

## Associação entre Apneia Obstrutiva do Sono e Infarto do Miocárdio: Uma Revisão Sistemática

*Association between Obstructive Sleep Apnea and Myocardial Infarction: A Systematic Review*

Fernanda Porto, Yuri Saho Sakamoto, Cristina Salles

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA – Brasil

### Resumo

A apneia obstrutiva do sono (AOS) tem sido associada a fatores de risco cardiovascular, porém a relação entre a AOS e doença cardiovascular ainda é controversa. O objetivo do presente estudo foi verificar a associação entre AOS e infarto do miocárdio (IM). Revisão sistemática de literatura por meio das fontes de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, PubMed Central, *Web of Science* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores utilizados foram: “obstructive sleep apnea” AND “polysomnography” AND “myocardial infarction” AND “adults” NOT “treatment”. O presente trabalho analisou três estudos prospectivos, selecionados dentre 142 artigos encontrados. Os estudos acompanharam uma amostra total de 5.067 pacientes diagnosticados com AOS, composta majoritariamente por participantes do sexo masculino. Todos os pacientes realizaram polissonografia noturna, e todas as pesquisas encontraram associação entre AOS e desfechos cardiovasculares fatais e não fatais. Assim, foi possível observar que 644 (12,7%) dos 5.067 pacientes sofreram IM ou acidente vascular cerebral, ou precisaram de procedimento de revascularização, sendo que 25,6% desses eventos cardiovasculares foram fatais. O IM foi responsável por 29,5% do total de 644 desfechos analisados. Existe associação entre AOS e IM, no sexo masculino, sendo o índice de apneia e hipopneia (IAH) um dos marcadores mais fidedignos.

### Introdução

Estudos demonstram associação entre apneia obstrutiva do sono (AOS) e infarto do miocárdio (IM).<sup>1-5</sup> Até 65% dos pacientes que procuram o serviço médico em função de algum evento cardiovascular são diagnosticados com AOS.<sup>1</sup> Observa-se a necessidade de estudar a capacidade da AOS prever eventos cardiovasculares, pois alguns trabalhos de coortes, ao acompanharem pacientes apneicos, identificaram elevado número de desfechos cardiovasculares fatais ou não fatais.<sup>2-8</sup> No entanto, ainda é controversa essa associação.<sup>1</sup> Resultados sugerem que a hipóxia intermitente

### Palavras-chave

Apneia do Sono Tipo Obstrutiva; Infarto do Miocárdio; Revisão; Adultos; Polissonografia / métodos; Transtornos do Sono-Vigília.

Correspondência: Fernanda Porto Sousa •

Rua Odilon Dórea, CEP 40285-450, Brotas, Salvador, BA – Brasil

E-mail: portosousaf@gmail.com, fernandaportosousa@hotmail.com

Artigo recebido em 22/01/16, revisado em 13/06/16, aceito em 31/08/16.

DOI: 10.5935/abc.20170031

poderia funcionar como fator de proteção para eventos isquêmicos, fenômeno que tem sido observado em apneicos que desenvolveram lesão cardíaca menos grave do que a de pacientes sem AOS após um IM.<sup>3</sup> Tendo em vista a prevalência da AOS, bem como a importância das doenças cardiovasculares, a presente revisão sistemática de literatura objetivou verificar a associação entre a AOS e o IM.

### Métodos

#### Desenho do estudo e estratégia de busca

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura e, por isso, não foi necessária aprovação de um Comitê de Ética e Pesquisa. A busca foi realizada nas fontes de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, PubMed Central® (PMC), *Web of Science*, e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por meio da combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). Os descritores utilizados, em conjunto, foram: “obstructive sleep apnea” AND “polysomnography” AND “myocardial infarction” AND “adults” NOT “treatment”.

A busca pelos descritores no MEDLINE/PubMed resultou em: (((“obstructive sleep apnea”[All Fields] OR “sleep apnea, obstructive”[MeSH Terms] OR (“sleep”[All Fields] AND “apnea”[All Fields] AND “obstructive”[All Fields]) OR “obstructive sleep apnea”[All Fields] OR (“obstructive”[All Fields] AND “sleep”[All Fields] AND “apnea”[All Fields])) AND (“polysomnography”[MeSH Terms] OR “polysomnography”[All Fields])) AND (“myocardial infarction”[MeSH Terms] OR (“myocardial”[All Fields] AND “infarction”[All Fields]) OR “myocardial infarction”[All Fields])) AND (“adult”[MeSH Terms] OR “adult”[All Fields] OR “adults”[All Fields])) NOT (“therapy”[Subheading] OR “therapy”[All Fields] OR “treatment”[All Fields] OR “therapeutics”[MeSH Terms] OR “therapeutics”[All Fields]).

Posteriormente, foi realizada busca manual por meio de artigos selecionados.

#### Crerios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos os trabalhos de coorte encontrados nas bases de dados, realizados em seres humanos, com idade acima de 18 anos, publicados nos últimos 10 anos, em português, inglês e espanhol; com diagnóstico da AOS realizado por polissonografia, com IM como um dos desfechos analisados. Foram excluídos aqueles em que 100% dos pacientes estavam em tratamento para distúrbios do sono (DS), assim como não foi analisado nenhum grupo de apneicos tratados, gestantes, portadores de outros DS, de doenças neurológicas e/ou psiquiátricas, além de

pesquisas em que 100% da população tivesse doença arterial coronariana (DAC) prévia. Foram excluídos, também, os trabalhos cuja população tenha sido abordada em mais de um estudo, e que, além disso, tiveram desfechos semelhantes. Nesses casos, foi considerado o primeiro trabalho.

### Identificação e seleção dos estudos

Dois pesquisadores independentes fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado identificando, separadamente, artigos que preenchessem corretamente os critérios de inclusão e exclusão. Após essa etapa, cada pesquisador leu integralmente os artigos que respeitaram os critérios expostos no resumo e selecionaram apenas os compatíveis com os critérios da revisão sistemática. Em casos de dúvida, um terceiro pesquisador teria sido consultado, porém, não houve, neste estudo, discordância entre os dois primeiros pesquisadores.

### Extração dos dados

Dois pesquisadores foram responsáveis pela coleta de dados. Seguem características extraídas dos estudos: título, autores, ano de publicação, revista científica de publicação, forma de publicação, palavras-chave, origem geográfica, desenho de estudo, tamanho da amostra, supervisão, financiamento, métodos, período de realização da pesquisa, critério de diagnóstico da AOS, outros resultados da pesquisa e conclusões. Além disso, foram registrados os dados sobre os participantes de cada trabalho: número, gênero, idade, uso de medicamentos e comorbidades, número de pacientes que sofreram IM e que tiveram diagnóstico de AOS, além do índice de apneia e hipopneia (IAH).

### Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados

Dois pesquisadores fizeram a leitura dos artigos e cada um preencheu um *check-list* fundamentado no *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).<sup>9</sup> Os artigos selecionados foram avaliados como tendo atingido cada item completa ou parcialmente, ou item não atendido. Foram considerados artigos de qualidade aceitável, aqueles que contemplaram pelo menos 11 aspectos de maneira satisfatória. Em caso de divergências, um terceiro pesquisador teria sido consultado para avaliar o artigo, porém não foi necessário. Essa revisão sistemática seguiu também as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>10</sup> e o passo-a-passo sugerido pela *Cochrane Handbook*<sup>11</sup> produzido pela Colaboração Cochrane.

## Resultados

### Identificação e seleção dos estudos

A presente revisão sistemática reuniu 76 artigos pela estratégia de busca traçada nos bancos de dados eletrônicos. Quatro desses artigos se repetiram em mais de uma fonte, bem como dois artigos dos 66 encontrados na seleção manual. Por isso, dentre os 148 artigos encontrados, foram contabilizados 142 (Figura 1).

### Avaliação metodológica dos estudos

Após a leitura integral dos trabalhos selecionados, verificou-se que todos os artigos alcançaram de maneira satisfatória pelo menos 16 aspectos do *check-list*.<sup>9</sup> No estudo de Buchner et al.,<sup>8</sup> 72,7% dos aspectos foram contemplados de maneira satisfatória, já o estudo de Marin et al. alcançou 77,3% e o de Gottlieb et al.<sup>6</sup> alcançou maior porcentagem (95,4%).

### Características gerais dos estudos selecionados

O trabalho Gottlieb et al.,<sup>6</sup> *The Sleep Heart Health Study* (SHHS), teve como objetivo avaliar a relação entre AOS, incidência de DAC e insuficiência cardíaca em uma amostra da comunidade geral de homens e mulheres. O estudo incluiu pacientes com 40 anos ou mais, recrutados entre participantes de estudos de base populacional sobre doença cardiovascular e pulmonar, incluindo o *Atherosclerosis Risk in Communities Study*, *Cardiovascular Health Study*, *Framingham Heart Study*, *Strong Heart Study*, *Tucson Health and Environment Study* e *The New York University-Cornell Worksite and Hypertension Study*. Foram excluídos os indivíduos com polissonografia inconclusiva, em tratamento para AOS, com dados de baixa qualidade, com DAC prévia ou insuficiência cardíaca, sem dados de acompanhamento, com dados incompletos para índice de massa corpórea (IMC), tabagismo, pressão arterial e uso de medicações que se recusaram a participar do estudo.

O SHHS<sup>6</sup> analisou uma amostra total de 4.422 pacientes, incluindo 2.434 que possuíam IAH < 5. Foi visto também que 5,5% de 3.794 pacientes obtiveram diagnóstico de AOS cinco anos após o início do estudo, e desses, 2,1% referiam tratamento para AOS, porém foram excluídos sem que os resultados fossem significativamente alterados. Nesse estudo, 43,3% da população eram homens. Dentre os pacientes da amostra de IAH  $\geq 5$ , a população masculina representava 55,23% do total.

O objetivo proposto por Marin et al.<sup>7</sup> foi comparar a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais em roncoadores simples, pacientes com AOS não tratada, tratados com pressão contínua positiva nas vias aéreas (CPAP) e homens saudáveis recrutados entre a população geral. Nesse estudo, foram recrutados apenas homens com AOS, ou ronco simples, a partir de clínicas do sono, e amostra de base populacional de homens saudáveis, pareados por idade e IMC com pacientes apneicos graves, entre janeiro de 1992 e dezembro de 1994. Os homens saudáveis foram recrutados a partir da base de dados do *Zaragoza Sleep Apnea Prevalence Study*.

Buchner et al.<sup>8</sup> investigaram prospectivamente desfechos cardiovasculares em pacientes com AOS tratados versus não tratados. Nesse estudo foram recrutados todos os pacientes com suspeita de distúrbios respiratórios obstrutivos relacionados ao sono, admitidos em uma clínica do sono via encaminhamento não selecionado, por médicos de cuidados primários ou secundários entre 1993 e 1998. Pacientes roncoadores sem apneia e pacientes com apneia do sono central, respiração de Cheyne-Stokes, síndromes de hipoventilação ou movimentos periódicos dos membros durante o sono foram excluídos da análise. A amostra de pacientes, nesse estudo, foi predominantemente masculina, 85,5% do total de 449, bem como 83,5% dentre os 85 apneicos não tratados.

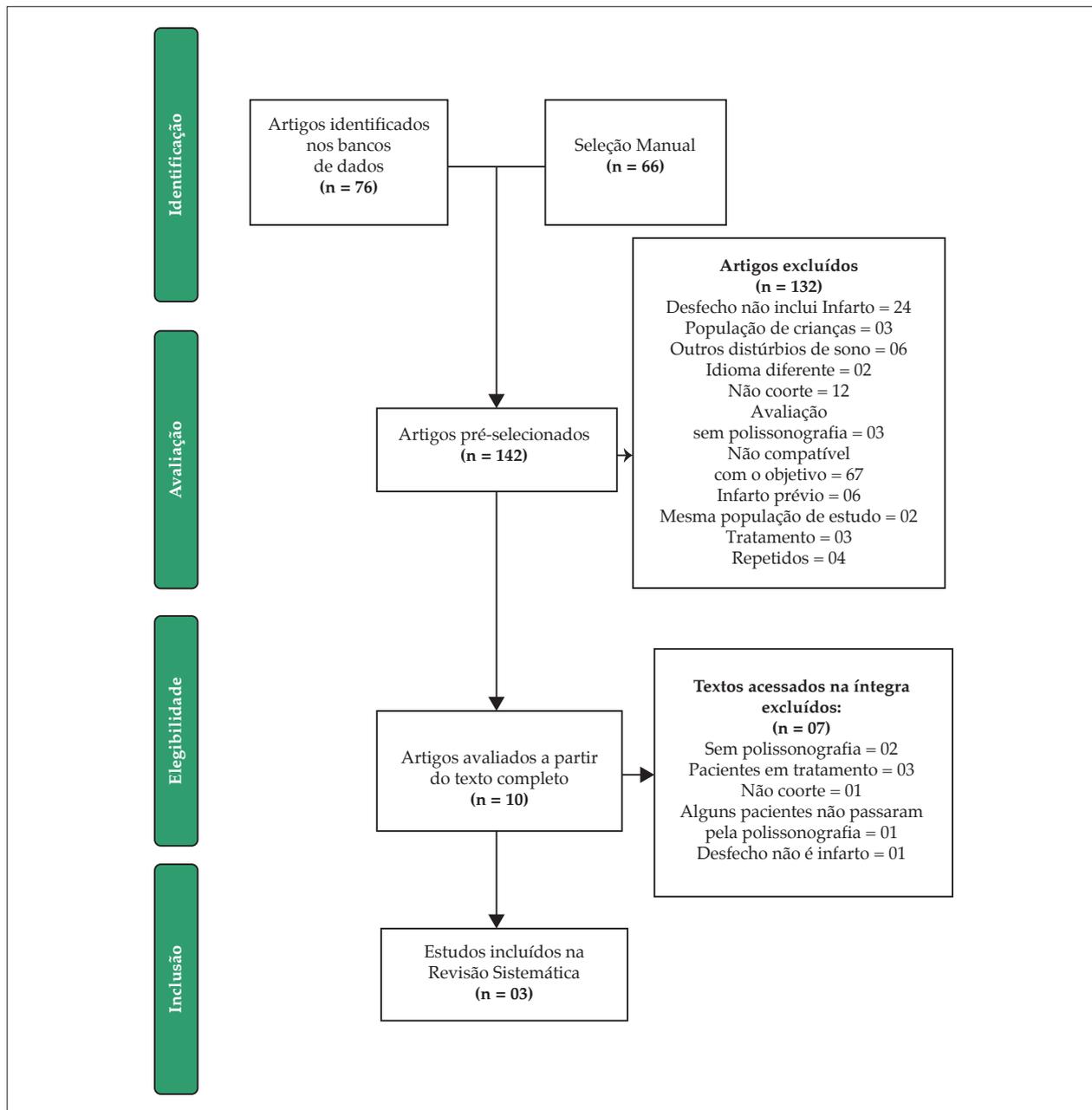


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

A média de acompanhamento entre os três estudos foi de  $8,2 \pm 0,99$  anos. O número de participantes variou entre 449 e 4.422. Apenas Gottlieb et al.<sup>6</sup> avaliaram o impacto da AOS no aparecimento de DAC e, portanto, nenhum dos participantes recebeu tratamento para AOS.

As comorbidades e fatores de risco comuns aos três estudos foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia e tabagismo. Todavia, apenas DM e tabagismo foram, pelos três estudos, relatados da mesma maneira (número de pacientes com DM e o número de pacientes tabagistas). Tratamento com insulina ou

antidiabético oral foi mencionado apenas por Buchner et al.<sup>8</sup> Quanto à HAS e dislipidemia, Gottlieb et al.<sup>6</sup> relataram apenas o número de pacientes em tratamento com anti-hipertensivos ou drogas hipolipemiantes e Marin et al.<sup>7</sup> registraram apenas o número total de pacientes com HAS e dislipidemia. Já Buchner et al.<sup>8</sup> relataram o número inicial de pacientes com HAS e daqueles que iniciaram acompanhamento com anti-hipertensivos, bem como o número de pacientes, ao término do acompanhamento, em tratamento para essa patologia; o mesmo aconteceu para os casos de dislipidemia.

A amostra de 5.067 pacientes analisados, nessa revisão sistemática, deve ser considerada em seus grupos isolados, uma vez que há importantes diferenças entre os participantes de cada estudo quanto às comorbidades. Essa situação deve ser ilustrada com as proporções, nos estudos de Gottlieb et al.,<sup>6</sup> Marin et al.<sup>7</sup> e Buchner et al.,<sup>8</sup> para o número de pacientes com IAH  $\geq 5$  e com HAS ou, no caso do SHHS,<sup>6</sup> uso de anti-hipertensivos (39,2% vs 28,5% vs 69,4%); dislipidemia ou, no caso do SHHS,<sup>6</sup> uso de hipolipemiantes (7,5% vs 10,1% vs 57,6%). Gottlieb et al.<sup>6</sup> relataram a porcentagem de pacientes que usavam anti-hipertensivos e hipolipemiantes, não sendo registrados, portanto, pacientes com HAS ou dislipidemia sem tratamento. Marin et al.<sup>7</sup> não relataram número de pacientes em tratamento (Tabela 1).

As características clínicas que compõem o perfil dos grupos comuns aos três estudos são idade dos participantes, IMC, número de pacientes com DM, número de pacientes tabagistas e IAH, sendo que não foram feitas conclusões estatisticamente significantes sobre o tabagismo (Tabelas 2-4).

#### Incidência de IM

Gottlieb et al.<sup>6</sup> avaliaram 4.422 indivíduos, sendo registrados 473 casos DAC – 76 mortes por DAC, 185 IM, 212 procedimentos de revascularização – com incidência de 20,1 eventos por 1000 pessoa-anos entre homens, enquanto, em mulheres, essa taxa foi de 8,7 eventos por 1000 pessoa-anos. Esses dados permitiram verificar o aumento, em homens, da taxa de incidência de revascularização de acordo com a gravidade da AOS, ao passo que, nas mulheres, esses valores foram menos evidentes.

Na população de 403 homens com AOS leve-moderada do estudo de Marin et al.,<sup>7</sup> ao associar-se a taxa de eventos com a gravidade da AOS, observou-se 36 eventos cardiovasculares não fatais, sendo a taxa de incidência de eventos de 8,9 eventos por 1000 pessoa-anos, bem como 22 mortes de causa cardiovascular com taxa de 5,5 eventos

por 1.000 pessoa-anos. Entre os 235 homens com AOS grave, foram registrados 50 eventos cardiovasculares não fatais com taxa de incidência de 21,3 eventos por 1000 pessoa-anos, e 25 mortes de causa cardiovascular com taxa de 10,6 eventos por 1000 pessoa-anos. Esse estudo não diferenciou os dados equivalentes dos diferentes desfechos: IM fatal ou não, acidente vascular encefálico (AVE) fatal ou não, e insuficiência coronariana aguda, precisando de cirurgia de revascularização ou angiografia coronária transluminal percutânea, ou ambos os procedimentos.

Buchner et al.,<sup>8</sup> ao avaliarem 85 pacientes, constataram que 28,3% experimentaram os seguintes desfechos: cinco IM, 25 procedimentos de revascularização, cinco AVE e três mortes de causa cardiovascular. Desses pacientes, 20 (23,5%) tiveram diagnóstico de AOS leve-moderada.<sup>8</sup>

#### Discussão

A presente revisão sistemática de literatura analisou três trabalhos prospectivos que acompanharam uma amostra total de 5.067 pacientes, entre homens e mulheres, da qual 53,5% possuíam diferentes graus de AOS não tratada e diagnosticada por polissonografia. Todos os estudos encontraram associação entre AOS e desfechos cardiovasculares fatais e não fatais. Observou-se que 644 (12,7%) dos 5.067 pacientes sofreram IM ou AVE ou precisaram de procedimento de revascularização, sendo que 25,6% desses eventos foram fatais. Número relevante, uma vez que a principal causa de morte e incapacidade, no mundo e no Brasil, é constituída por doenças cardiovasculares.<sup>12</sup>

De acordo com *American Heart Association*<sup>13</sup> (AHA), uma a cada sete mortes, nos Estados Unidos, acontece em decorrência de doença cardíaca - a cada 34 segundos um americano sofre algum evento coronariano, e a cada um minuto e 24 segundos, ocorre uma morte por IM.<sup>13</sup> Assim, os dados do presente estudo estão em acordo com a literatura vigente, pois foram

**Tabela 1 – Características gerais dos estudos selecionados**

Autores	País, Ano	Revista	N inicial	N IAH < 5	N IAH > 5	N apneicos tratados	N apneicos não tratados	Follow-up Média em anos	% Sexo Masculino	Comorbidades Relacionadas
Gottlieb et al. <sup>6</sup>	Estados Unidos, 2010	Circulation	4.422	2.434	1.988	79	1.988	8,7	43,5%	HAS, DM, Dislipidemia, Tabagismo
Marin et al. <sup>7</sup>	Espanha, 2005	The Lancet	1.651	264	1.010	372	638	10	100%	HAS, DM, Dislipidemia, Doença Cardiovascular, Tabagismo, Alcoolismo
Buchner et al. <sup>8</sup>	Alemanha, 2007	American Journal of Respiratory and Critical care Medicine	449	0	449	364	85	6	85,5%	HAS, DM, Dislipidemia, Doença Coronariana, Doença Arterial Periférica, AVE, Doença Neoplásica, DPOC e Tabagismo

AOS: apneia obstrutiva do sono; IAH: índice de apneia e hipopneia; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; AVE: acidente vascular encefálico; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

**Tabela 2 – Idade dos pacientes das amostras estudadas de acordo com o índice de apneia e hipopneia**

Autores	Idade Mediana (intervalo interquartil); Média ± Desvio Padrão				p	
	IAH < 5		IAH ≥ 5			
	< 5	5 a < 15	≥ 15 a ≤ 30	> 30		
Gottlieb et al. <sup>6</sup>	Homens	61(54,7)	64(57,7)	64(57,7)	65(58,7)	NI
	Mulheres	60(50,7)	66(58,7)	66(58,7)	65(58,7)	NI
Marin et al. <sup>7</sup>		49,6 ± 8,1	50,3 ± 8,1		49,9 ± 7,2	NI
Buchner et al. <sup>8</sup>		NA		57,8 ± 10,2		NS

NS: não significativo; NI: não informado; NA: não se aplica; IAH: índice de apneia e hipopneia.

**Tabela 3 – Índice de massa corpórea dos pacientes das amostras estudadas de acordo com o índice de apneia e hipopneia**

Autores	IMC Kg/m <sup>2</sup> Mediana (intervalo interquartil); Média ± Desvio Padrão				P	
	IAH < 5		IAH ≥ 5			
	< 5	5 a < 15	≥ 15 a ≤ 30	> 30		
Gottlieb et al. <sup>6</sup>	Homens	27,0(24.6, 29.3)	28,8(26.2, 31.4)	29,7(26.9, 33.5)	31,3(27.9, 34.9)	NI
	Mulheres	26,3 (23.6, 29.8)	29,9(26.1, 34.1)	32,5(27.3, 36.9)	34,3(29.1,39.6)	NI
Marin et al. <sup>7</sup>		29,8 ± 4,4	27,5 ± 4,4*		30,3 ± 4,2	< 0,0001*
Buchner et al. <sup>8</sup>		NA		29,3±5,4		0,003

NS: não significativo; NI: não informado; NA: não se aplica; IAH: índice de apneia e hipopneia; IMC: índice de massa corpórea; (\*) p < 0,0001 versus homens com IAH < 5.

**Tabela 4 – Número de pacientes com diabetes mellitus nas amostras estudadas de acordo com o índice de apneia e hipopneia**

Autores	Diabetes por grupos N(%)				p	
	IAH < 5		IAH ≥ 5			
	< 5	5 a < 15	≥ 15 a ≤ 30	> 30		
Gottlieb et al. <sup>6</sup>	Homens	73 (8,8)	77(12,0)	39(13,8)	29(16,9)	NI
	Mulheres	123 (7,7)	82 (13,4)	33 (16,8)	14 (16,7)	NI
Marin et al. <sup>7</sup>		(6,1)	(8,5)		(9,9)	NI
Buchner et al. <sup>8</sup>		NA		13 (15,2)		NS

NS: não significativo; NI: não informado; NA: não se aplica; IAH: índice de apneia e hipopneia.

contabilizados 190 casos de IM no grupo analisado (3,75%). Todavia, esse valor final pode ser ainda mais elevado, uma vez que não foi considerada a porcentagem do grupo estudado por Marin et al.,<sup>7</sup> pois não constava a informação de quantos pacientes sofreram IM. Esses autores apenas relataram que o tipo e a frequência dos diferentes desfechos não divergiram entre os grupos estudados.<sup>7</sup>

Alguns estudos demonstraram associação entre IM e AOS.<sup>2,4,14-18</sup> Shah et al.<sup>4</sup> concluíram que AOS aumenta o risco de IM, procedimentos de revascularização e morte cardiovascular, independente de fatores de risco, como HAS, em pacientes com mais de 50 anos. No entanto, essa coorte não excluiu pacientes que receberam tratamento para AOS ao longo de 2,9 anos de acompanhamento.<sup>4</sup> Com base nas evidências de que o tratamento com CPAP diminui o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais,<sup>1,14,19</sup> Shah et al.<sup>4</sup>

afirmaram que o desenho do estudo não permitia trabalhar com adesão e/ou efeito do tratamento, e tal achado polarizaria para nulo os resultados. Todavia, nesse estudo, 86 pacientes (6,1%) experimentaram algum dos desfechos, sendo que 74 possuíam AOS e, desses, 21 sofreram IM, além de 33 casos registrados como morte cardiovascular.<sup>4</sup>

Em contrapartida, Kendzerska et al.,<sup>2</sup> em um estudo que objetivava determinar se AOS aumenta de forma independente o risco de eventos coronarianos, concluíram que o IAH associava-se com desfecho cardiovascular composto em análise univariada, porém não em multivariada. O argumento utilizado para explicar esse achado foi que, possivelmente, estudos de grande base comunitária podem não incluir importantes preditores relacionados com AOS ou relatar seletivamente as conclusões das análises de subgrupo. Kendzerska et al.<sup>2</sup> consideraram o histórico referido pelos pacientes como

tabagismo, IM, cirurgia de revascularização do miocárdio, AVE, HAS e/ou doença pulmonar. Com a justificativa de que a reivindicação por CPAP não estava associada ao risco de um evento, os pacientes que precisaram de tratamento não foram excluídos, e na análise dos não tratados, em relação à amostra completa, todos os preditores permaneceram significativamente associados ao desfecho, exceto sonolência diurna.<sup>2</sup>

Quanto à inclusão de fatores de risco cardiovascular, as únicas comorbidades igualmente estudadas pelos autores dos trabalhos, nessa revisão sistemática, foram DM e tabagismo. Em comum, os autores relataram, também, idade, IMC e IAH. Somente Gottlieb et al.<sup>6</sup> excluíram, no início do estudo, pacientes com DAC prévia ou insuficiência cardíaca, enquanto os outros dois estudos<sup>7,8</sup> incluíram e registraram esses casos. Vários fatores, dentre eles a estreita relação entre obesidade e AOS, dificultam entender o efeito de cada patologia e a sinergia entre elas.<sup>14</sup> Além disso, múltiplas comorbidades estão presentes nos pacientes com AOS como síndrome metabólica, DM e a própria doença cardiovascular - situação que gera o desafio de explicar se as anormalidades secundárias são provocadas pela AOS ou outras condições preexistentes.<sup>14</sup>

Kendzierska et al.<sup>2</sup> e Shah et al.,<sup>4</sup> por sua vez, também não deixaram de incluir potenciais fatores de confusão em seus trabalhos. O que se pode observar, na verdade, é que existem vários fatores de risco cardiovascular que, dificilmente, são vistos juntos em um único estudo, inclusive histórico familiar - assunto alvo de estudo de Gami et al.<sup>15</sup> Esses autores realizaram estudo transversal com mais de 500 apneicos, diagnosticados por polissonografia, e encontraram associação forte e independente entre AOS e história familiar prematura de morte por doença cardiovascular.<sup>15</sup> Essa associação demonstra implicações importantes para a compreensão do risco cardiovascular nesses pacientes e levanta essa hipótese para que futuros trabalhos de coorte possam ser feitos.<sup>15</sup>

Na literatura vigente, a associação entre AOS e IM é demonstrada pela proporção de eventos que ocorrem ao longo dos anos. Gottlieb et al.<sup>6</sup> relataram que a associação evidenciada por eles é consideravelmente mais fraca do que a de estudos anteriores. Os autores demonstraram as curvas para taxa de sobrevida livre de doença coronariana e insuficiência cardíaca, ressaltando a queda dessas taxas, ao longo dos anos, de acordo com a gravidade da AOS. Essa fraca associação pode ser atribuída a três principais aspectos: estudos que trabalham com doença cerebrovascular, juntamente com as doenças cardiovasculares, possuem taxas maiores dos desfechos; estudos que superestimam pacientes não tratados como aqueles que recusam tratamento e, por isso, negligenciam outros cuidados com a saúde; e o estudo de Gottlieb et al.<sup>6</sup> que selecionou uma amostra de uma comunidade que não procurou o serviço de medicina do sono e, por isso, não apresentava sinais e sintomas para AOS, não sendo registrado nenhum perfil clínico desses participantes. É possível que AOS, em tais indivíduos, acarrete risco cardiovascular inferior, quando comparados aos indivíduos que procuram uma clínica do sono com suspeita de AOS.<sup>6</sup>

De fato, há evidências que, em pacientes com AOS sem sonolência diurna, o tratamento com CPAP não oferece redução significativa na incidência de HAS ou eventos cardiovasculares, embora Barbé et al.<sup>20</sup> tenham admitido

baixo poder para detectar diferenças entre o grupo com e sem queixas. Quanto às taxas de incidência dos eventos cardiovasculares, Marin et al.<sup>7</sup> registraram, porém, não distinguiram sexo e separaram os valores por grau de gravidade da AOS e desfecho fatal ou não. Já Buchner et al.<sup>8</sup> não notificaram essa informação. A taxa livre de sobrevida também não foi vista no estudo de Marin et al.,<sup>7</sup> enquanto Buchner et al.<sup>8</sup> estimaram a sobrevida livre de doença em pacientes com AOS leve a moderada sem doença cardiovascular preexistente após 10 anos em 90,7% nos grupos de pacientes tratados, e em 68,5% em pacientes não tratados.

O IAH traduz a frequência das apneias e hipopneias por hora de sono e funciona como uma medida da gravidade da AOS relacionando-se, frequentemente, à idade avançada, sexo masculino, obesidade, sonolência diurna e presença de comorbidades.<sup>14</sup> Quanto a essa variável, foi visto que, no estudo de Marin et al.,<sup>7</sup> a média do valor de IAH em pacientes com AOS leve a moderada foi 18,2 ev/h e apneia severa foi de 43,3 ev/h. Na amostra de pacientes não tratados de Buchner et al.,<sup>8</sup> o valor médio de IAH para todos os grupos de pacientes com AOS foi de 15,3 ev/h, compatível com a frequência de apneicos leves, moderados e graves: 56,7%, 28,2% e 7,1%, respectivamente. No grupo de Gottlieb et al.,<sup>6</sup> o valor da mediana de IAH foi 6,2 ev/h (homens) e 2,7 ev/h (mulheres), aparentemente incluindo os valores dos pacientes com IAH < 5. Essa inclusão de 829 homens e 1605 mulheres saudáveis, talvez tenha interferido nos valores de IAH do SHHS.<sup>6</sup> Os autores também observaram que a associação de IAH com insuficiência cardíaca e DAC ocorreu nos pacientes com IAH ≥ 30.

A amostra de pacientes, nesta revisão sistemática, foi composta majoritariamente por adultos acima de 40 anos, e esse foi, inclusive, o critério de inclusão de Gottlieb et al.<sup>6</sup> No estudo de Marin et al.,<sup>7</sup> a média de idade em pacientes apneicos graves foi de 49,9 anos, menor média registrada entre os grupos; Buchner et al.<sup>8</sup> relataram média de 57,8 anos entre todos os pacientes apneicos não tratados. É preciso ter em mente esses valores para idade, pois He et al.<sup>21</sup> sugeriram que AOS pode ter consequências cardiovasculares mais graves em indivíduos com menos de 50 anos de idade. Estudos demonstraram, também, que pessoas mais jovens, com AOS, podem ser mais propensas a ter HAS,<sup>22</sup> fibrilação atrial<sup>23</sup> e correr maior risco de morte por qualquer outra causa.<sup>24</sup> Com essas evidências, é preciso entender se uma estratégia diagnóstica e terapêutica agressiva beneficiaria indivíduos, com AOS,<sup>14</sup> mais jovens e de meia-idade. Para isso, outras características precisam ser consideradas, em estudos futuros, como etnia, gênero, além de outros dados demográficos.<sup>14</sup>

A consideração relativa ao fator idade permitiu que Gottlieb et al.<sup>6</sup> evidenciassem que o risco cardiovascular associado à AOS diminui com a idade.<sup>25</sup> A coorte SHHS,<sup>6</sup> cuja idade média foi de 62 anos, pode ter subestimado o verdadeiro risco cardiovascular nesses pacientes. Os autores do SHHS<sup>6</sup> argumentaram que o risco cardiovascular pode diminuir com a idade, devido às diferenças biológicas na fisiopatologia da AOS entre pacientes de diferentes idades. Os autores relataram que o efeito "healthy survivor" é uma causa provável de viés em direção a um resultado nulo, já que apneicos, mais

## Artigo de Revisão

susceptíveis aos efeitos cardiovasculares da AOS, também são mais propensos a doenças cardiovasculares e correm mais risco de não sobreviver, do que aqueles com AOS que são resistentes às consequências cardiovasculares.<sup>6</sup>

Nesse trabalho, 51,23% dos 5.067 pacientes analisados eram do sexo masculino, sendo que Marin et al.<sup>7</sup> incluíram apenas homens em seu estudo. Ao observar apenas a população de pacientes com IAH  $\geq 5$ , verifica-se que essa porcentagem aumenta para 65,57%. Ao realizar análise estatística e ajustar para idade, etnia, tabagismo e IMC, houve forte associação do IAH com insuficiência cardíaca incidente em homens, mas não em mulheres, segundo relataram Gottlieb et al.<sup>6</sup> Da mesma forma, as taxas de eventos aumentavam com a gravidade da AOS em homens, mas isso não foi evidenciado em mulheres.<sup>6</sup>

Buchner et al.<sup>8</sup> contaram apenas com 16,5% de mulheres, no grupo de não tratados, afirmando não poder extrapolar seus resultados para essa população. Devido ao exposto, o presente trabalho também se restringirá à análise da AOS na população masculina, sabendo-se que, na população em geral, a relação entre homens e mulheres com AOS é estimada em 2:1 a 3:1.<sup>8</sup>

No que se refere aos fatores de confusão, como HAS, DM, dislipidemia, é visto que o tratamento dessas patologias apresenta relevante impacto em desfechos como o IM.<sup>26-28</sup> Elas compõem o quadro da síndrome metabólica, a qual representa importante fator de risco para DAC,<sup>26-28</sup> sendo importante conhecer o status terapêutico da população. Gottlieb et al.<sup>6</sup> trabalharam apenas com pacientes em tratamento, aspecto que pode ter interferido na fraca associação encontrada entre AOS e IM. Buchner et al.<sup>8</sup> também registraram o número de pacientes em tratamento, em contrapartida foi também o estudo com maior número de comorbidades, aspecto que pode ter interferido no maior número de eventos cardiovasculares não fatais, procedimentos de revascularização e infartos observados nos três artigos. Marin et al.<sup>7</sup> por sua vez, não informaram o status terapêutico da população, além de ser o estudo que registrou grande número de eventos cardiovasculares fatais.

Estudos mostram a prevalência de DM tipo II na população de apneicos.<sup>29-31</sup> Elevação de catecolaminas, somada à privação do sono,<sup>32</sup> associam-se com resistência à insulina. Há também dados que sugerem associação entre AOS e intolerância à glicose, independentemente do IMC.<sup>33,34</sup> Chen et al.<sup>35</sup> concluíram, em uma metanálise, que o tratamento com CPAP, embora não altere os níveis de hemoglobina glicada, melhora significativamente a resistência insulínica, impactando positivamente nos sintomas da DM. Na presente revisão sistemática, 12,7% dos 2.711 pacientes com IAH  $\geq 5$  apresentaram diagnóstico de DM, sendo que Gottlieb et al.,<sup>6</sup> Marin et al.<sup>7</sup> e Buchner et al.<sup>8</sup> registraram, respectivamente, 13,7% vs 9% vs 15,2%.

Quanto ao IMC, a maior mediana no estudo de Gottlieb et al.<sup>6</sup> foi 31,1 kg/m<sup>2</sup>, em homens apneicos com IAH  $\geq 30$  ev/h. Marin et al.<sup>7</sup> registraram a média de 30,3kg/m<sup>2</sup> no grupo de AOS grave não tratada e 27,5 kg/m<sup>2</sup> para AOS leve-moderada. Buchner et al.<sup>8</sup> informaram a média de 29,3 kg/m<sup>2</sup> para toda amostra, sendo que 55% eram apneicos leves. Resta et al.<sup>36</sup> e Newman et al.<sup>37</sup> observaram maior frequência de AOS entre

obesos, assim como Silva et al.<sup>38</sup> concluíram que a obesidade é um fator determinante na AOS. Newman et al.<sup>37</sup> estimaram que obesos podem ter cerca de dez vezes mais chances de desenvolver AOS. IMC elevado também está associado ao aumento da mortalidade por várias patologias crônicas, em especial as doenças cardiovasculares.<sup>39</sup> Framingham evidenciou que peso elevado aumenta o risco de DAC independentemente de outros fatores de risco.<sup>40</sup> Essas observações auxiliam a compreender a importância do alto valor de IMC registrado pelos artigos, nessa revisão sistemática, assim como a relação direta entre IMC e gravidade da AOS. É preciso conhecer, também, o histórico pessoal de doença cardiovascular dos pacientes da amostra analisada nessa revisão sistemática. Gottlieb et al.,<sup>6</sup> Marin et al.<sup>7</sup> e Buchner et al.<sup>8</sup> registraram, respectivamente, 0% vs 6,3% vs 70,5%.

Pelo exposto, nota-se que Buchner et al.<sup>8</sup> reuniram condições que favoreciam desfechos cardiovasculares: HAS, DM, dislipidemia, além da alta percentagem de pacientes com histórico de doença cardiovascular não serem simples fatores de confusão independentes da AOS. Eles podem contribuir para os efeitos adversos da AOS no desfecho cardiovascular, portanto, a maior proporção de fatores de risco cardiovasculares e doenças poderia explicar o número de casos e o benefício do tratamento em pacientes com AOS leve a moderada, como relatado pelos autores.

A compreensão dos efeitos da AOS pode sugerir explicações para a associação dessa patologia com o IM. A prevalência de DS em pacientes com DAC é até duas vezes maior do que aquela em indivíduos sem DAC. Bhamra et al.<sup>41</sup> relataram uma prevalência de até 30% de apneicos entre os pacientes com DAC.

Há mecanismos fisiopatológicos que apontam a contribuição da AOS na origem e progressão da DAC: hipoxemia grave intermitente, acidose, aumento da pressão sanguínea e vasoconstrição simpática, em conjunto com mudanças simultâneas nas pressões transmuralis, intratorácicas e cardíacas.<sup>14</sup> Esses fatores fortalecem o argumento de que AOS possui forte potencial desencadeador de isquemia cardíaca.<sup>14</sup> Em longo prazo, os mecanismos da doença cardíaca e vascular, incluindo disfunção endotelial e inflamação sistêmica, podem ocasionar danos às estruturas das artérias coronárias.<sup>14</sup> Sorajja et al.,<sup>42</sup> ao estudar pacientes sem história de DAC, observaram a presença de importante calcificação nas artérias coronarianas de pacientes com AOS, pelo escore de calcificação igual a nove (unidades Agatston) e escore zero, em pacientes sem AOS ( $p < 0,001$ ).

Há relatos de que o número reduzido de eventos cardiovasculares separados entre si, e as variações de definições utilizadas pelas pesquisas limitam as conclusões de estudos que abordam a temática.<sup>18</sup> A presente revisão sistemática teve ainda como limitações a heterogeneidade dos estudos selecionados em relação a aspectos como objetivo, perfil clínico e polissonográfico dos pacientes, além da divergência na apresentação dos grupos de pacientes e sua classificação quanto ao IAH.

Esse cenário evidencia os desafios para investigar a relação causal entre AOS e DAC, considerando que ambas as condições são crônicas e possuem períodos longos de

latência até o surgimento das queixas.<sup>14</sup> Além disso, as duas patologias possuem, também, origem multifatorial, com sobreposição de fatores de risco comuns como sexo, idade, obesidade e tabagismo.<sup>14,43</sup>

Definir a relação causal entre DAC e AOS significa esclarecer cuidados que a população de apneicos precisa ter em relação à prevenção do IM. Tornar a apneia do sono um marcador de doença cardíaca implica rastreamento precoce desses pacientes, bem como incentivo ao tratamento de uma doença que vem sendo associada às inúmeras consequências cardiovasculares. As alterações endoteliais, neuro-hormonais e metabólicas não podem ser negligenciadas, mesmo que pareça complexo dissociar o início da DAC e da AOS, pois somente assim será possível compreender se AOS pode interferir no desenvolvimento ou agravamento da DAC. A AOS tem tratamento e, portanto, pode, se assim confirmado, ser um dos determinantes controláveis de DAC.

## Conclusão

Essa revisão sistemática demonstrou que existe associação entre AOS e IM. Foi possível observar, também,

que a associação entre AOS e IM foi maior em homens, e que o IAH foi considerado um dos marcadores para essa relação.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Porto F, Sakamoto YS, Salles C

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Garcia-Río F, Alonso-Fernández A, Armada E, Mediano O, Lores V, Rojo B, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1328-35.
2. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(2):e1001599.
3. Nakashima H, Henmi T, Minami K, Uchida Y, Shiraishi Y, Nunohiro T, et al. Obstructive sleep apnoea increases the incidence of morning peak of onset in acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(2):153-8.
4. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14(2):131-6.
5. Shah N, Redline S, Yaggi HK, Wu R, Zhao CG, Ostfeld R, et al. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? *Sleep Breath*. 2013;17(2):819-26.
6. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
7. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
8. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1274-80.
9. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MM, Silva CM. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559-65.
10. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
11. Clarke M, Oxman AD. E. Cochrane Reviewers' Handbook. [Update June 2000]. In: Review Manager (RevMan). [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration; 2000. [Accessed in 2016 June 10]. Available from: <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm>
12. Guimarães HP, Avezum A, Piegas LS. Epidemiology of acute myocardial infarction. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006;16(1):1-7.
13. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. Erratum in: *Circulation*. 2016;133(8):e417. *Circulation*. 2015;131(24):e535.
14. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717.
15. Gami AS, Rader S, Svatikova A, Wolk R, Herold DL, Huyber C, et al. Familial premature coronary artery disease mortality and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;131(1):118-21.
16. 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;31(8):1071-8.
17. Elwood P, Hack M, Pickering J, Hughes J, Gallacher J. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(1):69-73.

## Artigo de Revisão

18. Kendzerska T, Mollavey T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2014;18(1):49-59.
19. Gottlieb DJ, Craig SE, Lorenzi-Filho G, Heeley E, Redline S, McEvoy RD, et al. Sleep apnea cardiovascular clinical trials-current status and steps forward: the International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists. *Sleep*. 2013;36(7):975-80.
20. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al; Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;37(20):2161-8.
21. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1988;94(1):9-14.
22. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2005;111(5):614-21.
23. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):565-71.
24. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J*. 2005;25(3):514-20.
25. Lavie P. Mortality in sleep apnoea syndrome: a review of the evidence. *Eur Respir Rev*. 2007;16(106):203-10.
26. Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10(4):319-24.
27. Faria AN, Zanella MT, Kohlman O, Ribeiro AB. Tratamento de diabetes e hipertensão no paciente obeso. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(2):137-42.
28. Santos Filho RD, Martinez TL. Fatores de risco para doença cardiovascular : velhos e novos fatores de risco, velhos problemas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(3):212-4.
29. Al-delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus : a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2002;155(5):387-93.
30. Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, Engler R, Cohen-Zion M, Marler M. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest*. 2003;124(4):1400-5.
31. Quan SF, Gersh BJ; National Center on Sleep Disorders Research; National Heart, Lung, and Blood Institute. 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;109(8):951-7.
32. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(5):2008-19.
33. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:22.
34. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(5):1998-2007.
35. Chen L, Pei JH, Chen HM. Effects of continuous positive airway pressure treatment on glycaemic control and insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2014;10(4):637-42.
36. Resta O, Foschino-barbaro MP, Legari C, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(5):669-75.
37. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2015;165(20):2408-13.
38. Silva HC, Moreira AS, Santos VR, Santos SO, Rêgo AF. Factors associated with obstructive sleep apnea severity: obesity and excessive daytime sleepiness. *Rev Bras Cardiol*. 2014;27(2):76-82.
39. Montaye M, De Bacquer D, De Backer G, Amouyel P. Overweight and obesity: a major challenge for coronary heart disease secondary prevention in clinical practice in Europe. *Eur Heart J*. 2000;21(10):808-13.
40. Hubert HB. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease : a 26-year follow-up of participants in the framingham heart study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
41. Bhamra JK, Spagnolo S, Alexander EP, Greenberg M, Trachiotis GD. Coronary revascularization in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Heart Surg Forum*. 2006;9(6):E813-7.
42. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest*. 2008;133(4):927-33.
43. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE, Alfred RP. " Syndrome Z ": the interaction of sleep apnoea , vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998;53 Suppl 3:S25-8.