escore global	12 (7 – 14)	3 (1 – 5) <sup>†‡‡</sup>	5 (4 – 10) <sup>‡</sup>	0,0001
PSQI. n>4, %	100	29 <sup>†‡</sup>	59 <sup>‡</sup>	0,03

Valores expressos em média ± DP. Os dados não paramétricos estão descritos em mediana e intervalo interquartil. CPAP: CPAP: Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas. ESE: Escala de sonolência de *Epworth*; PSQI: Índice de qualidade de sono de *Pittsburgh*. <sup>†</sup> Comparação entre CPAP com basal; <sup>‡</sup> Comparação entre CPAP com adesivo nasal; <sup>‡‡</sup> Comparação entre adesivo nasal com basal.

Qualidade de vida dos pacientes no basal, após o uso do CPAP e após o uso do adesivo nasal está descrito na Tabela 14. Aspecto físico, vitalidade e aspecto social apresentaram melhoras significativas após o uso do CPAP quando comparado com o basal. Não houve melhoras significativas em nenhum dos oitos domínios após o uso do adesivo nasal.

**Tabela 14 – Questionário de qualidade de vida SF – 36 dos participantes no basal, com uso de CPAP e com uso de adesivo nasal.**

	Basal (n=17)	CPAP (n= 17)	Adesivo nasal (n=17)	<i>P</i>
Capacidade Funcional	24 (14 – 27)	27 (22 – 30)	24 (12 – 28)	0,29
Aspecto Físico	6 (4 – 8)	8 (8 – 8)†	8 (7 – 8)	0,03
Dor	5 (4 – 11)	8 (5 – 12)	7 (5 – 9)	0,14
Estado Geral	5 (3 – 8)	8 (5 – 9)	7 (4 – 8)	0,22
Vitalidade	14 (9 – 18)	19 (18 – 20)†	17 (11 – 19)	0,007
Aspecto Social	8 (5 -10)	10 (10 – 10)†	9 (8 – 10)	0,019
Aspecto Emocional	5 (3 – 6)	6 (6 – 6)	6 (5 – 6)	0,07
Aspecto Mental	22 ± 5	25 ± 4	20 ± 8	0,08

Valores expressos em média ± DP. Os dados não paramétricos estão descritos em mediana e intervalo interquartil. CPAP: Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas. †Para comparação entre CPAP com basal.

O relatório de satisfação com uso do CPAP e do dilatador nasal está descrito na Tabela 15. Os benefícios do CPAP percebidos pelos pacientes foram dormir melhor, ausência de ronco e melhora na sonolência durante o dia. As desvantagens do CPAP foram principalmente relacionadas com a utilização da máscara e inclui a necessidade de ajustá-la, a fim de impedir fugas de ar e desconforto da máscara principalmente relacionada com o *headgear*. Vantagens percebidas do uso do dilatador nasal foram a praticidade e o conforto. No final do estudo, 15 pacientes consideraram o CPAP e 2 pacientes consideraram o dilatador nasal o tratamento mais eficiente.

**Tabela 15 – Questionário de satisfação dos tratamentos com CPAP e dilatador nasal.**

		CPAP (N=17)	adesivo nasal (N=17)	<i>P</i>
Como foi seu sono com o tratamento?	Muito pior (n)	0	0	NS
	Pior (n)	0	4	
	Igual (n)	1	3	
	Melhor (n)	5	6	
	Muito melhor (n)	11	4	
Como você se sentiu ao acordar?	Muito pior (n)	0	0	NS
	Pior (n)	0	4	
	Igual (n)	1	4	
	Melhor (n)	6	7	
	Muito melhor (n)	10	2	
Você teve dificuldade para pegar no sono?	Pouca dificuldade (n)	1	2	NS
	Nenhuma dificuldade (n)	3	2	
	Muita dificuldade (n)	13	13	
Quão satisfeito você ficou com o tratamento?	Muito insatisfeito (n)	0	1	NS
	Insatisfeito (n)	0	3	
	Igual (n)	1	3	
	Satisfeito (n)	4	6	
	Muito satisfeito (n)	12	4	
O tratamento te ajudou no seu dia-dia?	Não (n)	0	6	NS
	Sim (n)	17	11	
Nota para o tratamento (0 – 10) 0 = nenhum efeito 10 = máximo efeito		9 ± 2	6 ± 3	0,001
Nota de ambos os tratamentos no final do estudo (0 – 10) 0 = nenhum efeito 10 = máximo efeito		9 ± 1	6 ± 3	0,001
Para você qual o tratamento foi melhor?		15	2	0,0001
Qual o melhor tratamento para AOS?		15	2	0,0001

Valores expressos em média ± DP. CPAP: Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas.

### 3.5 Discussão

Este estudo avaliou o impacto do tratamento da AOS com uso de CPAP sobre o sistema cardiovascular em pacientes com acromegalia e AOS moderada a grave. Não encontramos diferenças significativas nos níveis de pressão arterial, queda da pressão arterial e na distensibilidade da artéria carótida durante o sono após terapia de CPAP em pacientes com acromegalia e AOS moderada a grave. Entretanto, observamos melhoras significativas em variáveis subjetivas, incluindo a qualidade sono, sonolência durante o dia e qualidade de vida.

O tratamento com CPAP é o mais eficaz para a AOS, impedindo a oclusão recorrente das vias aéreas superiores durante o sono.<sup>63</sup> No entanto, os efeitos do CPAP nasal sobre a pressão sanguínea revelaram resultados conflitantes.<sup>67, 68, 155-159</sup> Becker e colaboradores<sup>67</sup> observaram uma diminuição na pressão arterial média de 9,9 mm Hg com CPAP, enquanto houve um ligeiro aumento da pressão arterial com CPAP subterapêutica, após 65 dias de tratamento em pacientes com AOS. Campos-Rodrigues e colaboradores<sup>155</sup> demonstraram que o tratamento com CPAP à longo prazo (24 meses) aumentou a proporção de pacientes que recuperaram o padrão circadiano normal e observaram reduções significativas na PAD, mas apenas um efeito modesto sobre o outros parâmetros da MAPA em pacientes com AOS e HAS em uso de anti-hipertensivo. Eles sugerem que, em um grupo de pacientes hipertensos controlados, o tratamento com o CPAP não conseguiu reduzir a pressão arterial. Robinson e colaboradores<sup>158</sup> não observaram diferença na MAPA em pacientes com AOS moderada a grave sem hipersonolência diurna quando tratados com o CPAP terapêutico. Não encontramos alterações significativas nos níveis de

pressão arterial e queda da pressão arterial durante o sono após o uso CPAP em pacientes com acromegalia e AOS moderada a grave, provavelmente porque os nossos pacientes estavam sob terapia anti-hipertensiva e níveis de pressão arterial foram controladas em um grupo de pacientes no início estudo, esta pode ser a razão para os resultados negativos.

A IMT da artéria carótida é um fenótipo intermediário para aterosclerose precoce. Uma condição importante para avaliação da IMT da artéria carótida é bem aceita como uma ferramenta não – invasiva que pode prever o risco futuro de eventos clínicos vasculares.<sup>160, 161</sup> Uma série de estudos longitudinais têm examinado a relação entre IMT da artéria carótida e eventos futuros, mais frequentemente, a incidência de eventos cardíacos e eventos cerebrovasculares<sup>81, 160-163</sup> A avaliação da IMT da artéria carótida foi aplicada por diversos grupos de pesquisa para estudar diferentes populações com AOS. Embora análise transversal do *Sleep Heart Health Study* não encontrou nenhuma evidência que AOS leve a moderada está associada com aterosclerose subclínica.<sup>164</sup> Outros estudos sugerem que a AOS pode levar a aterosclerose precoce, como refletido pelo aumento do IMT da artéria carótida e ocorrência de aterosclerose, na ausência de qualquer comorbidade significativa.<sup>82, 165, 166</sup> Melhoria significativa na IMT da artéria carótida foi observada entre os pacientes que utilizaram o CPAP,<sup>69, 167, 168</sup> sugerindo um papel potencial do tratamento com o CPAP em reverter o dano endotelial devido a AOS. Drager e colaboradores.<sup>69</sup> em um estudo randomizado com duração de 4 meses e uso médio de CPAP de 6 horas, observaram que o tratamento da AOS melhora significativamente os sinais precoces de aterosclerose. Hui e colaboradores<sup>168</sup> verificaram redução na IMT da artéria carótida que ocorreu principalmente nos primeiros 6 meses e foi mantida em 12 meses em pacientes com

adesão ao CPAP (4,5 horas e 4,7 horas respectivamente). Apesar dos nossos pacientes apresentarem uma boa adesão ao CPAP (6,5 horas), um período de 3 meses provavelmente não seria o suficiente para vermos efeitos positivos no grupo de estudo.

O CPAP, embora eficaz no alívio dos sintomas, o seu papel na redução de morbidades à longo prazo, tais como doenças cardiovasculares, requerem avaliação em estudos que incluem intervenções controladas apropriadas. Devido à sua natureza física, um "placebo" ideal para CPAP provavelmente não existe. Neste contexto, várias alternativas, incluindo comprimidos, aparelhos orais e tratamento conservador têm sido utilizados em ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos do CPAP em diferentes resultados.<sup>64, 169, 170</sup> No entanto, há pouca pesquisa que avalia especificamente a eficácia dos "candidatos a placebo". Estudos têm defendido que o sham CPAP é um controle apropriado para CPAP.<sup>171 172</sup> No entanto, sham CPAP pode ser um placebo pobre devido aos seus efeitos negativos sobre a qualidade do sono e da capacidade do paciente para adivinhar o seu tratamento e desapontamento secundário sobre estar em um braço não tratada. Em contraste, adesivo nasal é altamente aceitável para os pacientes, muitos dos quais percebem os benefícios e, portanto, podem ser motivados a continuar em um estudo de longo prazo.

Em comparação com CPAP, o adesivo nasal não mostrou efeitos sobre os vários parâmetros polissonográficos, incluindo a estrutura do sono, microdespertares, IAH e SaO<sub>2</sub> min. Apesar da ausência de efeitos objetivos, os pacientes tratados com adesivo nasal apresentam uma melhoria significativa em várias medições subjetivas, incluindo a qualidade do sono, ronco intensidade e

sonolência durante o dia. A melhoria subjetiva associada com adesivo nasal foi intermediária e significativamente mais baixo do que os efeitos benéficos experimentados pelo CPAP. A comparação subjetiva no final do estudo mostrou que a grande maioria dos pacientes (15 em 17) consideraram a terapia com CPAP mais eficaz do que com o adesivo nasal. A alta adesão com adesivo nasal e melhorias subjetivas do sono associados à sua utilização suporta o conceito de que adesivo nasal é uma intervenção controle atrativo para o uso em estudos clínicos controlados para testar os efeitos do CPAP em pacientes com AOS moderada a grave em resultados objetivamente medidos (fisiológico, bioquímico).

Vários estudos têm mostrado que a qualidade de vida em pacientes com AOS é mais prejudicada do que em populações normais<sup>173, 174</sup> e foi melhorado por meio de tratamentos com o CPAP.<sup>173, 175, 176</sup> Bennet *et al.*<sup>176</sup> demonstrou que a qualidade de vida avaliada pelo SF-36 teve uma baixa correlação com a gravidade da AOS, avaliada pelo IAH e fragmentação do sono, os escores de energia e vitalidade no SF-36 foram significativamente correlacionada com a sonolência diurna excessiva avaliado pela ESE. Em nosso estudo 3 domínios da qualidade de vida apresentaram melhoras após o uso do CPAP enquanto que no grupo com adesivo nenhuma melhora estatística foi observada.

Nosso estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, o número de pacientes estudados foi relativamente pequeno. No entanto, a natureza do cruzamento do nosso estudo aumentou o poder estatístico e nos permitiu avaliar as diferenças nos braços CPAP e adesivo nasal não só no objetivo, mas também nos parâmetros subjetivos. Além disso, o desenho do estudo permitiu a comparação final dos pontos fortes e limitações de cada tratamento a partir da perspectiva do

paciente. Em segundo lugar, três meses tratamento, pode ter sido insuficiente para mostrar reversão dos efeitos da AOS sobre o sistema cardiovascular. Finalmente, a aceitabilidade de longo prazo e utilização do placebo necessita de mais estudos.

### **3.6. Conclusão**

Em conclusão, este estudo mostrou que o tratamento da AOS com CPAP em com acromegalia e AOS moderada a grave não proporcionou melhora significativa dos níveis de pressão arterial, queda da pressão arterial e distensibilidade da artéria carótida durante o sono, no entanto, a AOS é comum na nossa população. O nosso estudo também apontou para adesivo com placebo. A ausência de efeitos do CPAP sobre o desfecho cardiovascular em pacientes com acromegalia precisa ser avaliado em estudos maiores.

## **4. ANEXO**

---

## ANEXO A

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

##### DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:  
2. PESQUISADOR :  
CARGO/FUNÇÃO: ..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .....  
UNIDADE DO HCFMUSP:  
PESQUISADOR :  
CARGO/FUNÇÃO: INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .....  
UNIDADE DO HCFMUSP:
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:  
RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO   
RISCO BAIXO  RISCO MAIOR
4. DURAÇÃO DA PESQUISA :

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO- HCFMUSP

O nosso estudo vai estudar o sono e os parâmetros cardiovasculares, incluindo pressão arterial, rigidez arterial e carótida de pacientes como você. Caso concorde em participar do estudo,

you responderá várias perguntas sobre problemas de saúde passados e/ou atuais, medicamentos que usa normalmente e sobre como você dorme. Você também será submetido a 4 exames: um que vai avaliar como é seu sono, outro que irá monitorar a sua pressão arterial por 24 horas e 2 exames para avaliar a sua artéria. O exame do sono será feito durante uma noite em que você dormirá no laboratório do sono do Instituto do Coração para diagnosticar a apneia do sono. Em outra noite, repetirá o exame do sono mas agora com um uma máscara acoplado a gerador de pressão positiva continua em vias aéreas (CPAP) e por fim fará o exame do sono com adesivo nasal. Os outros três exames você realizará durante o dia no Instituto do Coração, sendo que um exame você ficará com um aparelho para monitorar sua pressão arterial por 24 horas e no dia seguinte trará de volta este aparelho para nós. Todos estes exames não causam dor. Após estes exames, através de sorteio, você usar ou o CPAP ou um adesivo nasal, por 3 meses, depois deste período, se você usou o CPAP irá usar o dilatador ou se usou o dilatador ira usar o CPAP por mais 3 meses, com um total de 6 meses de seguimento. Ao final de 3 meses ou com CPAP ou com adesivo nasal, você repetirá os exames.

O CPAP gera pressão positiva nas vias aéreas a níveis capazes de manter a região da faringe aberta mesmo durante o sono, evitando desta forma as interrupções respiratórias. Os pacientes devem dormir todas às noites acopladas ao CPAP através de uma máscara (nasal ou oronasal). O CPAP virtualmente elimina os eventos respiratórios, diminui a sonolência, melhora a função cognitiva, vigiância, melhora a qualidade de vida, promove queda da pressão arterial, reverte aterosclerose e diminui risco de mortalidade por doença cardiovascular. Adaptando ao CPAP você no final do estudo ganhará o aparelho e a máscara, caso contrário, se não adaptar ao CPAP, o aparelho e a máscara serão devolvidos. Você também ganhará o adesivo nasal por 3 meses. Uma vez por mês você virá ao laboratório do sono, para verificar como você está usando o aparelho e a máscara e também quando estiver usando o adesivo nasal você virá para pegar uma caixa que dura por 1 mês.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os investigadores são: Dr. Geraldo Lorenzi-Filho (tel. 30695486), Aline Cecília Silva Amaro (tel. 30695486) que podem ser encontrados no Instituto do Coração (InCor) no endereço: Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 43 - 7º andar bloco 1.

Se você tiver alguma consideração ou duvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 - 5º andar – Tel.: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – email: cappesq@hcnet.usp.br

Estou ciente que terei acesso às informações sobre os procedimentos, riscos, e benefícios relacionadas à pesquisa sempre que solicitar. Fui informado que a qualquer momento posso deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo ao meu atendimento na unidade.

Estou ciente da confidencialidade, do sigilo e da privacidade das informações obtidas. Em caso de algum dano à minha saúde em decorrência da pesquisa, está assegurada minha assistência no HCFMUSP.

Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.



## **5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

- 1 Verga A. A singular case of *prosopecrasia*. In: Bernasconi G, ed. Rendiconti del Reale Istituto Lombardo di Scienze e Lettere. 1864;1:110-7.
- 2 Lane JAL, E. R. History of acromegaly. In: Wass J, ed. Handbook of acromegaly. Bristol, UK: Bioscientifica. 2001:1-16.
- 3 Marie P. Sur deus cas d'acromegalie. Rev Med. 1886;6:297-9.
- 4 Cushing H. Partial hypophysectomy for acromegaly. Ann Surg 1909;50:1002–17.
- 5 Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Sep;82(9):2777-81.
- 6 Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med. 2006 Dec 14;355(24):2558-73.
- 7 Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev. 2004 Feb;25(1):102-52.
- 8 Donangelo I, Une K, Gadelha M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2003 Ago 2003;47(4):331-46.
- 9 Vieira Neto L, Taboada GF, Correa LL, Polo J, Nascimento AF, Chimelli L, et al. Acromegaly secondary to growth hormone-releasing hormone secreted by an incidentally discovered pheochromocytoma. Endocr Pathol. 2007 Spring;18(1):46-52.
- 10 Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. Clin Endocrinol (Oxf). 1980 Jan;12(1):71-9.

- 11 Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest.* 1993 Mar;16(3):181-7.
- 12 Maugans TA, Coates ML. Diagnosis and treatment of acromegaly. *Am Fam Physician.* 1995 Jul;52(1):207-13.
- 13 Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:17.
- 14 Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):526-9.
- 15 Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1509-17.
- 16 Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):667-74.
- 17 Wright AD, Lowry C, T. RF. Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 1970(34):1-16.
- 18 Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987 Apr;26(4):481-512.
- 19 Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 1988;223(4):327-35.
- 20 Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med.* 1993 May;86(5):293-9.
- 21 Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Jul;41(1):95-102.

- 
- 22 Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Aug;83(8):2730-4.
- 23 Fedrizzi D, Czepielewski MA. Cardiovascular disturbances in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Dec;52(9):1416-29.
- 24 Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):2929-34.
- 25 Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Santoro A, Affricano C, et al. Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Sep;55(3):307-13.
- 26 Colao A, Marzullo P, Ferone D, Spinelli L, Cuocolo A, Bonaduce D, et al. Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3132-40.
- 27 Lopez-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Apr;82(4):1047-53.
- 28 Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Feb;54(2):137-54.
- 29 Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Ferretti E, Cassone R, et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Jul;49(1):101-6.
- 30 Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology.* 2006;83(3-4):211-7.

- 31 Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Oct;63(4):470-6.
- 32 Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan;85(1):193-9.
- 33 Smith JC, Lane H, Davies N, Evans LM, Cockcroft J, Scanlon MF, et al. The effects of depot long-acting somatostatin analog on central aortic pressure and arterial stiffness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2556-61.
- 34 Sakai H, Tsuchiya K, Nakayama C, Iwashima F, Izumiyama H, Doi M, et al. Improvement of endothelial dysfunction in acromegaly after transsphenoidal surgery. *Endocr J*. 2008 Oct;55(5):853-9.
- 35 Paisley AN, Banerjee M, Rezai M, Schofield RE, Balakrishnannair S, Herbert A, et al. Changes in Arterial Stiffness But Not Carotid Intimal Thickness in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb 23.
- 36 Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan;89(1):71-5.
- 37 Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, Rossi G, Gavioli S, Di Bello V, et al. Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a five-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4271-7.
- 38 Akutsu H, Kreutzer J, Wasmeier G, Ropers D, Rost C, Mohlig M, et al. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *Eur J Endocrinol*. 2010 May;162(5):879-86.

- 39 Herrmann BL, Severing M, Schmermund A, Berg C, Budde T, Erbel R, et al. Impact of disease duration on coronary calcification in patients with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Sep;117(8):417-22.
- 40 Blanco Perez JJ, Blanco-Ramos MA, Zamarron Sanz C, Souto Fernandez A, Mato Mato A, Lamela Lopez J. Acromegaly and sleep apnea. *Arch Bronconeumol*. 2004 Aug;40(8):355-9.
- 41 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.
- 42 Lorenzi-Filho G. Distúrbios respiratórios do sono e doenças cardiovasculares. São Paulo, 2006. Dissertação de livre-docência. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- 43 Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010 May;11(5):441-6.
- 44 Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
- 45 Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):82-93.
- 46 Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future: report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2004 Mar 2;109(8):951-7.

- 
- 47 Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010 Feb;208(2):490-5.
- 48 American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 2 ed Werchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- 49 Bradley TD, Floras JS. Pathophysiologic and therapeutic implications of sleep apnea in congestive heart failure. *J Card Fail*. 1996 Sep;2(3):223-40.
- 50 Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Oct;160(4):1101-6.
- 51 Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*. 1999 Mar 23;99(11):1435-40.
- 52 Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, Kryger MH. Respiration and abnormal sleep in patients with congestive heart failure. *Chest*. 1989 Sep;96(3):480-8.
- 53 Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, Fitzgerald F, Kleiman J, Douglas Bradley T. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Sep;162(3 Pt 1):808-13.
- 54 Lorenzi-Filho G, Dajani HR, Leung RS, Floras JS, Bradley TD. Entrainment of blood pressure and heart rate oscillations by periodic breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Apr;159(4 Pt 1):1147-54.
- 55 Dowdell WT, Javaheri S, McGinnis W. Cheyne-Stokes respiration presenting as sleep apnea syndrome. Clinical and polysomnographic features. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Apr;141(4 Pt 1):871-9.

- 56 Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005 Apr;28(4):499-521.
- 57 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 Dec 15;3(7):737-47.
- 58 Danzi-Soares NJ, Genta PR, Nerbass FB, Pedrosa RP, Soares FS, Cesar 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*. Jan;23(1):31-8.
- 59 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
- 60 Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999 Oct 5;131(7):485-91.
- 61 Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989 May;28(2):193-213.
- 62 EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1992 Apr;15(2):173-84.
- 63 Sullivan CE, Berthorn-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981 Apr;1:862-5.

- 64 Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Lancet*. 1994 Mar 5(343):572-5.
- 65 Lloberes P, Marti S, Sampol G, Roca A, Sagales T, Munoz X, et al. Predictive factors of quality-of-life improvement and continuous positive airway pressure use in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome: study at 1 year. *Chest*. 2004 Oct;126(4):1241-7.
- 66 Martinez-Garcia MA, Gomez-Aldaravi R, Soler-Cataluna JJ, Martinez TG, Bernacer-Alpera B, Roman-Sanchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J*. 2007 May;29(5):951-7.
- 67 Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003 Jan 7;107(1):68-73.
- 68 Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002 Jan 19;359(9302):204-10.
- 69 Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Oct 1;176(7):706-12.
- 70 Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Apr 15;173(8):910-6.
- 71 Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1378-84.

- 72 Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005 Nov 10;353(19):2034-41.
- 73 Sert Kuniyoshi FH, Singh P, Gami AS, Garcia-Touchard A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, et al. Patients with obstructive sleep apnea exhibit impaired endothelial function after myocardial infarction. *Chest*. 2011 Jul;140(1):62-7.
- 74 Budhiraja R, Budhiraja P, Quan SF. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders. *Respir Care*. 2010 Oct;55(10):1322-32; discussion 30-2.
- 75 Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Jama*. 2003 Oct 8;290(14):1906-14.
- 76 Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008 Aug 1;31(8):1071-8.
- 77 Budhiraja R, Sharief I, Quan SF. Sleep disordered breathing and hypertension. *J Clin Sleep Med*. 2005 Oct 15;1(4):401-4.
- 78 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206-52.
- 79 Selim B, Won C, Yaggi HK. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin Chest Med*. Jun;31(2):203-20.
- 80 Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008 Aug 1;31(8):1079-85.

- 81 Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007 May;131(5):1379-86.
- 82 Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Sep 1;172(5):613-8.
- 83 Buchner NJ, Quack I, Stegbauer J, Woznowski M, Kaufmann A, Rump LC. Treatment of obstructive sleep apnea reduces arterial stiffness. *Sleep Breath*. 2012 Mar;16(1):123-33.
- 84 Idris I, Hall AP, O'Reilly J, Barnett A, Allen M, Andrews R, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with type 2 diabetes: aetiology and implications for clinical care. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Aug;11(8):733-41.
- 85 Bopparaju S, Surani S. Sleep and diabetes. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:759509.
- 86 Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2007 Jun;11(3):163-78.
- 87 Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med*. 2005 Apr 25;165(8):863-7.
- 88 Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 2007 Nov;50(11):2298-304.
- 89 Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 15;175(8):851-7.

- 
- 90 Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Diabetologia*. Mar;53(3):481-8.
- 91 Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Sep 15;160(6):521-30.
- 92 Sonksen PH, Ayres AB, Braimbridge M, Corrin B, Davies DR, Jeremiah GM, et al. Acromegaly caused by pulmonary carcinoid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1976 Sep;5(5):503-13.
- 93 Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 1;165(5):677-82.
- 94 Yumino D, Kasanuki H. Sleep apnea and the heart: diagnosis and treatment. *Rev Cardiovasc Med*. 2008 Summer;9(3):159-67.
- 95 Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 22;49(20):2028-34.
- 96 Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):61-6.
- 97 Arzt M, Bradley TD. Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jun 15;173(12):1300-8.
- 98 Rosenow F, McCarthy V, Caruso AC. Sleep apnoea in endocrine diseases. *J Sleep Res*. 1998 Mar;7(1):3-11.
- 99 Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary*. 2006;9(4):297-303.

- 100 Hochban W, Ehlenz K, Conradt R, Brandenburg U. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur Respir J*. 1999 Jul;14(1):196-202.
- 101 Isono S, Saeki N, Tanaka A, Nishino T. Collapsibility of passive pharynx in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jul;160(1):64-8.
- 102 Grunstein RR, Ho KY, Berthon-Jones M, Stewart D, Sullivan CE. Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Aug;150(2):496-502.
- 103 Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szeliés B, Hilgers RD, Winkelmann W, et al. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Nov;45(5):563-9.
- 104 Hart TB, Radow SK, Blackard WG, Tucker HS, Cooper KR. Sleep apnea in active acromegaly. *Arch Intern Med*. 1985 May;145(5):865-6.
- 105 Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med*. 1994 Oct 1;121(7):478-83.
- 106 Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med*. 1991 Oct 1;115(7):527-32.
- 107 Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostalova S, Klozar J, Rambousek P, et al. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J Endocrinol Invest*. 2000 Sep;23(8):515-9.
- 108 Davi MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008 Nov;159(5):533-40.

- 109 Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, Bradbury S, Allen A, Baldock N, et al. Sleep apnoea in acromegaly. *Br Med J*. 1980 Mar 29;280(6218):894-7.
- 110 Sze L, Schmid C, Bloch KE, Bernays R, Brandle M. Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007 Mar;156(3):321-9.
- 111 van Haute FR, Taboada GF, Correa LL, Lima GA, Fontes R, Riello AP, et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol*. 2008 Apr;158(4):459-65.
- 112 Roemmler J, Gutt B, Fischer R, Vay S, Wiesmeth A, Bidlingmaier M, et al. Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly-correlation to disease activity. *Sleep Breath*. Jan 13.
- 113 Kashine Sk, K. Funahashi, T. Schimomura, I. Characteristics of sleep-disordered breathing in japanese patients with acromegaly. 2011.
- 114 Hernandez-Gordillo D, Ortega-Gomez Mdel R, Galicia-Polo L, Castorena-Maldonado A, Vergara-Lopez A, Guillen-Gonzalez MA, et al. Sleep apnea in patients with acromegaly. Frequency, characterization and positive pressure titration. *Open Respir Med J*. 2012;6:28-33.
- 115 Main G, Borseley DQ, Newton RW. Successful reversal of sleep apnoea syndrome following treatment for acromegaly, confirmed by polygraphic studies. *Postgrad Med J*. 1988 Dec;64(758):945-6.
- 116 Piper JG, Dirks BA, Traynelis VC, VanGilder JC. Perioperative management and surgical outcome of the acromegalic patient with sleep apnea. *Neurosurgery*. 1995 Jan;36(1):70-4; discussion 4-5.
- 117 Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R, Iivanainen M. Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987 Dec;27(6):649-54.

- 118 Saeki N, Isono S, Nishino T, Iuchi T, Yamaura A. Sleep-disordered breathing in acromegalics--relation of hormonal levels and quantitative sleep study by means of bedside oximeter. *Endocr J*. 1999 Aug;46(4):585-90.
- 119 Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Kaltsas D, et al. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3-4):249-57.
- 120 Berg C, Wessendorf TE, Mortsch F, Forsting M, Teschler H, Weischer T, et al. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2009 Dec;161(6):829-35.
- 121 Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2004 Sep;151(3):309-15.
- 122 Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Oct;55(4):477-83.
- 123 Buyse B, Michiels E, Bouillon R, Bobbaers H, Demedts M. Relief of sleep apnoea after treatment of acromegaly: report of three cases and review of the literature. *Eur Respir J*. 1997 Jun;10(6):1401-4.
- 124 Duarte FH, Jallad RS, Amaro AC, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Bronstein MD. The impact of sleep apnea treatment on carbohydrate metabolism in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2012 Sep 16.
- 125 Smurra M, Philip P, Taillard J, Guilleminault C, Bioulac B, Gin H. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med*. 2001 May;2(3):207-13.

- 126 West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007 Nov;62(11):969-74.
- 127 Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J*. 2007 Apr;29(4):720-7.
- 128 Giustina AC, P. Bronstein, M.D. Klibanski, A. Lamberts, S. Casanueva, F.F. et al. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr 21.
- 129 Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário de avaliação de qualidade de vida SF-36. *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
- 130 Silva RSF, A. C. Lorenzi-Filho, G. . Breathing disorders in congestive heart failure: gender, etiology and mortality. *BJMBR*. 2008;41:215-22.
- 131 Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human sleep. Los Angeles:University of California. 1968.
- 132 Iber C, Ancoli-Israel, S, Chesson, A.L., Quan, S.F. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, Rules, Terminology and technical Specifications, American Academy of Sleep Medicine. . Westchester, IL: AASM Manual for Scoring Sleep. 2007.
- 133 Alessi A, Brandao AA, Pierin A, Feitosa AM, Machado CA, de Moraes Forjaz CL, et al. IV Guideline for ambulatory blood pressure monitoring. II Guideline for home blood pressure monitoring. IV ABPM/II HBPM. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Jul;85 Suppl 2:1-18.

- 134 Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995 Sep;26(3):485-90.
- 135 Hanon O, Luong V, Mourad JJ, Bortolotto LA, Jeunemaitre X, Girerd X. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans. *Hypertension*. 2001 Nov;38(5):1185-9.
- 136 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006 Mar;7(2):79-108.
- 137 Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997 Apr;10(3):246-70.
- 138 Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999 Jun;2(1):29-41.
- 139 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41.
- 140 Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003 May;34(5):1203-6.
- 141 Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M, et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;95(8):3648-56.
- 142 Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev*. 1994 Oct;15(5):555-73.

- 143 Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004 Oct;151(4):439-46.
- 144 Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Bondanini F, Gulino A, Cassone R, et al. Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Feb;48(2):149-52.
- 145 Terzolo M, Matrella C, Boccuzzi A, Luceri S, Borriero M, Reimondo G, et al. Twenty-four hour profile of blood pressure in patients with acromegaly. Correlation with demographic, clinical and hormonal features. *J Endocrinol Invest*. 1999 Jan;22(1):48-54.
- 146 Pietrobelli DJ, Akopian M, Olivieri AO, Renauld A, Garrido D, Artese R, et al. Altered circadian blood pressure profile in patients with active acromegaly. Relationship with left ventricular mass and hormonal values. *J Hum Hypertens*. 2001 Sep;15(9):601-5.
- 147 Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):375-83.
- 148 Butt M, Dwivedi G, Shantsila A, Khair OA, Lip GY. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Circ Heart Fail*. 2012 Mar 1;5(2):226-33.
- 149 Webb SM. Quality of life in acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3-4):224-9.
- 150 Rowles SP, L. Vadia, X. Shalet, SM. Webb, SM. Trainer, PJ. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of

QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3337-41.

151 Biermasz NP, AM. Smit, JWA. Romijn, JA. Roelfsema, F. . Morbidity after long-term remission for acromegaly: persiting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2731-9.

152 Biermasz NvT, SW. Pereira, AM. Hoftijzer, HC. van Hemert, AM. Smit, JWA. Romijn,JA. Roelfsema, F. Decreased quality of life in patients with acormegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5369-76.

153 Trepp R, Everts R, Stettler C, Fischli S, Allemann S, Webb SM, et al. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jul;63(1):103-10.

154 The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events r, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

155 Campos-Rodriguez F, Perez-Ronchel J, Grilo-Reina A, Lima-Alvarez J, Benitez MA, Almeida-Gonzalez C. Long-term effect of continuous positive airway pressure on BP in patients with hypertension and sleep apnea. *Chest.* 2007 Dec;132(6):1847-52.

156 Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest.* 2006 Jun;129(6):1459-67.

157 Mills PJ, Kennedy BP, Loreda JS, Dimsdale JE, Ziegler MG. Effects of nasal continuous positive airway pressure and oxygen supplementation on norepinephrine

kinetics and cardiovascular responses in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2006 Jan;100(1):343-8.

158 Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J*. 2006 Jun;27(6):1229-35.

159 Robinson GV, Stradling JR, Davies RJ. Sleep . 6: obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax*. 2004 Dec;59(12):1089-94.

160 Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Common carotid intima-media thickness and risk of acute myocardial infarction: the role of lumen diameter. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):762-7.

161 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):14-22.

162 Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*. Aug;140(2):534-42.

163 Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension*. 2009 Jan;53(1):64-9.

164 Wattanakit K, Boland L, Punjabi NM, Shahar E. Relation of sleep-disordered breathing to carotid plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2008 Mar;197(1):125-31.

165 Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3407-12.

- 166 Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Sep 1;172(5):625-30.
- 167 Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M, et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol*. 2003 Sep;56(9):880-90.
- 168 Hui DS, Shang Q, Ko FW, Ng SS, Szeto CC, Ngai J, et al. A prospective cohort study of the long-term effects of CPAP on carotid artery intima-media thickness in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Res*. 2012;13:22.
- 169 Ballester E, Badia JR, Hernandez L, Carrasco E, de Pablo J, Fornas C, et al. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Feb;159(2):495-501.
- 170 Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 1997 Feb;52(2):114-9.
- 171 Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep Apnea/Hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Feb;159(2):461-7.
- 172 Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA, Hernanz A, de la Pena M, Pierola J, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax*. 2009 Jul;64(7):581-6.
- 173 D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure--a prospective study. *Chest*. 1999 Jan;115(1):123-9.

174 Gall R, Isaac L, Kryger M. Quality of life in mild obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993 Dec;16(8 Suppl):S59-61.

175 Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2001 Feb 1;24(1):96-105.

176 Bennett LS, Barbour C, Langford B, Stradling JR, Davies RJ. Health status in obstructive sleep apnea: relationship with sleep fragmentation and daytime sleepiness, and effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159(6):1884-90.

# APÊNDICES

---

# APÊNDICE A

## Questionário clínico

DATA:

Nome:

RG-HC:

### 1. Identificação

Sexo: M ( ) F ( )

Idade:

Escolaridade: Raça: B( ) N( ) A( ) P( )

Estado civil:

Profissão:

Telefone:

Endereço:

### 2. Antecedentes patológicos progressos

Hipertensão arterial sistêmica ( ) Não ( ) Sim

Uso de medicação antihipertensiva ( ) Não ( ) Sim

Diabetes Mellitus - ( ) Não ( ) Sim

Uso de medicação para Diabetes- ( ) Não ( ) Sim

Acidente vascular cerebral (AVC)- ( ) Não ( ) Sim

Insuficiência coronariana:

IAM -( ) Não ( ) Sim

Angina - ( ) Não ( ) Sim

Uso de medicação (betabloqueador, nitratos, antiagregantes plaquetários, estatinas) - ( ) Não ( ) Sim

Insuficiência cardíaca congestiva - ( ) Não ( ) Sim

Uso de medicação (diuréticos, digitálicos, Beta bloqueadores) – ( ) Não ( ) Sim

Doença neoplásica – ( ) Não ( ) Sim

Depressão - ( ) Não ( ) Sim

Uso de medicação específica - ( ) Não ( ) Sim

Doença pulmonar obstrutiva crônica - ( ) Não ( ) Sim

Uso de medicação broncodilatadora e/ou corticoide inalatório e/ou sistêmico

( ) Não ( ) Sim Qual(is) se positiva? \_\_\_\_\_ Asma - ( ) Não ( ) Sim

Uso de medicação broncodilatadora e/ou corticoide inalatório e/ou sistêmico - ( ) Não ( ) Sim

Qual(is) se positiva? \_\_\_\_\_

Doença Hepática crônica ( ) Não ( ) Sim

Doença Neuromuscular ( ) Não ( ) Sim

### 3. Hábitos

Tabagismo: ( ) Não ( ) Sim ( ) Ex \_\_\_\_\_ a/m \_\_\_\_\_ parou

Etilismo: ( ) Não ( ) Sim ( ) Ex \_\_\_\_\_ quanto?

### 4. Métodos diagnósticos complementares de imagem

- Ecocardiograma transtorácico data:

Fração de ejeção ventricular esquerda (%) \_\_\_\_\_

Outras alterações \_\_\_\_\_

### 5. Exame físico:

Peso (Kg) \_\_\_\_\_ Altura (metros) \_\_\_\_\_ IMC – Kg/m<sup>2</sup> \_\_\_\_\_

Frequência cardíaca (bpm) \_\_\_\_\_

Pressão arterial (mm Hg) \_\_\_\_\_

Circunferência cervical (cm) \_\_\_\_\_

Circunferência abdominal (cm) \_\_\_\_\_

Sat O<sub>2</sub> ( % ) \_\_\_\_\_

6. **Medicações atuais:** \_\_\_\_\_

7. Internação recente por descompensação? ( ) Sim ( ) Não

## APÊNDICE B

### Escala de sonolência de *Epworth*

Qual a possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?

Situações	Chance de cochilar			
1. Sentado e lendo	0	1	2	3
2. Vendo televisão	0	1	2	3
3. Sentado em um lugar público, sem atividade, como sala de espera, cinema, teatro, igreja	0	1	2	3
4. Como passageiro de carro, trem ou metro andando 1 hora sem parar	0	1	2	3
5. Deitado para descansar à tarde	0	1	2	3
6. Sentado e conversando com alguém	0	1	2	3
7. Sentado após almoço sem ter ingerido bebida alcoólica	0	1	2	3
8. No carro parado por alguns minutos durante trânsito intenso	0	1	2	3
<b>TOTAL</b>				

0 – nenhuma chance de cochilar

1 – pequena chance de cochilar

2 – moderada chance de cochilar

3 – grande chance de cochilar

**Dez ou mais ponto** = sonolência excessiva durante o dia que dever ser investigada

## APÊNDICE C

### 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 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 minutos) 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 seguintes 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 problema para dormir por causa de :

a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> nenhuma vez                  | <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana   |
| <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana | <input type="checkbox"/> três vezes por semana ou mais |

b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> nenhuma vez                  | <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana   |
| <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana | <input type="checkbox"/> três vezes por semana ou mais |

c) Levantar-se para ir ao banheiro:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> nenhuma vez                  | <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana   |
| <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana | <input type="checkbox"/> três vezes por semana ou mais |

d) Ter dificuldade para respirar:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> nenhuma vez                  | <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana   |
| <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana | <input type="checkbox"/> três vezes por semana ou mais |

e) Tossir ou roncar muitas vezes:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> nenhuma vez                  | <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana   |
| <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana | <input type="checkbox"/> 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 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

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

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

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

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

Comentário do entrevistador (se houver):

10) Você Cochila?  sim  Não

Comentário do entrevistador (se houver):

Caso sim - Você cochila intencionalmente, ou seja, por quê quer?

- Sim  Não

Comentário do entrevistador (se houver):

Para você, cochilar é  um prazer  uma necessidade  Outro – qual?

Comentário do entrevistador (se houver)

Instrução para a pontuação do índice de qualidade do sono de

*Pittsburgh*

**COMPONENTE 1:** Qualidade subjetiva do sono:

**QUESTÃO 6**

RESPOSTA:	PONTUAÇÃO
Muito boa	0
Boa	1
Ruim	2
Muito ruim	3

Pontuação componente 1: \_\_\_\_\_

**COMPONENTE 2:** Latência do sono

**QUESTÃO 2**

RESPOSTAS:	PONTUAÇÃO
< ou 15 minutos	0
16-30 minutos	1
31-60 minutos	2
>60 minutos	3

**QUESTÃO 5a**

RESPOSTAS	PONTUAÇÃO
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/semana	1
1 a 2 vezes /semana	2
3 vezes ou mais /semana	3

Some a pontuação da questão 2 e 5a

SOMA	PONTUAÇÃO
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Pontuação componente 2: \_\_\_\_\_

**COMPONENTE 3:** Duração do sono

**QUESTÃO 4**

RESPOSTAS	PONTUAÇÃO
>7 horas	0
6-6,9 horas	1
5-5,9 horas	2
< 5 horas	3

Pontuação componente 3: \_\_\_\_\_

**COMPONENTE 4:** Eficiência habitual do sono  
{nº de horas dormidas questão 4) / nº de horas no leito (questão 3) – hora que foi dormir (questão 1)} x 100 = eficiência do sono (%)

EFICIÊNCIA DO SONO	PONTUAÇÃO
> 85%	0
75-84%	1
65 – 74%	2
<65	3

Pontuação componente 4: \_\_\_\_\_

**COMPONENTE 5:** Distúrbio do sono

**QUESTÕES 5b a 5j**

RESPOSTAS	PONTUAÇÃO
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/semana	1
1 a 2 vezes /semana	2
3 vezes ou mais /semana	3

Some a pontuação da questão 2 e 5a

SOMA	PONTUAÇÃO
0	0
1-9	1
10-18	2
19-27	3

Pontuação componente 5: \_\_\_\_\_

**COMPONENTE 6:** Uso de medicações para dormir:

**QUESTÃO 7**

RESPOSTAS	PONTUAÇÃO
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/semana	1
1 a 2 vezes /semana	2
3 vezes ou mais /semana	3

Pontuação componente 6: \_\_\_\_\_

**COMPONENTE 7:** Disfunção durante o dia

**QUESTÃO 8**

RESPOSTAS	PONTUAÇÃO
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/semana	1
1 a 2 vezes /semana	2
3 vezes ou mais /semana	3

**QUESTÃO 9**

RESPOSTAS	PONTUAÇÃO
Nenhuma	0
Pequena	1
Moderada	2
Grande	3

SOME A QUESTÃO 8 E 9

SOMA	PONTUAÇÃO
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Pontuação componente 7: \_\_\_\_\_

Somar a pontuação de todos os componentes.

Resultado Final: 5 ou mais pontos indicam qualidade subjetiva do sono ruim.

## APÊNDICE D

### Questionário de qualidade de vida SF -36

1 – Em geral você diria que sua vida é:

Excelente	1
Muito Boa	2
Boa	3
Ruim	4
Muito ruim	5

2 – Comparada há um ano, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito melhor agora do que há um ano atrás	1
Um pouco melhor agora de que há um ano atrás	2
Quase a mesma coisa agora do que há um ano atrás	3
Um pouco pior agora do que há um ano atrás	4
Muito pior agora do que há um ano atrás	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. De acordo com a sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quanto?

Atividades	Sim, muita dificuldade	Sim, um pouco de dificuldade	Sem dificuldade
a) Atividades vigorosas, que exigem esforço, tais como correr, levantar, objetos pesados, participara de esportes intensos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 Km	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4) Durante as 4 ultimas semanas, você teve algum dos seguintes problemas no seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
c) esteve limitado no seu trabalho ou outras atividades?	1	2
d) esteve limitado no seu tipo de trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra)	1	2

5) Durante as ultimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6) Durante as 4 últimas semanas, de que maneira a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, amigos ou em grupos?

De forma nenhuma	1
Ligeiramente	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

7) Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	1
Muito leve	2
Leve	3
Moderada	4
Grave	5
Muito grave	6

8) Durante as 4 últimas semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa):

De alguma maneira	1
Um pouco	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

9 – Para cada questão abaixo, por favor dê uma resposta que mais se aproxima de maneira como você se sente, em relação as últimas 4 semanas:

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	Às vezes	Poucas vezes	Nunca
a) por quanto tempo, você se sente cheio de vigor, força e animado?	1	2	3	4	5	6
b) por quanto tempo se sente nervosa (a)?	1	2	3	4	5	6
c) por quanto tempo se sente tão deprimido que nada pode animá-la?	1	2	3	4	5	6
d) por quanto tempo se sente calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) por quanto tempo se sente com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Por quanto tempo se sente desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Por quanto tempo se sente esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) por quanto tempo se sente uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) por quanto tempo se sente cansado?	1	2	3	4	5	6

10) Durante as últimas 4 semanas, por quanto tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo o tempo	1
A maior parte do tempo	2
Alguma parte do tempo	3
Uma pequena parte do tempo	4

Nenhuma parte do tempo

5

11) O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras vezes	1	2	3	4	5
b) eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheça	1	2	3	4	5
c) eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

**Instrução para a pontuação do questionário de qualidade de vida**

Inicialmente, converter os resultados pelo entrevistado utilizando a Tabela abaixo:

Questão	Pontuação
01	1 = 5,0 2 = 4,4 3 = 3,4 4 = 2,0 5 = 1,0
02	Soma normal
03	Soma normal
04	Soma normal
05	Soma normal
06	1 = 5 2 = 4 3 = 3 4 = 2 5 = 1
07	1 = 6 2 = 5,4 3 = 4,2 4 = 3,1 5 = 2,2 6 = 1,0
08	Se 8=1 e 7=1 =====> 6 Se 8=1 e 7=2 a 6 =====> 5 Se 8=2 e 7=2 a 6 =====> 4 Se 8=3 e 7=2 a 6 =====> 3 Se 8=4 e 7=2 a 6 =====> 2 Se 8=5 e 7=2 a 6 =====> 1 Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte: 1 = 6 2 = 4,75 3 = 3,5 4 = 2,25 5 = 1,0
09	a, d, e, h = valores contrários (1=6; 2=5; 3= 4; 4=3; 5=2;6=1) Vitalidade = a+e+g+i Saúde mental= b+c+d+f+g
10	Soma normal
11	a, c = valores normais b, d = valores contrários (1=5 2=4 3=3 4=2 5=1)

Após, calcular o valor de cada um dos oito domínios do SF -36 utilizando a Tabela abaixo:

Domínio	Questões	Limite	Varição
Capacidade Funcional	03 (a+b+c+d+e+f+g+h+h)	10 -30	20
Aspectos físicos	04 (a+b+c+d)	4 -8	4
Dor	07 + 08	2-12	10
Estado Geral do Paciente	01 + 11	5-25	20
Vitabilidade	09 (a+e+g+i)	4-24	20
Aspectos Sociais	06 + 10	2-10	8
Aspectos Emocionais	05 (a+b+c)	3-6	3
Saúde Mental	09 (b+c+d+f+h)	5-30	25

## APÊNDICE E

### Questionário de satisfação ao tratamento

NOME:

DATA:

TRATAMENTO: ( ) ADESIVO ( ) CPAP

1 – Como foi seu sono após usar o tratamento?

Muito pior	Pior	Igual	Melhor	Muito melhor
------------	------	-------	--------	--------------

2 – Como você se sentia após acordar de manhã?

Muito pior	Pior	Igual	Melhor	Muito melhor
------------	------	-------	--------	--------------

3 – Quão satisfeito você ficou após usar o tratamento?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Igual	Satisfeito	Muito satisfeito
--------------------	--------------	-------	------------	------------------

4 – Quanta dificuldade você teve para pegar no sono com o tratamento?

Muita dificuldade	Pouca dificuldade	Nenhuma dificuldade
-------------------	-------------------	---------------------

5 - Como foi dormir com tratamento?

Muito pior	Pior	Igual	Melhor	Muito melhor
------------	------	-------	--------	--------------

6 – O tratamento teve algum efeito sobre a sua sonolência durante o dia:

Muito pouco	Pouco	Igual	Melhorou	Melhorou muito
-------------	-------	-------	----------	----------------

7 – O tratamento ajudou no seu dia-a-dia? ( ) Sim ( ) Não

Em que sentido:

---



---

8– De zero a dez, qual nota você daria para o tratamento? Nota:

9 - Para você qual tratamento foi melhor:

MÁSCARA : ( )

ADESIVO: ( )

10 - Que nota você daria para a máscara e para o adesivo:

Máscara : nota \_\_\_\_\_ Adesivo: nota \_\_\_\_\_

12 - Qual a principal vantagem e desvantagem de cada um:

**Vantagem da máscara:** \_\_\_\_\_**Desvantagem da máscara:** \_\_\_\_\_**Vantagem do adesivo:** \_\_\_\_\_**Desvantagem do adesivo:** \_\_\_\_\_

13 -Qual você acha que funciona melhor para o tratamento da apneia obstrutiva do sono?

MÁSCARA : ( )

ADESIVO: ( )