

OCORRÊNCIA DA SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO EM DOENTES CARDIOVASCULARES AVALIADOS PELO QUESTIONÁRIO DE BERLIM E ESCALA DE EPWORTH

Occurrence of the Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Cardiovascular Patients Evaluated by the Survey of Berlin and Epworth Sleepiness Scale

Patricia Fernanda Sandrini¹, Bruna Prado Gomes¹, Wellington Contiero², Fabio Antonio Néia Martini³, Paulo Fernandes Pires⁴.

RESUMO

A Síndrome Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma disfunção respiratória caracterizada por episódios repetidos de obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores durante o sono. A SAOS induz uma série de alterações fisiopatológicas que aumentam o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, destacando-se: insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, doença arterial coronária, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e hipertensão arterial. A falta de diagnóstico da síndrome é preocupante, devido à comorbidades associadas e ao risco de morte súbita nos pacientes portadores da mesma. O objetivo foi analisar a ocorrência da SAOS em portadores de doenças cardiovasculares. Foram avaliados 74 indivíduos, de ambos os gêneros, das cidades de Jacarezinho-Pr e Ourinhos-SP, com idade média de (60,06±12,4) anos, por meio de dois questionários subjetivos, Questionário de Berlim (QB) e Escala de Sonolência de Epworth (EP), para analisar o risco de desenvolver a síndrome e avaliar a sonolência diurna excessiva e patológica. Dos 74 pacientes, 52,7% eram homens; sendo que 87,8% desses homens eram hipertensos. Analisando o QB: 70,2% do total de participantes obtiveram alto risco para a síndrome, e na EP: 28,3% apresentaram sonolência excessiva e 12,1% sonolência patológica. Por meio do estudo, conclui-se que a HAS destacou-se dentre as doenças cardiovasculares com maior probabilidade para a síndrome.

Palavras-chave: ocorrência; síndrome; apnéia; cardiovascular.

ABSTRACT

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) is a breathing disorder, characterized by repetitive episodes of partial or complete obstruction of the upper airway during sleep. OSA induces a series of pathophysiological changes which increase the risk of developing cardiovascular diseases, especially: congestive heart failure, cardiac arrhythmias, coronary artery disease, myocardial infarction, stroke and hypertension. The lack of diagnosis of this syndrome is worrying due to associated comorbidities and to risk of sudden death in patients with the same disease. The objective was to analyze the occurrence of OSA in carriers cardiovascular diseases. We evaluated 74 people, of both genders, from the cities of Jacarezinho-Pr and Ourinhos-SP, with an average age of (60.06±12.4) years through two subjective questionnaires, Berlin Questionnaire (BQ) and Epworth Sleepiness Scale (ES), to analyze the high risk of having / developing the syndrome and evaluate the pathological and excessive daytime sleepiness. Of the 74 patients, 52.7% were men, whereas 87.8% of men were hypertensive. Analyzing QB: 70.2% of participants had a high risk for the syndrome, and EP: 28.3% had excessive sleepiness and 12.1% pathologic sleepiness. Through the study, it was concluded that HBP pointed out among cardiovascular diseases are most likely to syndrome.

Keywords: occurrence; syndrome; apnea; cardiovascular.

1. Graduada em Fisioterapia na Universidade Estadual do Norte do Paraná/ UENP/ Jacarezinho/ Paraná/Brasil.

2. Mestrando em Patologia Experimental, Universidade Estadual de Londrina/UEL/ Londrina/Brasil.

3. Doutor em Ciências do Desporto pela Universidade Trás os Montes e Alto Douro/Vila Real/Portugal.

4. Docente em Fisioterapia na Universidade Estadual do Norte do Paraná/UENP/ Jacarezinho/Brasil.

Autor Correspondente:

Patricia Fernanda Sandrini,

Rua Francisco de Oliveira nº:120, Jardim Alpes. Londrina/Paraná.

Email: patisandrini@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O sono apresenta várias funções como restaurativa; termorreguladora; consolida a memória e o aprendizado. Durante o repouso em um sono normal ocorre a redução da pressão arterial, diminuição da frequência cardíaca, relaxamento muscular, redução da produção de urina. Além disso, alguns hormônios são fortemente influenciados pelo sono, explicando porque o indivíduo que não tem um sono reparador apresenta maior tendência à obesidade, dislipidemia, intolerância à glicose, distúrbios do crescimento, dificuldades na amamentação, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardíacas e vasculares, destacando-se acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, impotência sexual¹.

Existem vários distúrbios do sono relatados pela American Academy of Sleep Medicine (1999)². Dentre eles, os mais comuns são os problemas respiratórios do sono, como o ronco e a apnéia do sono, denominados de Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS)³.

A SAOS é uma síndrome comum, porém, ainda subdiagnosticada no dia-a-dia médico¹. Os principais fatores de risco para a SAOS incluem obesidade; sexo masculino; aumento da idade⁴; anatomia genética crânio facial⁵.

Ademais a SAOS é uma das entidades clínicas mais encontradas na população e suas conseqüências envolvem sonolência excessiva, além de déficits cognitivos e doenças cardiovasculares⁶.

Segundo a Associação Americana de Medicina do Sono (AASM) a SAOS é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores durante o sono. Manifesta-se como uma redução (hipopnéia) ou cessação completa (apnéia) do fluxo aéreo, apesar da manutenção dos esforços inspiratórios⁷.

De acordo com Mediano et al. (2007)⁸, a SAOS tem demonstrado causar uma limitação significativa da qualidade de vida do indivíduo, bem como um aumento da morbidade e mortalidade, devido às conseqüências como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e aos riscos de acidentes ocupacionais e automobilísticos em decorrência da sonolência diurna excessiva, ainda sim, tem revelado ser o mais freqüente distúrbio respiratório do sono que levam a apnéia^{10,11}.

A incidência da doença cardiovascular e os mecanismos básicos que levam indivíduos a apresentar a SAOS são pouco compreendidos. Já sua patogenia tem descrito ser susceptível de um processo multifatorial, na qual envolve uma gama diversificada de mecanismos, incluindo a hiperatividade do sistema nervoso simpático, ativação seletiva de vias inflamatórias, disfunção endotelial e desregulação metabólica¹¹.

O diagnóstico da SAOS deve ter como base o quadro clínico, porém sua certeza é obtida por meio da polissonografia associando os achados clínicos como ronco; engasgos freqüentes; sonolência diurna; cansaço; alteração na capacidade de concentração, muitas vezes associado à obesidade e a orofaringe pequena¹, entretanto, a realização do exame é pouco executada.

Para tanto, foram desenvolvidos questionários subjetivos que avaliam a possível síndrome nos pacientes. Dentre eles, o Questionário de Berlim e a Escala de Sonolência de Epworth.

O questionário clínico de Berlim (QB) apresenta várias características inerentes à SAOS, sendo sua positividade indicativa à alta probabilidade da mesma. A presença de sintomas como sonolência ou ronco habitual e intenso tem o mesmo peso que a

HAS ou o IMC para prever a doença¹². Este questionário inclui 10 itens, organizados em 3 categorias referentes à roncopatia e apnéias presenciadas (5 itens), sonolência diurna (4 itens) e hipertensão arterial (HAS)/obesidade (1 item). A determinação do alto ou baixo risco para a SAOS é baseada nas respostas em cada categoria de itens¹³.

A escala de sonolência de Epworth (Epworth Sleepiness Scale-ESS) é um questionário que se refere à possibilidade de cochilar durante o cotidiano, sendo utilizado para medir a sonolência diurna excessiva. Foi idealizado com base em observações relacionadas à natureza e à ocorrência da sonolência diurna e trata-se de um questionário autoaplicável que avalia a probabilidade de adormecer em oito situações envolvendo atividades diárias, algumas delas conhecidas como sendo indutoras de sono. A escala é composta por 8 perguntas com pontuação de 0 a 3¹⁴.

Assim, o presente estudo tem como objetivo identificar os fatores de risco e a ocorrência das doenças cardiovasculares prevalentes em pacientes que possuem alto risco de ter e desenvolver a SAOS, utilizando ambos os questionários.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado em forma de pesquisa transversal, onde aplicou-se questionários específicos que evidenciam os sintomas e indicam alta probabilidade da doença em pacientes cardiovasculares. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido que foi aprovado pelo comitê de ética (012/2012), realizado pela Universidade Estadual do Norte do Paraná (UENP).

A amostra deste estudo foi composta por indivíduos de ambos os gêneros portadores de doenças cardiovasculares abordados em clínicas específicas nas cidades de Jacarezinho, Paraná, e de Ourinhos, São Paulo.

Foram utilizados como critérios de inclusão: pacientes diagnosticados clinicamente com doença cardiovascular, ter no mínimo 26 anos de idade, fazer acompanhamento em clínica cardiológica nas cidades de Jacarezinho-PR ou Ourinhos-SP, aceitar participar do estudo. Já como critérios de exclusão: não ser portador de doenças cardiovasculares, não realizar acompanhamento médico em clínicas das cidades de Jacarezinho-PR ou Ourinhos-SP, ter diagnóstico confirmado para a SAOS.

Os pacientes foram abordados ao adentrarem nas clínicas para a realização das suas consultas, onde foi explicado o presente estudo, sendo questionado quanto à possibilidade de participar do mesmo. Os pacientes iniciaram a pesquisa respondendo alguns dados da anamnese inicial com informações sobre sua idade; gênero; diagnóstico médico (doença cardiovascular); se é hipertenso, diabético e ou fumante; sua altura e peso, para o cálculo do IMC, e se já havia realizado a polissonografia. Posteriormente, foram aplicados os Questionários de Berlim e Escala de sonolência de Epworth.

Os dados coletados foram tabulados e organizados utilizando o programa Microsoft Office Excel 2007, para posteriormente iniciar-se a análise dos resultados.

Para comparação entre os dados foi utilizado teste de aderência não paramétrico Qui-quadrado (χ^2). Para a análise estatística foi utilizado software SPSS 13.0 (Chicago USA), para diferença significativa foi considerada o valor de $p < 0.05$. Todos os dados coletados foram transpostos e analisados estatística-

mente, que serão apresentados á seguir em porcentagem (%).

RESULTADOS

Características gerais da população:

Foram aplicados 98 questionários, porém, a amostra foi composta de 74 pacientes de ambos os sexos. Os demais foram excluídos, pois não apresentaram todos os requisitos designados nos critérios de inclusão.

A amostra apresentou predominância do sexo masculino (52,70%); e idade média de (60,06±12,4) anos. Todos apresentando alguma doença cardiovascular (tabela 1), sendo que 33,78% dos indivíduos apresentaram pelo menos dois achados clínicos.

Tabela 1. Doenças encontradas na amostra:

Doenças Encontradas	nº de pacientes:	%
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	65	87,8
Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)	8	10,8
Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)	7	9,4
Aterosclerose	6	8,1
Arritmias	5	6,7
Isquemia Miocárdica	4	5,4
Valvulopatias	3	4,0

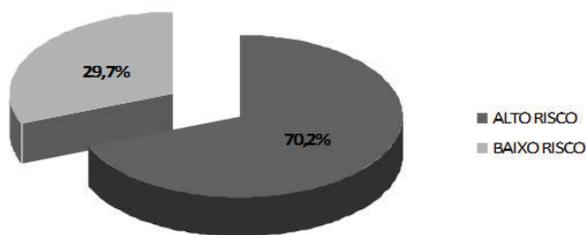
Fonte: Própria.

Na amostra do estudo foi constatado que 65 (88%) dos indivíduos eram hipertensos, enquanto apenas 9 (12%) eram normotensos. Também, foi composta por 15 diabéticos (20,27%) e 13 fumantes (17,56%). Por meio de uma avaliação subjetiva, 79,7% dos pacientes apresentaram uma alteração em seu IMC com pelo menos sobrepeso. Apenas um participante do estudo havia realizado a polissonografia, porém a mesma não apresentou resultados positivos para a SAOS.

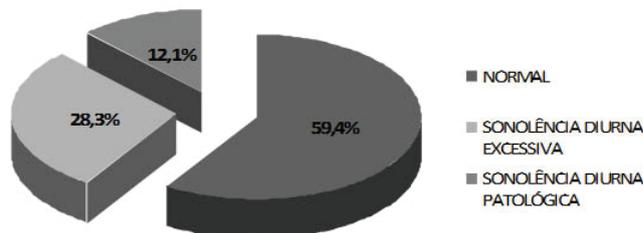
Por intermédio da análise estatística, os dados encontrados no QB (figura 1) foram que 70,2 apresentaram alto risco de ter a SAOS, enquanto na EP (figura 2) 12,1% apresentaram a probabilidade de ter sonolência patológica e 28,3% sonolência excessiva.

Agora, observando os resultados pode-se notar que 24 pacientes (32,43%) apresentaram positividade em ambos os questionários. Porém, 58 pacientes (78,37%) apresentaram indicativo para a síndrome, apresentando positividade em pelo menos um dos questionários.

Figura 1. Resultados pelo QB: 70,2% (n = 51) possuem Alto Risco; 29,7% (n = 23) Baixo Risco de ter/desenvolver a síndrome.



(n =21) apresentaram sonolência diurna excessiva; 12,16 (n =9) apresentaram sonolência diurna patológica.



Por meio de uma análise estatística pelo Teste χ^2 , observamos os seguintes resultados: quando analisados o gênero da amostra (masculino/feminino), observou-se a não significância na prevalência da síndrome pelo Questionário de Berlim ($\chi^2 = 0.520$) e da sonolência diurna excessiva/patológica pela Escala de Epworth ($\chi^2 = 0.462$) em nenhum dos sexos. Já nos diabéticos e não diabéticos; tabagistas e não tabagistas, também não foram encontrados dados que indicariam significância da síndrome por intermédio do Questionário de Berlim ($\chi^2 = 0.35$; $\chi^2 = 0.21$) e da sonolência diurna excessiva/patológica pela Escala de Epworth ($\chi^2 = 0.52$; $\chi^2 = 0.22$) respectivamente.

Ainda sim, nos hipertensos e não hipertensos houve significância nos resultados observados no teste χ^2 ; onde no Questionário de Berlim ($\chi^2 = 0,001$) observa-se que existe uma prevalência de hipertensos com alto risco de desenvolver a síndrome (67,6%). Porém na Escala de Epworth esta significância não foi encontrada ($\chi^2 = 0.43$), já que, um grande número de pacientes com hipertensão foram classificados nas três categorias da escala: sonolência diurna normal (50%); sonolência diurna excessiva (27%); sonolência patológica (11%) (Figura 3).

Figura 3. Questionário de Berlim em hipertensos (67,6% alto risco), Escala de Epworth em hipertensos (50% normal; 27% sonolência diurna excessiva; 11% sonolência diurna patológica).



DISCUSSÃO

A ocorrência do possível diagnóstico da SAOS em doentes cardiovasculares neste estudo foi de 70,2% pelo QB e 39,1% pela EP. Uma pesquisa na população americana, utilizando questionários, avaliou 4.925 adultos, desses, 1.090 que obtiveram positividade nos questionários, 80 a 90% foram confirmados com a síndrome pela polissonografia e ainda não haviam sido

diagnosticadas¹⁵. Dados que corroboram com o nosso estudo, aonde foram observados 78,37%, que obtiveram positividade em pelo menos um dos questionários, são doentes com alto risco de desenvolver a doença, porém não sabem.

Um estudo analisando a relação da SAOS em pacientes com hipertensão arterial mostrou uma associação positiva entre a severidade da sonolência e a da HAS independente de outros fatores de risco. Quanto maior a pressão arterial média, maior foi a pontuação da sonolência diurna excessiva pela EP16. Já outro, aplicou o QB em pacientes hospitalizados com diagnóstico de Síndrome Coronariana Aguda (SCA), observou que 47% apresentavam suspeita da SAOS pelo QB. E ainda sugerem que a síndrome é um fator agravante de risco cardiovascular em pacientes com a SCA¹⁷. Estudos que correlacionam com a nossa pesquisa, onde uma alta probabilidade para a SAOS foi identificada em pacientes hipertensos e que não apenas para a SCA, mas as demais doenças cardiovasculares apresentam maior probabilidade para a síndrome do que a população geral.

A SAOS está relacionada a vários mecanismos fisiopatológicos deflagrados pela hipóxia e fragmentação do sono^{18,19}; incluindo ativação simpática²⁰, inflamação^{21,22}, disfunção endotelial^{23,24}, alteração na coagulabilidade²⁵, dentre outros. Esses mecanismos podem levar a consequências cardiovasculares, como hipertensão arterial²⁶, síndrome metabólica²⁷ e insuficiência cardíaca²⁸. Portanto, é difícil determinar uma característica cardiovascular única nos pacientes com SAOS²⁹. Observa-se esta afirmação, nas características da amostra, onde vários achados clínicos foram encontrados na amostra do estudo, como, HAS; Insuficiência Cardíaca Congestiva; Infarto Agudo do Miocárdio; Aterosclerose; Arritmias; Isquemia Miocárdica, Valvulopatias.

Estudos recentes confirmam a associação entre a HAS e a SAOS, e mostram que, em um período de quatro anos, aqueles indivíduos com um índice de apnéia/hipopnéia maior que 15 por hora de sono têm um risco três vezes maior (45% de probabilidade) de desenvolver HAS. Um estudo com 44 pacientes portadores de HAS resistente à medicação mostrou que 83% apresentavam SAOS³⁰. Neste estudo foram encontrados 65 indivíduos (87,8%) hipertensos, e ainda 57 desses pacientes (77,0%) apresentam positividade em pelo menos um dos questionários, indicando a possibilidade de ser portador da síndrome.

Estudos populacionais têm mostrado que tanto a apnéia do sono e a sonolência diurna são frequentes na população em geral e aumentam com a idade¹¹, sendo altamente prevalente nas pessoas com mais de 65 anos¹⁰. Já em relação ao gênero masculino e feminino, pouco se sabe sobre possíveis diferenças relacionadas ao sexo no prognóstico da SAOS¹¹. Na análise estatística realizada no presente estudo, pode-se confirmar a afirmação, pois não houve significância na prevalência da síndrome de acordo com o QB ($\chi^2 = 0.520$) e da sonolência diurna excessiva/patológica pela EP ($\chi^2 = 0.462$) em nenhum dos sexos. Estudos relatam que as mulheres podem apresentar a síndrome devido ao tratamento hormonal no período pós-menopausa. E que os homens, devido as suas características físicas; exposições ambientais e hábitos de vida; morfologia craniofacial e a deposição de gordura aumentada na região do pescoço explicam a incidência do risco de SAOS no sexo masculino¹⁰.

Estudos de prevalência realizados na última década fornece dados consideráveis de diversas populações com a SAOS. No entanto, a ocorrência e estimativas são extremamente vulneráveis a metodologia utilizada¹⁰, visto que o método padrão-ouro

para o diagnóstico é a polissonografia. Portanto, não foi possível a comprovação da SAOS nos voluntários devido ao pequeno número da amostra e a não realização do exame necessário.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a HAS destacou-se entre as doenças cardiovasculares encontradas com maior probabilidade para a SAOS. E que o QB obteve maior positividade em todos os resultados, sendo, portanto, considerado específico para identificar a síndrome.

AGRADECIMENTOS

Aos Cardiologistas que cederam seus pacientes em prol da pesquisa. Dr. Robertson M. Ito; (CRM:14261); Dr. Fábio Luis de Oliveira (CRM: 15.665); Dr. Eurico Cabral Junior (CMR: 70193); Dr. Sebastião Luiz T. Grosse (CRM: 8794).

REFERÊNCIAS

1. Brasileiro, H. Síndrome a Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono –SAOS. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. 2009.
2. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22,667-89.
3. Duarte, ER. Tratamento da Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono e do ronco com placa reposicionadora da mandíbula: avaliação dos efeitos por meio de polissonografia e do exame físico da musculatura de pacientes sem disfunção craniomandibular. [Tese] São Paulo: Universidade de São Paulo; 2006.
4. Dealberto MJ, Ferber C, Garma L, Lemoine P, Alpérovitch A. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. *Chest*. 1994;105:1753-8.
5. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial Aggregates in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest* 1995;107:1545-1551.
6. Chaves Junior CM, Dal-Fabbro C, Bruin VMS, Tufik S, Bittencourt LRA. Consenso brasileiro de ronco e apnéia do sono – aspectos de interesse aos ortodontistas. *Dental Press J Orthod*, 2011 Jan-Feb;16(1):34.e1-10. Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/dpjo/v16n1/07.pdf>>
7. American Academy of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders. Westchester, AASM; 2005.
8. Mediano O, La Peña M, Gozal D, Agusti A. Hipersonolência diurna e variáveis polissonográficas em doentes com síndrome da apnéia do sono. *European Respiratory Journal*. v.13, n.6, nov./dez 2007. Disponível em < http://www.scielo.oces.mctes.pt/scielo.php?pid=S0873-21592007000600014&script=sci_arttext>
9. Simas JMM; Silva KF; Camargo SPP; Bredariol IF; Mitsyua MMF. Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono: uma revisão bibliográfica sobre conceitos, sintomatologia, tratamento e qualidade de vida. [Tese] Lins-SP: Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UNISALESIANO); 2009.

10. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39. Disponível em <<http://ajrcm.atsjournals.org/content/165/9/1217.full.pdf>>.
11. McNicholas WT, Bonsignore MR, Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007 Jan;29(1):156-78. Disponível em <<http://www.ersj.org.uk/content/29/1/156.full.pdf>>.
12. Togeiro SMGP. Avaliação Peri-Operatória da Apnéia Obstrutiva do Sono no Obeso. *Pneumologia Paulista*. São Paulo, v.21, n.3, p. 21-24, set. 2008.
13. Vaz AP, Drummond M, Caetano MP, Severo M, Almeida J, Winck CJ. Tradução do Questionário de Berlim para língua portuguesa e sua aplicação na identificação da SAOS numa consulta de patologia respiratória do sono. *Portuguese journal of pulmonology*; 2011;17(2):59-65. Disponível em <http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90002025&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=320&ty=108&accion=L&origen=elsevierpt%20&web=http://beta.elsevier.pt&lan=pt&fichero=320v17n02a9002025pdf001.pdf>.
14. Soares FSN. A prevalência e o impacto da síndrome de apnéia obstrutiva do sono em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.
15. Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20: 705-6.
16. Gus, M; Silva, D.N.; Fernandes, J. Cunha, C.P; Sant'Anna, G.D. Escala de Sonolência de Epworth em pacientes com diferentes valores na monitorização ambulatorial de Pressão Arterial. *Arg Bras Cardiol*, 2002, volume 78, 17-20.
17. Jesusl, E.V.S; Filho, E.B.D; Motal, B.M; Souza, L.; Santos, C.M; Rocha, J.B.G; Oliveira, J.L.M; Souza, A.C.S; Filho, J.A.B. Suspeita de Apnéia Obstrutiva do Sono Definida pelo Questionário de Berlim Prediz Eventos em Pacientes com Síndrome Coronariada Aguda.. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 2009.
18. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008;31(8):1079-85. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2542953/pdf/aasm.31.8.1079.pdf>>.
19. Bennet 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;159(6):1884-90. Disponível em <<http://ajrcm.atsjournals.org/content/159/6/1884.full.pdf>>.
20. Guilleminault C, Poyares D, Rosa A, Huang YS. Heart rate variability, sympathetic and vagal balance and EEG arousals in upper airway resistance and mild obstructive sleep apnea syndromes. *Sleep Med*. 2005;6(5):451-7. Disponível em <<http://neurosono.com.br/arquivos/943091372.pdf>>.
21. Patel AD, Cohen Z. Inflammation and obstructive sleep apnea: thinking outside of the fat. *Respiration*. 2008;76(4):375-6. Disponível em <<http://content.karger.com/produktedb/produkte.asp?doi=000158547&typ=pdf>>.
22. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117(17):2270-8. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844329/pdf/nihms-182579.pdf>>.
23. Chung S, Yoon IY, Shin YK, Lee CH, Kim JW, Lee T, et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2007;30(8):997-1001. Disponível em <<http://www.journalsleep.org/Articles/300808.pdf>>.
24. Itzhaki S, Lavie L, Pillar G, Tal G, Lavie P. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia. *Sleep*. 2005;28(5):594-600. Disponível em <<http://neurosono.com.br/arquivos/1093495661.pdf>>.
25. Al Lawati NM, Ayas NT. Hypercoagulability: another potential mechanism of obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease? [abstract] *Lung*. 2008;186(4):195-6.
26. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84. Disponível em <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200005113421901>>.
27. Yeh SY, Rahangdale S, Malhotra A. Metabolic syndrome, obstructive sleep apnea, and continuous positive airway pressure: a weighty issue. *Chest*. 2008;134(4):675-6.
28. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoen-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2002;122(4):1133-8.
29. Cintra FD, Poyares D, Guilleminault C; Carvalho, AC; Tufik S; Paola, AAV. Alterações Cardiovasculares na Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*; São Paulo; Volume 86, Nº 6, Junho 2006. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2006000600001&script=sci_arttext>.
30. Haggström FM, Zettler EW, Fam CF. Apnéia Obstrutiva do sono e alterações Cardiovasculares. *Scientia Medica*, Porto Alegre, v. 19, 2009.