

Carlos Henrique Gomes Uchôa

**Impacto da apneia obstrutiva do sono na recorrência
do edema agudo dos pulmões cardiogênico**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Uchôa, Carlos Henrique Gomes

Impacto da apneia obstrutiva do sono na recorrência do edema agudo dos pulmões cardiogênico / Carlos Henrique Gomes Uchôa. -- São Paulo, 2016.

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

Orientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Apneia do sono tipo obstrutiva 2.Doenças cardiovasculares
3.Edema pulmonar 4.Mortalidade 5.Infarto do miocárdio 6.Prognóstico

USP/FM/DBD-435/16

Dedicatória

Aos meus pais, **Henrique e Lairde Uchôa**. Exemplos de pessoas íntegras, amorosas e dedicadas. Certamente esta tese é fruto de todo trabalho, dedicação e apoio que investiram em minha vida. Sem vocês, esta caminhada não seria possível e eu não chegaria onde cheguei. **Amo muito vocês!**

A minha noiva e cúmplice, **Renata Shikanai**. Obrigado por todo apoio, paciência, dedicação, incentivo e amor durante todo este período. Obrigado pelas palavras de carinho, sem você ao meu lado, teria sido bem mais difícil. **Eu te amo!**

Aos **meus familiares**, que mesmo distantes, torcem, vibram e mandam pensamentos positivos para uma vida de tranquilidade e conquistas. **Amo vocês!**

Aos **meus amigos (as)** que mesmo na correria do dia a dia, torciam e buscavam proporcionar momentos inesquecíveis ao meu lado. **Obrigado!**

Ao meu amigo/quase um pai, **Prof. Dr. Luciano Drager**, pela forma com que contribuiu e ainda contribui para o meu aprendizado e crescimento profissional.

A todos os **pacientes e colaboradores** que cooperaram e contribuíram para que este sonho se tornasse realidade.

Agradecimientos

Ao **Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager**, por gentilmente ter me orientado por todo este caminho. Não somente na tese, mais em pontos e momentos da vida. Sua dedicação, amizade, paciência e disposição são admiráveis. Obrigado por todo tempo de orientação disponibilizados e pela confiança depositada no meu trabalho. Muito mais que um orientador, você é um exemplo para mim.

A **toda minha Família**, meu porto seguro. Obrigada por toda paciência e palavras de incentivo, vocês são essenciais na minha vida. Esta tese não seria possível sem vocês.

A minha amiga/irmã **Dra. Lilian de Paula** por ter confiado no meu trabalho e ter me indicado ao Laboratório do Sono.

Ao **Dr. Geraldo Lorenzi-Filho** e **Dr. Pedro Genta** por todo tempo e conhecimento compartilhados. Por ter dado oportunidades e confiança no Laboratório do Sono.

Ao **Dr. Rodrigo Pedrosa** pela colaboração e dedicação ao estudo. Mesmo em outro centro pesquisador, coordenou com maestria e comprometimento. A conclusão deste trabalho também pertence a você.

A **Dra. Carolina Gonzaga e Dra. Adriana Bertolami** vocês contribuíram de forma expressiva para este trabalho. Além da amizade, obrigado pelas palavras de incentivo, e toda a confiança que depositaram em mim, colaborando de forma ímpar na minha carreira profissional.

A **Dra. Glaucylara Reis Geovanini**, por todas as poligrafias laudadas e horas dedicadas a este trabalho.

Ao **Dr. Thiago Macedo, Martinha Carvalho, Ana Claudia S. Torquatro, Tarcya Couto, Dra. Ana Paula D. L. Leite, Dr. Celso Amodeo, Dra. Ana Cláudia G. P. Petisco, Dr. José Eduardo M. Barbosa, Dr. Luiz A. Bortolotto, e Dr. Múcio Tavares Oliveira Jr**, co-autores deste trabalho, sem a colaboração de vocês este trabalho não seria possível.

Aos amigos(as)/Irmãos **Franco Martins, João Guilherme e Gabriela Areias**, vocês foram fundamentais na conclusão deste trabalho. Obrigado por todas as palavras de incentivo, críticas, pela troca de conhecimento, pelas parcerias e irmandade que criamos. Só tenho a agradecê-los pelas boas risadas e momentos de descontração que tivemos juntos. Vocês fizeram esta caminhada mais tranquila.

Aos amigos (as) do **Laboratório do Sono – Daniel Queiroz, Fernanda Cruz , Sofia Furlan, Lunara de Freitas, Sara Herculano, Rafaela Andrade, Gustavo Grad, George**

Pinheiro, Paulo Fernandes, Fabiana Yagiara, Fabiana Moura, Fabiane Kayamori, Juliana Araujo, Sergio Nunes, Tômas Carvalho, Renato Martins, Raquel Hirata, Vanessa Ieto, Vivien Piccin, Flávia Nerbass, Aline Heidemann, Naury Soares, Fernanda Madeiro, Adriana Lebkuchen, Erika Matsumura, Raquel Pedreno, Raimundo Pessoa Junior, aos antigos e novos residentes da Medicina do Sono e a todos os colaboradores, alunos e pesquisadores que já passaram por lá. Vocês foram essenciais todos esses anos de caminhada. Obrigado pela troca de conhecimento, colaborações e momentos que tivemos juntos. Vocês já fazem parte da minha família.

Aos **Amigos (as) da Unidade de Hipertensão do InCor e Nefrologia do HC**, obrigado pela parceria e colaboração para o bom andamento de todos os projetos, ao qual fui envolvido.

A **Equipe da pós-graduação da Cardiologia do InCor**, a qual sempre estiveram à disposição e com total empenho ajudaram no trabalho de forma brilhante e comprometida.

A **Maria Vanderléa**, mais conhecida como **Vandinha**. Obrigada pela amizade, paciência e por sempre estar disponível a nos ajudar. Seu trabalho é muito importante para todos nós.

A todos **meus alunos (as)**, aos quais, tive a honra de poder passar um pouco do conhecimento adquirido. Vocês foram fundamentais para meu crescimento profissional. Meu muito obrigado, pois aprendi muito mais do que pude passar.

A todos **os pacientes**, que participaram voluntariamente deste estudo. Obrigado pela confiança e por terem dedicado o seu tempo. Na verdade, vocês são o cerne de tudo isso.

Epígrafe

“Por isso não temas, pois estou com você; não tenha medo, pois sou o seu Deus. Eu o fortalecerei e o ajudarei; eu o segurarei com a minha mão direita vitoriosa.... Pois eu sou o Senhor, o seu Deus, que o segura pela mão direita e lhe diz: Não tema; eu o ajudarei.” ***Isaías 41:10-13***

Normatização adotada

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

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

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

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

Sumário

	LISTA DE ABREVIATURAS	
	LISTA SIGLAS	
	LISTA DE SÍMBOLOS	
	LISTA DE FIGURAS	
	LISTA DE TABELAS	
	RESUMO	
	ABSTRACT	
1	INTRODUÇÃO.....	01
2	OBJETIVOS.....	07
2.1	Primário.....	08
2.2	Secundário.....	08
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	09
3.1	Seleção de pacientes.....	10
3.2	Critérios Clínicos do Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico.....	10
3.3	Medidas e Procedimentos.....	12
3.3.1	Atendimento dos pacientes no Pronto-Socorro.....	12
3.3.2	Ecocardiograma Transtorácico.....	13
3.3.3	Avaliação do sono.....	14
3.3.4	Avaliação Objetiva do Sono.....	15
3.3.5	Avaliação Subjetiva do Sono.....	17
3.3.6	Doença Renovascular.....	18
3.4	Seguimento.....	18
3.5	Análise Estatística.....	19
4	RESULTADOS.....	21
5	DISCUSSÃO.....	38
6	CONCLUSÕES.....	46
7	ANEXOS.....	48
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64

Listas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Foto de uma radiografia de toráx típica com quadro de EAP cardiogênico. Fonte: <i>Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. N Engl J Med. 2005</i>	11
Figura 2.	Foto de um paciente com o monitor portátil do sono, instalado para uso do exame de sono – FONTE: Laboratório do Sono do Instituto do Coração da FMUSP.....	15
Figura 3.	Fluxograma de inclusão dos pacientes com suspeita clínica de Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico até a inclusão final no estudo.....	21
Figura 4.	Curva de Kaplan-Meier para novo caso de Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico (EAP), de acordo com a presença ou ausência de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).....	31
Figura 5.	Curva de Kaplan-Meier para novo caso de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), de acordo com a presença ou ausência de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).....	32
Figura 6.	Curva de Kaplan-Meier para Óbitos Cardiovasculares, de acordo com a presença ou ausência de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).....	32
Figura 7.	Curva de Kaplan-Meier para Óbitos Totais, de acordo com a presença ou ausência de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características basais dos pacientes estudados.....	23
Tabela 2. Característica Clínica e Procedimentos utilizados durante a Admissão nas Unidades de Emergência de cada Hospital.....	24
Tabela 3. Dados do sono.....	25
Tabela 4. Evolução Clínica dos pacientes com Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico (EAP) de acordo com a presença de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) durante o seguimento.....	26
Tabela 5. Características dos pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) com ou sem recorrência de Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico (EAP) durante o Seguimento.....	27
Tabela 6. Características dos pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono (AOS), que apresentaram o desfecho de Óbito por todas as causas durante o seguimento.....	29
Tabela 7. Regressão de COX (Intervalo de Confiança=95%) para Incidência de Eventos Cardiovasculares conforme a presença da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).....	30
Tabela 8. Regressão de Cox (Intervalo de Confiança = 95%) para Incidência de Eventos Cardiovasculares por quartis do Índice de Apneia e hipopneia (IAH).....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

ATC	Angioplastia Transluminal Coronária
ACS	Apneia Central do Sono
ANOVA	Análise de variância
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRA	Bloqueadores dos receptores de Angiotensina II
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
DC	Débito cardíaco
DDVE	Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
EAP	Edema agudo dos pulmões cardiogênico
ECG	Eletrocardiograma
EUA	Estados Unidos da América
EV	Endovenoso
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FR	Frequência respiratória
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HR	Razão de Risco
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAH	Índice de Apneia e Hipopneia
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de Massa Corpórea
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
O ₂	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média

PAS	Pressão arterial sistólica
RM	Revascularização do Miocárdio
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório no Adulto
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
SpO ₂ média	Saturação periférica de oxigênio mínima
SpO ₂ mín	Saturação periférica de oxigênio mínima
TSpO ₂	Tempo de saturação periférica de oxigênio
TCE	Traumatismo Crânio Encefálico
VE	Ventrículo Esquerdo
vs.	<i>Versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

~	Em torno de
%	Por cento
<	Menor que
=	Igual a
>	Maior que
≥	Maior ou igual que
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual que
©	“ <i>Copyright</i> ”
Bpm	Batimentos por minuto
Cm	Centímetro
Hz	Hertz
irpm	Incursões respiratórias por minuto
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
L/min	Litro por minuto
min	Minuto
Mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
B	Beta
Δ	Delta (variação)
χ ²	Chi-quadrado

LISTA DE SIGLAS

CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
InCor/HC-FMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
PROCAPE	Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco

Resumo

Uchôa CH. *Impacto da apneia obstrutiva do sono na recorrência do edema agudo dos pulmões cardiogênico* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: O Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico (EAP) é uma condição clínica caracterizada por alta morbidade e mortalidade apesar dos avanços na terapia médica. Relatos de casos sugerem que a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) pode contribuir para desencadear episódios de EAP. No entanto, não existem estudos que avaliaram o impacto da AOS em pacientes com EAP. O objetivo desse estudo foi o de avaliar o impacto da AOS em eventos cardiovasculares após a recuperação de um evento confirmado de EAP.

Métodos: No período de Janeiro de 2013 a Janeiro de 2015, recrutamos casos consecutivos de EAP nas Unidades de Emergências de três centros terciários de Cardiologia. Foram excluídos pacientes que não atenderam os critérios clínicos para EAP, pacientes que morreram antes de estudo do sono ou se recusaram a participar do protocolo. Após o tratamento de rotina para EAP e estabilização clínica (~30 dias), todos os pacientes com EAP confirmado foram convidados a realizar a monitorização portátil do sono. A AOS foi definida por um índice de apneia e hipopneia (IAH) ≥ 15 eventos/hora, excluindo-se casos com apneia predominantemente do tipo central. Realizamos o seguimento dos pacientes em busca de eventos cardiovasculares adotando critérios padronizados. O objetivo primário foi identificar a recorrência do EAP em pacientes com e sem AOS. Objetivos secundários incluíram incidência do infarto agudo do miocárdio (IAM), o óbito total e cardiovascular bem como identificar o período de ocorrência do EAP em pacientes com e sem AOS. Análise de regressão de Cox foi obtida para identificar preditores independentes de eventos. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Avaliamos inicialmente 255 pacientes adultos com suspeita clínica de EAP. Após as exclusões, foram estudados 104 pacientes com diagnóstico confirmado de EAP. A monitorização do sono ocorreu 31 ± 7 dias após o episódio de EAP. A frequência da AOS nestes pacientes foi de 61% (64 pacientes). Destes, apenas 3 pacientes (3%) tinham conhecimento prévio da AOS e nenhum estava sobre tratamento específico para a AOS. Pacientes com e sem AOS não apresentaram diferenças de idade, sexo, índice de massa corpórea e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. O seguimento médio foi de 12 ± 7 meses. Trinta e um pacientes (30%) tiveram recorrência do EAP no seguimento.

Em comparação com indivíduos sem AOS, os pacientes com AOS apresentaram maior recorrência do EAP (6 vs. 25 episódios, $p=0,01$) e maior incidência de IAM (0 vs. 15 episódios, $p=0,0004$). Todos os óbitos ocorreram no grupo com AOS ($p=0,0001$), sendo 17 óbitos totais, dos quais 13 por causas cardiovasculares. A AOS foi independentemente associada com maior recorrência de EAP (HR 3,3; IC 95% 1,2-8,8; $p=0,01$); incidência de IAM: (HR 2,3; IC 95% 1,1-9,5; $p=0,002$), óbito total (HR 6,5; 95% CI% 1,2-64,0; $p=0,005$) e óbito cardiovascular (HR 5,4; IC 95% 1,4-48,4; $p=0,004$). Entre os pacientes com AOS, aqueles que tiveram recorrência de EAP ou foram à óbito tiveram maior IAH e mais episódios de EAP cujo início dos sintomas ocorreram durante o sono. A análise de sobrevida livre de eventos após o estudo do sono mostrou que o grupo com AOS teve pior prognóstico para recorrência de EAP, incidência de IAM e óbitos totais e por causas cardiovasculares do que pacientes sem AOS.

Conclusões: A AOS é muito comum, subdiagnosticada e independentemente associada com maior recorrência do EAP e morbimortalidades em pacientes que sobreviveram a um episódio prévio de EAP.

Descritores: apneia obstrutiva do sono; doenças cardiovasculares; edema pulmonar; mortalidade; infarto agudo do miocárdio; prognóstico.

Abstract

Uchôa CH. *Impact of obstructive sleep apnea on the recurrence of acute cardiogenic pulmonary edema* [Thesis]. School of Medicine, University of Sao Paulo; 2016.

Introduction: Acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE) is a clinical condition characterized by high morbidity and mortality despite advancements in medical therapy. Case reports suggest that obstructive sleep apnea (OSA) may contribute to trigger ACPE episodes. However, no previous systematic study evaluated the impact of OSA on patients with ACPE. The aim of this study was to evaluate the impact of OSA on cardiovascular events after ACPE recovery.

Methods: From January 2013 to January 2015, we recruited consecutive cases of ACPE from three Emergency Units Cardiology tertiary hospitals. We excluded patients who did not meet criteria for ACPE, died before sleep study or refused to participate in the protocol. After routine treatment for ACPE and clinical stabilization (~30 days), all patients with confirmed ACPE were invited to perform a portable sleep monitoring. OSA was defined by an apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 15 events/hour. We excluded patients with predominantly central apnea. We carried out the follow-up searching for cardiovascular events by adopting standardized criteria. The main aim was ACPE recurrence. Secondary aims included incidence of acute myocardial infarction (AMI), total and cardiovascular deaths as well as differences in the period of occurrence of the ACPE in patients with and without OSA. Cox regression analysis was performed to identify independent predictors of events. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: We initially evaluated 255 adult patients with clinical suspicion of ACPE. After exclusions, 104 patients were studied with a confirmed diagnosis of ACPE. The portable sleep monitoring occurred 31 ± 7 days following the ACPE episode. The frequency of OSA in these patients was 61% (64 patients). Of these, only 3 patients (3%) had prior knowledge of OSA diagnosis. None of them was on specific treatment. Patients with and without OSA showed no differences in age, sex, body mass index and left ventricular ejection fraction. The mean follow-up was 12 ± 7 months. Thirty one patients (30%) presented ACPE recurrence during the follow-up. Compared to individuals without OSA, patients with OSA had higher ACPE recurrence (6 vs. 25 episodes, $p = 0.01$), higher incidence of AMI (0 vs. 15 episodes, $p = 0.0004$). All 17 deaths (13 from cardiovascular causes) occurred in the OSA group ($p = 0.0001$). OSA

was independently associated with higher ACPE recurrence (HR 3.3, 95% CI 1.2 to 8.8; $p = 0.01$); incidence of AMI (HR 2.3, 95% CI 1.1 to 9.5; $p=0.02$); total mortality (HR 6.5; 95% CI 1.2 to 164; $p=0.005$) and cardiovascular death (HR 5.4, 95% CI 1.4 to 48.4; $p=0.004$). Limiting our analysis to OSA patients, those who had ACPE recurrence or death had higher AHI and more ACPE episodes whose onset of symptoms occurred during sleep. Event-free survival analysis after the sleep study showed that OSA patients had a worse prognosis for ACPE recurrence, AMI incidence, total and cardiovascular mortality than patients without OSA.

Conclusions: OSA is very common, underdiagnosed and independently associated with ACPE recurrence and morbimortality in patients with a previous ACPE episode.

Descriptors: obstructive sleep apnea; cardiovascular diseases; pulmonary edema; mortality; acute myocardial infarction; prognosis.

1.Introdução

O Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico (EAP) é uma condição clínica de grave insuficiência respiratória, com sensação de morte iminente, que surge em decorrência do extravasamento de fluidos da rede capilar pulmonar para o interstício e alvéolos pulmonares em decorrência do desequilíbrio das forças de Starling.¹ Por este fenômeno (descrito em 1896 pelo próprio Starling)² o edema surgiria por uma quebra dos mecanismos que controlam a distribuição do volume de líquido no espaço intersticial. Essa desregulação pode ser localizada e envolver apenas os fatores que influenciam o fluxo de fluido ao longo do leito capilar, ou, ainda, pode ser secundária a alterações dos mecanismos de controle do volume do compartimento extracelular e do líquido corporal total, o que, na maioria das vezes, ocasiona edema generalizado.³ De forma objetiva, o fluxo dos fluidos depende da permeabilidade da parede capilar, e pela diferença entre as variações da pressão hidrostática e da pressão oncótica ao longo do leito capilar.³ Em condições fisiológicas, espera-se que a pressão hidrostática, na extremidade arteriolar do leito capilar, seja maior que a pressão oncótica do plasma.³ Este gradiente de pressão faz com que haja fluxo de fluido do compartimento intravascular para o interstício. Ao longo do capilar, a pressão hidrostática se reduz de forma significativa. Em adição, a saída do fluido intravascular faz com que a concentração de proteínas intracapilares se eleve, o que acarretará um discreto aumento da pressão oncótica. Assim, somados esses fatores, ocorrerá inversão do gradiente de pressão na extremidade venosa da rede capilar, ou seja, a pressão oncótica tornar-se-á maior que a pressão hidrostática. O eventual excesso de líquido no espaço intersticial será drenado por meio dos vasos linfáticos.³ Perturbações nestas variáveis, tais como acontece por exemplo nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) descompensada ou em casos de descontrole pressórico importante, podem ocasionar um aumento súbito da pressão hidrostática intravascular, extravasamento de plasma dos capilares alveolares

para a luz do alvéolo que em última análise promovem toda a gama de sintomas e sinais que caracterizam o EAP.^{4,5}

O EAP em geral constitui em uma das manifestações clínicas agudas cardíacas de disfunção ventricular sistólica e/ou diastólica.⁵ Entre as causas mais comuns dessa condição clínica estão: disfunção ventricular esquerda, doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica (HAS) descontrolada, estenose mitral, insuficiência aórtica, arritmias e miocardite.⁶⁻⁷ O EAP é uma causa importante de insuficiência e/ou desconforto respiratório nas Unidades de Emergência ou Terapia Intensiva, estando associada a altos custos hospitalares e alta mortalidade cardiovascular (período intra-hospitalar: 12 e 20%; longo prazo: 40%).⁷⁻⁹ Apesar do conhecimento das potenciais causas e da existência de tratamentos efetivos para esta condição clínica, pouco se sabe sobre os potenciais fatores desencadeantes, a taxa de recorrência ou a existência de um período do dia em que mais ocorre o EAP (e como isto varia dependendo de situações clínicas associadas ao EAP). Neste sentido, a procura por potenciais novos fatores de risco para o EAP justifica-se, uma vez que esta condição clínica está associada a um prognóstico ruim a despeito dos avanços terapêuticos nas últimas décadas para condições clínicas como a HAS, a doença arterial coronariana e a IC.¹⁰ A necessidade deste conhecimento poderá estimular a adoção de novas medidas preventivas destinadas a reduzir a morbimortalidade e otimização de custos hospitalares ligados a esta importante condição clínica.

Entre os candidatos que podem contribuir para a ocorrência do EAP e novos eventos cardiovasculares estão os distúrbios do sono, particularmente a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS). Esta condição clínica é caracterizada por obstruções repetitivas completas (apneias) ou parciais (hipopneias) das vias aéreas superiores durante o sono causando redução abrupta da pressão intratorácica, hipóxia intermitente

e fragmentação do sono.¹¹ A importância da AOS é justificada por alguns fatores. Em primeiro lugar, ela é muito frequente. Nos Estados Unidos da América (EUA), estimava-se em 1993 que um em cada quatro homens e uma a cada dez mulheres em idade adulta sejam portadores da AOS, quando utilizou-se um índice de Apneia e Hipopneia (IAH, soma dos eventos de apneia e hipopneia) ≥ 5 eventos por hora de sono.¹² Duas décadas após, a reanálise desta Coorte mostrou um aumento expressivo na prevalência da AOS (32,7%, sendo 33,9% em homens e 17,4% em mulheres).¹³ Entre as explicações para este aumento incluem a epidemia de sobrepeso e obesidade bem como a melhora nos métodos usados para o diagnóstico da AOS. Não temos dados epidemiológicos representativos da população brasileira, mas dados representativos da cidade de São Paulo mostraram que a AOS, utilizando um IAH ≥ 15 eventos por hora de sono, está presente em cerca 38,9% da população adulta.¹⁴ Entre os pacientes com doença cardiovascular já estabelecida, a frequência da AOS assume proporções ainda maiores do que a descrita anteriormente na população geral. Por exemplo, a frequência da AOS entre os pacientes hipertensos é estimada em 30 a 56%, chegando a 83% nos casos de HAS resistente ao tratamento.¹⁵⁻¹⁸ Em pacientes com IC e fibrilação atrial, a frequência da AOS é cerca de 50%.¹⁹⁻²⁰ Em pacientes consecutivos com Síndrome Metabólica, uma recente publicação do nosso grupo encontrou 60% de AOS sendo que a imensa maioria dos pacientes não tinham suspeita ou o diagnóstico de AOS.²¹ Entre as explicações para esta maior frequência da AOS em paciente com doenças cardiovasculares estão a presença de fatores de risco comuns tais como o aumento da idade, o sexo masculino e o excesso de peso. Um estudo recente no nosso grupo mostra que apesar da AOS ser muito comum nas diversas doenças cardiovasculares (quando se investiga a AOS de forma sistematizada), ela ainda é muito subdiagnosticada.²²

Em segundo lugar, mais do que frequente, recentes estudos epidemiológicos sugerem que a AOS está independentemente associada com aumento da morbimortalidade cardiovascular, incluindo o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC).²³⁻²⁶ De forma interessante, no âmbito da prevenção primária, um estudo observacional encontrou que o tratamento da AOS com a pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores (CPAP), considerado o tratamento de escolha para a AOS, reduziu a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em um seguimento médio de 10 anos.²⁷ À despeito destas evidências, os mecanismos pelos quais a AOS promove a doença cardiovascular permanecem ainda não totalmente esclarecidos. Sabe-se que os potenciais efeitos deletérios dos distúrbios respiratórios do sono são múltiplos. Como já destacado, as apneias e/ou hipopneias recorrentes causam alterações mecânicas, hipoxemia e fragmentação do sono.¹¹ Estes componentes da AOS promoveriam um importante aumento da atividade simpática, instabilidade da pressão arterial, disfunção endotelial, inflamação, entre outros.²⁸ Diante do exposto, é plausível que os múltiplos fenômenos observados na AOS podem contribuir para a instabilidade hemodinâmica e servir como um potencial desencadeante de eventos cardiovasculares, particularmente (mas não exclusivamente) durante o período do sono. De fato, evidências recentes envolvendo pacientes com IAM no Pronto-Socorro mostraram que pacientes com AOS apresentaram maior frequência do início dos sintomas do IAM durante a noite do que pacientes sem AOS.²⁹ Estes dados sugerem a AOS pode servir como fator desencadeante para o IAM e que pacientes com angina de início durante a noite deveriam ser avaliados para a presença de AOS.²⁹ O mesmo grupo mostrou que pacientes com AOS tiveram maior ocorrência de morte súbita durante à noite (entre meia-noite e 6 horas da manhã)³⁰, contrastando com o período em que ocorre mais os eventos cardiovasculares observado na população em geral (em que o padrão de

ocorrência de morte súbita é principalmente verificado no período da manhã).³⁰⁻³² No que diz respeito às outras condições de emergência/urgência cardiológica, as evidências são escassas. Em pacientes com IC descompensada, a frequência da AOS foi de 71% e nesse contexto, pacientes com AOS apresentaram um desfecho clínico pior [HR=1,53 – IC (1,1 – 2,2)],³³ em comparação ao grupo sem AOS. No contexto específico do EAP, as evidências limitam-se apenas aos relatos de casos.³⁴⁻³⁷ Nestes relatos, os autores descrevem pacientes com AOS que desenvolveram o EAP, sugerindo que a AOS poderia ser um fator predisponente para desencadear o EAP.

Diante do exposto, não está claro a frequência da AOS em pacientes admitidos no Pronto-Socorro com quadro de EAP, bem como se a AOS está associada à maior recorrência do EAP e aumento na incidência de eventos fatais e não fatais no seguimento destes pacientes. Desta forma, propomos este projeto para abordar estas importantes dúvidas na literatura. Nós fazemos a hipótese de que a AOS é frequente, subdiagnosticada, e independentemente associada à maior recorrência do EAP. Também fazemos a hipótese de que a AOS pode desencadear mais novos episódios de EAP e aumentar o risco de eventos não fatais (como o IAM) e óbitos durante o sono do que em pacientes sem AOS.

2. Objetivos

2.1 Primário

- Avaliar o impacto da AOS na recorrência do EAP em pacientes que sobreviveram a um episódio de EAP.

2.2 Secundários

- Avaliar o impacto da AOS no IAM, óbitos cardiovasculares e óbitos totais em pacientes com EAP;
- Avaliar a frequência da AOS em pacientes consecutivos com EAP;
- Identificar se pacientes com AOS apresentam mais episódios de EAP durante o sono em relação ao grupo sem AOS.

3. Casuística e Métodos

3.1 Seleção de pacientes

Todos os procedimentos relacionados à pesquisa foram coletados após a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo paciente ou responsável. Este projeto foi aprovado no Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (SDC: 3616/11/034).

Trata-se de um estudo de coorte, multicêntrico, que recrutou pacientes consecutivos com idade maior ou igual a 18 anos de ambos os sexos apresentando quadro clínico de EAP admitidos nas Unidades de Pronto Atendimento de três Hospitais Universitários (Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da USP em São Paulo, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em São Paulo e Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco – PROCAPE), de Janeiro de 2013 a Janeiro de 2015.

3.2 Critérios Clínicos do Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico

O EAP foi caracterizado pela presença de dispneia súbita de rápida instalação, taquipneia (frequência respiratória acima de 20 respirações por minuto), taquicardia (frequência cardíaca acima de 100 batimentos por minuto), estertores pulmonares acima da metade inferior de ambos os hemitórax, congestão pulmonar acentuada na radiografia do tórax (opacidade bilateral simétrica ocupando as zonas centrais dos pulmões, compatível com o clássico aspecto de "sombra de borboleta"), e Saturação

Periférica de Oxigênio (SpO₂) abaixo de 90% em ar ambiente.^{5,38-40} A figura 1 mostra um exemplo de uma radiografia compatível com quadro clínico de EAP.

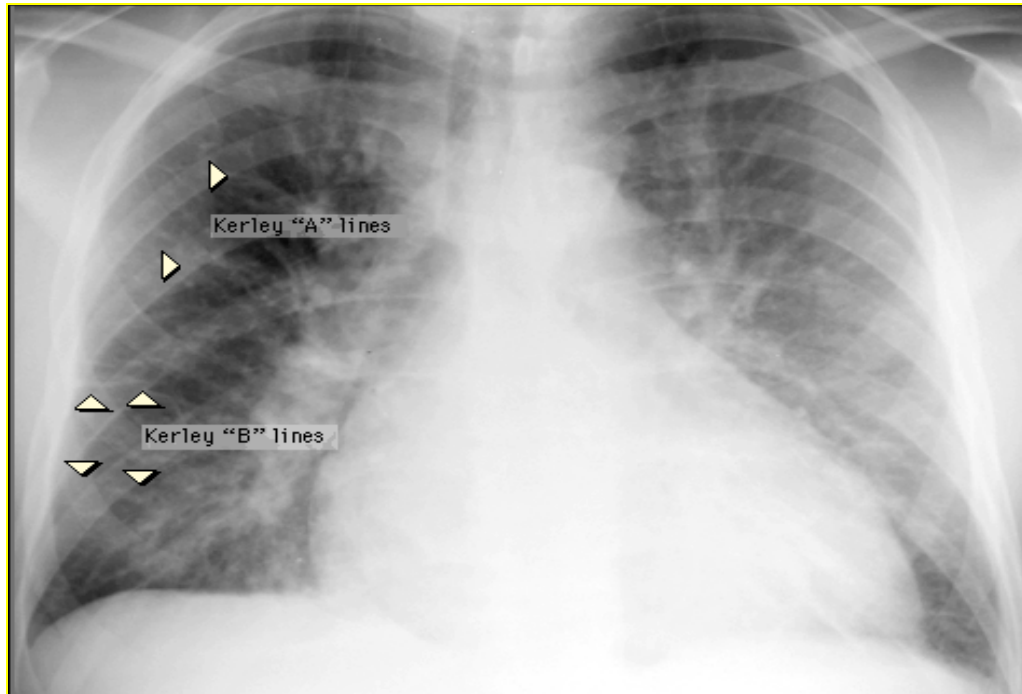


Figura 1- Foto de uma radiografia de toráx típica com quadro de EAP cardiogênico. Fonte: *Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. N Engl J Med. 2005*

A fim de limitar nossa análise para o EAP, foram excluídos pela história clínica, exames de imagem e exames laboratoriais, formas de edema agudo não cardiogênico, tais como Síndrome do Desconforto Respiratório no Adulto (SDRA), tromboembolismo pulmonar, edema pulmonar neurogênico, overdose de opióides e lesão pulmonar aguda induzida por transfusões de sangue, bem como a IC descompensada sem critérios para o EAP.⁴⁰⁻⁴² Além disso, foram excluídos pacientes que morreram antes de estudo do sono, pacientes com apneia predominante central, recusa em participar do protocolo, gestantes ou em aleitamento materno, doença neoplásica ativa e participação em outro protocolo de estudo.

3.3 Medidas e Procedimentos

3.3.1 Atendimento dos pacientes no Pronto-Socorro

O tratamento do EAP seguiu terapia padrão adotada pela equipe médica das Unidades de Emergência dos três Hospitais Universitários envolvidos, sem interferência dos pesquisadores envolvidos no projeto.

Os pacientes atendidos com quadro clínico confirmado de EAP tiveram os registros de identificação, os dados demográficos, os dados de história clínica (especialmente o tempo do início dos sintomas e a caracterização do estado de vigília ou sono) e os métodos diagnósticos (eletrocardiograma, radiografia de tórax e exames laboratoriais tais como marcadores de lesão miocárdica) coletados. Um ecocardiograma transtorácico foi realizado em até 24 horas da admissão por profissionais não envolvidos com o projeto. Em caso de suspeita clínica de um diagnóstico diferencial do EAP (ex: tromboembolismo pulmonar) exames de investigação mais específicos (ex: tomografia de tórax alta resolução para pesquisa de tromboembolismo pulmonar) foram realizados conforme a rotina das Unidades de Emergência envolvidas no estudo. Dados sobre a internação hospitalar, tratamento realizado, complicações, admissão e tempo em Unidade de Terapia Intensiva, bem como o tempo total de internação foram documentados. **(ANEXO 1)**

3.3.2 Ecocardiograma Transtorácico

Um exame de ecocardiograma transtorácico foi obtido em todos os participantes. Todas as análises foram realizadas utilizando-se visão apical convencional de 2- e 4- câmaras, de acordo com as recomendações propostas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia.⁴³ A IC foi definida de acordo com as diretrizes da American Heart Association (presença de manifestações clínicas, como dispneia e fadiga) e classificada de acordo com as seguintes funções do ventrículo esquerdo (VE): IC com fração de ejeção do VE reduzida ($\leq 40\%$, também referida como IC sistólica); IC com fração de ejeção do VE preservada ($\geq 50\%$, também referida como IC diastólica); e IC com fração de ejeção do VE limítrofe (entre 41 a 49%).⁴⁴ A função diastólica foi avaliada considerando a presença ou ausência de pressão de enchimento elevada do átrio esquerdo, conforme os valores do Doppler tecidual e avaliação do volume atrial esquerdo indexado à superfície corpórea. Diástole precoce (onda E) e diástole tardia (onda A), foram avaliadas por Doppler pulsátil associado à avaliação do Doppler tissular. Essa última avaliação consistiu na verificação da relação de velocidades e/e' , utilizada para se estimar a pressão de enchimento do átrio esquerdo. Valores menores que 8 foram sugestivos de pressão de enchimento normal, valores entre 8-15 foram considerados indeterminados e valores maiores que 15 indicaram pressão atrial aumentada. O volume do átrio esquerdo foi estimado na incidência apical 4 câmaras e 2 câmaras e indexado pela superfície corpórea do indivíduo. Valores maiores que 34mL/m² foram considerados alterados.⁴⁵ A fração de ejeção do VE foi calculada utilizando o método de Teicholz.⁴⁶ O índice de massa do VE foi determinado como a razão da massa do VE pela área de superfície corpórea.⁴⁷

3.3.3 Avaliação do sono

Após a alta hospitalar, convidamos os pacientes que sobreviveram para retornarem aos centros envolvidos (cerca de 1 mês após o evento do EAP) para realizarem a avaliação clínica e a avaliação do sono. Esta opção de não realizar a avaliação do sono na fase aguda justifica-se pela necessidade de estabilização do quadro clínico do paciente e por diminuir o efeito da hipervolemia (frequentemente observada em pacientes com EAP) sobre o colapso de vias aéreas superiores⁴⁸ (o que em última análise poderiam superestimar a frequência da AOS no nosso estudo). Neste contexto, realizamos a monitorização do sono em um momento de estabilidade clínica (definida por classe funcional 1 da *New York Heart Association*, NYHA). Além disto, optamos pela monitorização do sono na casa do paciente, o que reflete com mais fidelidade o padrão do sono habitual de cada participante.

A avaliação clínica consistiu na determinação de dados antropométricos (índice de massa corpórea [IMC], circunferência cervical e abdominal), exame físico e medidas da pressão arterial, no qual, foram obtidas com a média de três medidas da pressão arterial do paciente sentado após um período de repouso apropriado, e com manguito adequado à circunferência de seu braço.⁴⁹ Para minimizar o efeito de artefatos e limitações na medida da pressão arterial tais como o arredondamento do valor da pressão arterial, foram utilizados aparelho de esfigmomanômetros digitais, modelo 7200 da marca *Omron*®. (ANEXO 2)

3.3.4 Avaliação Objetiva do Sono

Para a avaliação objetiva do sono, utilizamos um monitor portátil (Embletta Gold®, Natus Medical Inc., Ontario, Canadá). Este dispositivo registra o fluxo de ar nasal (transdutor de pressão nasal), movimentos tóraco-abdominal (duas cintas plestimográficas), saturação arterial de oxigênio (oxímetro de pulso), e posição do corpo (Figura 2).



Figura 2- Foto de um paciente com o monitor portátil do sono, instalado para uso do exame de sono – FONTE: Laboratório do Sono do Instituto do Coração da FMUSP.

Os estudos do sono realizados em todos os centros foram laudados manualmente por um único investigador que desconhecia os dados clínicos de cada paciente. A análise do evento respiratório foi realizada de acordo com as Diretrizes da

American Academy of Sleep Medicine – 2012.⁵⁰ Uma apneia foi definida como uma diminuição $\geq 90\%$ no fluxo de ar a partir do valor de base com duração ≥ 10 segundos. As apneias foram ainda classificadas como obstrutiva ou central com base na presença ou ausência, respectivamente, de movimentos detectados nas cintas torácicas e/ou abdominais. A hipopneia foi definida como uma $\geq 30\%$ no fluxo de ar a partir do Valor basal com duração de ≥ 10 segundos, com queda maior ou igual 3% da saturação periférica de oxigênio.⁵⁰ O IAH foi quantificado como o número total de apneias e hipopneias por hora do registro. A AOS foi definida por um IAH ≥ 15 eventos/hora de registro. A justificativa para o uso deste critério baseia-se não só por ter sido usada em outras investigações,⁵¹ mas pelo fato de que evidências sugerem que a AOS leve (definida por um IAH entre 5 e 14,9 eventos/h) não apresenta repercussões cardiovasculares relevantes.⁵²

Para a monitorização do sono, recomendamos aos pacientes para seguirem os hábitos normais para dormir e que não fizessem ingestão de bebida alcoólica no dia do exame. No dia seguinte, os pacientes retornaram aos Laboratórios do Sono dos respectivos centros envolvidos para devolução do aparelho e gravação do exame para leitura e posterior envio para análise do exame por um mesmo pesquisador do Laboratório do Sono do InCor. Todos os pacientes receberam uma cópia do laudo. Em casos de AOS, moderada e grave sintomáticas (IAH ≥ 15 eventos por hora e presença de sintomas relacionadas à AOS) os pacientes foram encaminhados um seguimento ambulatorial não vinculado ao estudo.

3.3.5 Avaliação Subjetiva do Sono

Aplicamos questionários para avaliar o risco de AOS (questionário de Berlim) e a presença da sonolência diurna excessiva (Escala de Epworth), questionários amplamente utilizados na língua portuguesa.

Questionário de Berlim (ANEXO 3): Este questionário classifica os pacientes em risco alto ou baixo para AOS.⁵³ Para ser considerado de alto risco o paciente deve pontuar positivo em pelo menos duas categorias de sintomas (ronco, sonolência e comorbidades como hipertensão e/ou obesidade).⁵³ Este questionário é amplamente utilizado em língua portuguesa na prática clínica em estudos clínicos.⁵⁴

Escala de Sonolência de Epworth (ANEXO 4): Este questionário é utilizado para avaliar subjetivamente sonolência diurna excessiva. Resumidamente, o paciente avalia a probabilidade de cochilar em oito diferentes condições, uma pontuação acima de 10 pontos representa a presença de sonolência diurna excessiva.⁵⁵⁻⁵⁶

3.3.6 Doença Renovascular

A estenose de artérias renais é uma causa reconhecida de EAP recorrente.⁵⁷ Desta forma, propusemos a realização de exames de triagem com o Doppler de artérias renais ou cintilografia renal ou angiotomografia computadorizada das artérias renais ou angioressonância magnética dependendo das características dos pacientes e disponibilidade destes exames em cada um dos centros participantes.

3.4 Seguimento

Para todos os pacientes que participaram do estudo, a etiologia do EAP da admissão e do seguimento foi determinada por um mesmo pesquisador do estudo usando critérios padronizados sem saber da presença ou ausência da AOS.

Os pacientes foram acompanhados por contato telefônico em 30 dias, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses e 24 meses de seguimento. Avaliamos a condição clínica, tratamento medicamentoso utilizado e eventuais tratamentos específicos para a AOS (nos pacientes que tiverem este diagnóstico). Em caso de eventos detectados no seguimento, realizamos uma avaliação clínica detalhada e avaliação do prontuário procurando por detalhes de admissões no Pronto-Socorro, internações hospitalares, diagnósticos e desfechos. Estes eventos foram todos adjudicados por um mesmo pesquisador do estudo de forma cega, a fim de garantir a veracidade e condição clínica

do evento ocorrido. Para isso, esse pesquisador usou critérios clínicos padronizados (ANEXO 5). Consideramos como evento e/ou desfecho clínico:

- Novo episódio de EAP;
- Infarto agudo do Miocárdio fatal e não fatal;
- Acidente Vascular Cerebral (incluindo ataque isquêmico transitório) fatal e não fatal;
- Óbito por todas as causas;
- Avaliação de desfechos combinados (citados acima).
- Outras doenças não Cardiovasculares.

Em um subgrupo de pacientes que foram seguidos e que obviamente não tiveram eventos fatais ao longo do seguimento, realizamos novas avaliações e repetimos o estudo do sono e o ecocardiograma transtorácico em torno de 1 ano de seguimento.

3.5 Análise Estatística

A taxa anual de recorrência do EAP (o nosso objetivo primário) não está bem estabelecida. Da mesma maneira, a frequência da AOS em pacientes com EAP não é conhecida. Com base em nossa experiência, estimamos que aproximadamente 20% dos pacientes teriam uma recorrência do EAP no seguimento médio de 1 ano. Especulamos que a proporção de recorrência do EAP em pacientes com e sem AOS fosse de 30 vs. 10%, respectivamente. Usando um nível de significância (alfa) de 5% e de alimentação (1-beta) de 80%, estimou-se que 96 pacientes seriam necessários no total nos 3 centros Cardiológicos.

Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão quando apresentarem uma distribuição normal, mediana para variáveis com distribuição assimétrica ou porcentagem para variáveis dicotômicas. As características basais dos participantes com e sem AOS foram comparados por meio de testes de qui-quadrado para as variáveis categóricas, o teste *T* de *Student* para variáveis contínuas com distribuição normal, e testes de Wilcoxon para variáveis contínuas com distribuição heterogênea. Calculou-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, bem como a acurácia do Questionário de Berlim na detecção da AOS. Para a avaliação dos eventos cardiovasculares da EAP de acordo com a presença ou ausência da AOS, realizamos a análise de medidas repetidas (ANOVA) de dois grupos. Usamos as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para explorar os eventos dos desfechos primário e secundários no follow-up. Além disso, análise de regressão de Cox foi utilizada para avaliar a associação entre a AOS e o risco de recorrência do EAP, IAM, óbito total e cardiovascular. Os resultados foram apresentados como razão de risco (*Hazard Ratio*, HR) com intervalos de confiança (IC) de 95%. Se a pessoa teve mais de um evento, apenas o primeiro evento foi incluído na análise. Os modelos foram ajustados para idade, sexo masculino, a circunferência da cintura, a fração de ejeção do VE na admissão e EAP prévio. Todos os níveis de significância relatados foram bicaudais. Os dados foram analisados com o programa SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). A significância estatística foi definida como um $P < 0,05$.

4. Resultados

Foram recrutados inicialmente 255 pacientes com suspeita clínica de EAP (Figura 3). No entanto, foram excluídos os pacientes devido à falta de critérios plenos de EAP (a maioria deles devido à descompensação de IC sem dessaturação de oxigênio <90% e/ou a falta de achados típicos na radiografia de tórax). De 135 pacientes com EAP confirmados, foram incluídos 104 na análise final (Figura 3).

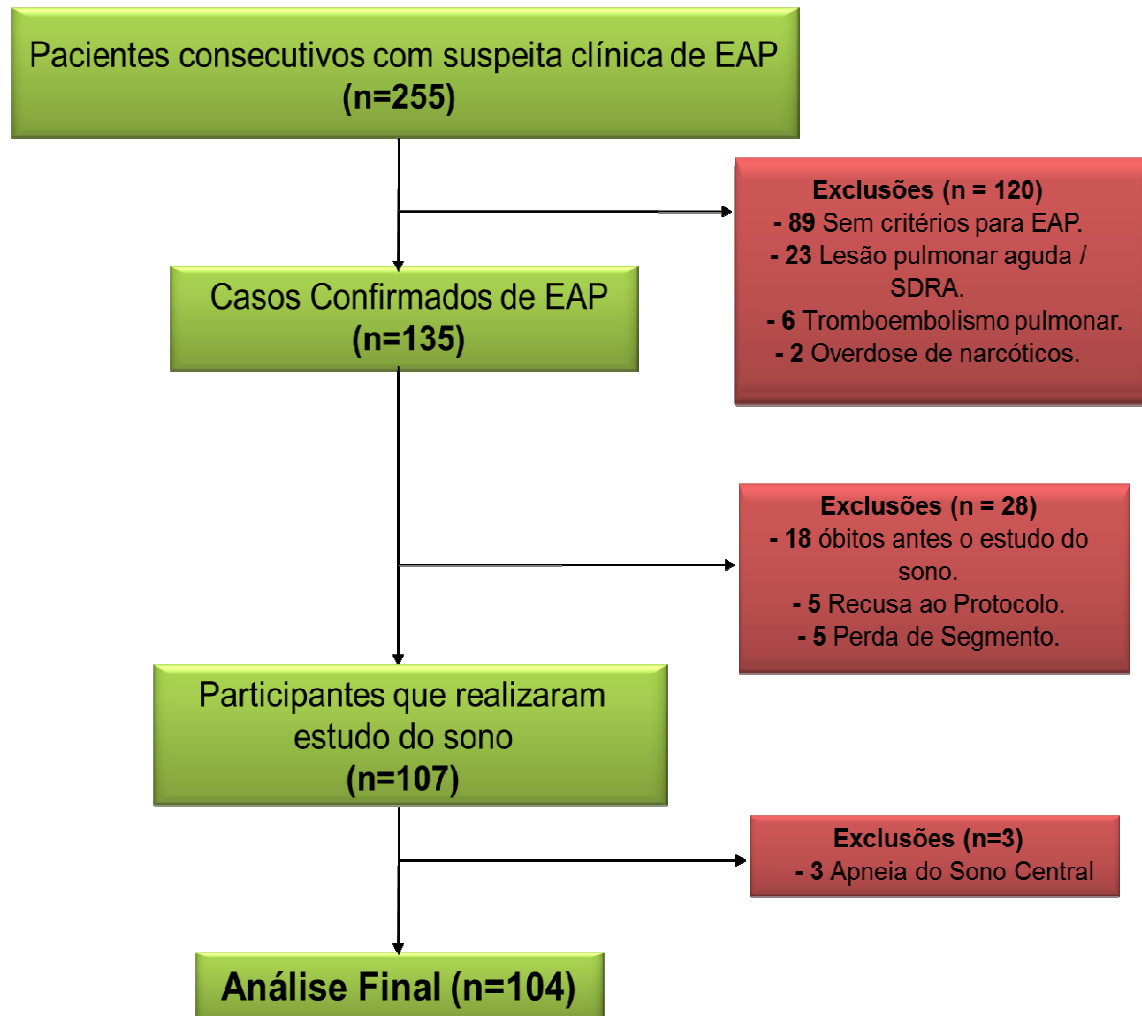


Figura 3- Fluxograma de inclusão dos pacientes com suspeita clínica de Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico até a inclusão final no estudo.

A monitorização do sono ocorreu com média de um mês (31 ± 7 dias), após a alta hospitalar. A frequência da AOS nestes pacientes foi de 61% (64 pacientes). Desses, apenas 3 pacientes (3%) tinham conhecimento prévio da AOS e nenhum paciente estava ou realizou tratamento específico para a AOS durante o seguimento.

As características da população estudada estão descritas na tabela 1. Os pacientes com diagnóstico de EAP tinham uma idade média de 67 anos, eram predominantemente do sexo feminino, tinham em média sobrepeso e apresentavam uma elevada frequência de comorbidades tais como a HAS, diabetes e dislipidemia. A maior parte da etiologia de EAP foi relacionada à HAS não controlada. Boa parte dos pacientes apresentava fração de ejeção do VE preservada ou limítrofe. Comparando pacientes com e sem AOS, não observamos diferenças significativas entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1- Características basais dos pacientes estudados

	Total (n = 104)	SEM AOS (n = 40)	AOS (n = 64)	P
Idade (anos)	67 ± 11	66 ± 10	67 ± 11	0,55
Sexo Masculino, n (%)	38 (37)	11 (28)	27 (42)	0,14
Caucasianos, n (%)	49 (47)	19 (40)	30 (46)	0,16
IMC (kg/m ²)	27,7 ± 4,6	27,2 ± 4,3	28,0 ± 4,8	0,39
Circunferência Abdominal (cm)	100 ± 10	98 ± 9	102 ± 11	0,09
Circunferência do pescoço (cm)	37 ± 4	37 ± 3	37 ± 4	0,60
Hipertensão, n (%)	99 (95)	38 (93)	61 (95)	1,00
Diabetes Mellitus, n (%)	42 (40)	14 (35)	28 (43)	0,42
Dislipidemia, n (%)	49 (47%)	19 (47%)	30 (46%)	1,00
Tabagismo, n (%)	15 (14)	7 (17)	8 (12)	0,56
EAP prévio, n (%)	15 (14)	3 (7)	12 (19)	0,15
Cirurgia Prévia (ATC ou RM), n (%)	6 (6)	2 (5)	4 (6)	1,00
Revascularização do Miocárdio, n (%)	10 (10)	4 (10)	6 (9)	1,00
FEVE (%)	52 ± 13	54 ± 14	51 ± 12	0,64
FEVE ≤40%, n (%)	21 (20)	10 (25)	11 (17)	0,45
FEVE ≥50%, n (%)	59 (57)	23 (57)	36 (56)	1,00
FEVE 40–50%, n (%)	20 (20)	4 (10)	16 (25)	0,07
Sem História prévia de IC, n (%)*	4 (4)	3 (7)	1 (1)	0,15
Estenose de Artérias Renais, n (%)	4 (4)	2 (2)	2 (2)	0,63
<i>Etiologia do EAP</i>				
Hipertensivo, n (%)	76 (73)	30 (75)	46 (72)	0,82
Isquêmico, n (%)	18 (17)	6 (15)	12 (19)	0,79
Valvar, n (%)	5 (5)	1 (2)	4 (6)	0,60
IC, n (%)	5 (5)	1 (2)	4 (6)	0,60
<i>Medicação</i>				
Ácido Acetilsalicílico, n (%)	61 (58)	27 (90)	34 (53)	0,15
Betabloqueadores, n (%)	62 (59)	28 (70)	34 (53)	0,10
Bloqueadores dos Canais de Cálcio, n (%)	4 (6)	2 (6)	2 (5)	0,63
Estatinas, n (%)	60 (58)	24 (60)	36 (56)	0,83
IECA/BRA, n (%)	36 (35)	10 (33)	26 (40)	0,13
Diurético, n (%)	70 (68)	24 (60)	46 (72)	0,28

*Sem clínica de IC e com função ventricular normal. Valores de Média (±SD) ou Porcentagem. **IMC:** Índice de Massa Corpórea; **EAP:** Edema Agudo dos Pulmões; **FEVE:** Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo; **IC:** Insuficiência Cardíaca; **IC:** Insuficiência Cardíaca; **IECA:** Inibidores da Enzima conversora da Angiotensina; **BRA:** bloqueadores dos receptores de Angiotensina II; **RM:** Cirurgia de Revascularização do Miocárdio; **ATC:** Angioplastia Transluminal Coronária. *com fração de ejeção reduzida ou preservada.

Na tabela 2 estão descritos os tratamentos realizados na fase aguda do EAP e durante a internação hospitalar. Como esperado, os pacientes com EAP apresentaram taquipneia, baixa saturação de oxigênio e níveis elevados de pressão arterial. A grande maioria usou furosemida, nitroprussiato de sódio endovenoso e ventilação mecânica não invasiva (VNI). Alguns pacientes foram submetidos diretamente à ventilação mecânica invasiva ou necessitaram deste tratamento após o uso da VNI. Não encontramos diferenças significantes entre os grupos analisados.

Tabela 2- Característica Clínica e Procedimentos utilizados durante a Admissão nas Unidades de Emergência de cada Hospital.

	Total (n = 104)	Sem AOS (n = 40)	AOS (n = 64)	P
Ventilação Mecânica Não Invasiva*, (%)	99 (95)	37 (92)	62 (97)	0,37
Ventilação Mecânica*, (%)	12 (11)	5 (12)	7 (11)	1,00
RM** (%)	4 (3)	2 (5)	2 (3)	0,62
ATC** (%)	10 (9)	4 (10)	6 (9)	1,00
SpO ₂ média*	80 ± 6	80 ± 5	79 ± 8	0,20
Frequência Respiratória*	42 ± 8	40 ± 9	43 ± 7	0,17
Frequência Cardíaca*	132 ± 16	128 ± 15	136 ± 18	0,15
Pressão Arterial Sistólica*	182 ± 35	180 ± 35	183 ± 35	0,45
Pressão Arterial Diastólica*	103 ± 19	102 ± 19	103,0 ± 21	0,34
Medicação*				
Furosemida, (%)	99 (96)	37 (93)	62 (96)	0,37
Nitroglicerina, (%)	32 (30)	14 (35)	18 (28)	0,51
Nitroprussiato de sódio, (%)	70 (67)	29 (73)	41 (64)	0,39

Valores de Média (±SD) ou Porcentagem

* Admissão na Unidade de Emergência

** Durante a Internação Hospitalar

SpO₂: Saturação periférica de oxigênio; **RM**: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio; **ATC**: Angioplastia Transluminal Coronária

Os dados de sono basal, descritos na Tabela 3, mostram que o alto risco para AOS pelo Questionário de Berlim, foi significativamente maior em pacientes com AOS, mas a sonolência diurna excessiva não mostrou diferenças entre os grupos. O questionário de Berlim mostrou uma sensibilidade de 67%, especificidade de 54%, valor preditivo positivo de 79%, valor preditivo negativo de 58% e acurácia de 69% na detecção de AOS. As razões de verossimilhança positiva e negativa foram 13 e 0,24, respectivamente, com uma concordância regular ($kappa = 0,52$). Confirmando a baixa acurácia deste questionário.

Como esperado pelo desenho do estudo, os pacientes com AOS apresentaram maior IAH, menor saturação mínima de O₂ e maior percentagem do tempo total com SpO₂ <90% do que os pacientes sem AOS. Em relação ao período em que ocorre o início dos sintomas relacionados ao EAP, observamos que aproximadamente 50% dos eventos iniciaram enquanto os pacientes estavam dormindo (relato subjetivo), mas não foram significativamente diferentes em pacientes com e sem AOS (Tabela 3).

Tabela 3- Dados do Sono

	Total (n = 104)	Sem AOS (n = 40)	AOS (n = 64)	P
Evento de EAP durante o sono, (%)	55 (53)	24 (60)	31 (48)	0,31
Alto Risco para AOS, (%)	54 (52)	11 (27)	43 (67)	0,001
Sonolência Diurna Excessiva, (%)	28 (27)	8 (20)	20 (31)	0,25
Índice Apneia e hipopneia (IAH)	24 ± 17	9 ± 4	33 ± 15	0,01
SpO ₂ mínima	82 ± 7	86 ± 5	79 ± 6	0,001
SpO ₂ média	93 ± 2	94 ± 2	92 ± 2	0,0001
Tempo SpO ₂ <90%, (%)	12 [3,0–25,0]	5 [1,0–10,7]	18 [10,0–34,7]	0,0001

SpO₂: Saturação periférica de oxigênio

Durante o estudo, o seguimento total dos pacientes médio foi de 12 ± 7 meses. Durante este período, 31 pacientes (30%) apresentaram recorrência do EAP. Os dados individuais dos pacientes que tiveram recidiva do EAP está no (ANEXO 6). Comparando pacientes com e sem AOS (Tabela 4), observou-se que a AOS foi significativamente associada com maior percentual de recorrência do EAP e de eventos fatais e não fatais (incluindo o IAM, óbito total e óbito cardiovascular). Todos os dezessete pacientes que morreram durante o seguimento do estudo tinham AOS. A etiologia do EAP e a causa de mortalidade de cada paciente está descrita no (ANEXO 7).

Tabela 4- Evolução Clínica dos pacientes com Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico (EAP) de acordo com a presença de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) durante o seguimento.

	Total (n= 104)	Sem AOS (n= 40)	AOS (n= 64)	P
<i>Desfechos Primários</i>				
Novo Episódio de EAP, n (%)	31 (30)	6 (15)	25 (39)	0,01
<i>Desfechos Secundários</i>				
Eventos totais pós EAP, n (%)	62 (60)	11 (27)	51 (80)	0,0001
Evento Cardiovascular, n (%)	53 (51)	10 (25)	43 (67)	0,0001
IAM, n (%)	15 (14)	0 (0)	15 (23)	0,0004
Óbitos cardiovasculares, n (%)	13 (12)	0 (0)	13 (20)	0,0015
Total de óbitos**, n (%)	17 (16)	0 (0)	17 (26)	0,0001
AVC, n (%)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1,00
Outros***, n (%)	12 (12)	3 (7)	9 (14)	0,32

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

AVC: Acidente Vascular Cerebral

* Incluídos óbitos não cardiovasculares

**Eventos não cardiovasculares: sepse, pneumonia, doenças gastrointestinais.

Limitando a nossa análise aos pacientes com AOS, observamos que pacientes que apresentaram recorrência de EAP (Tabela 5), o novo episódio de EAP foi mais relacionado ao sono, ou seja, estavam dormindo no momento do início dos sintomas. Estes pacientes utilizavam mais diuréticos, tinham mais sonolência excessiva diurna, apresentaram um maior IAH e tinham um tempo de SpO₂ <90% (em porcentagem) maior que aquele subgrupo de pacientes com AOS que não tiveram recorrência do EAP.

Tabela 5- Características dos pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) com ou sem recorrência de Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico (EAP) durante o Seguimento.

	EAP (n=25)	SEM EAP (n=39)	P
Idade (anos)	65 ± 10	67 ± 11	0,44
Sexo Masculino, n (%)	9 (36)	18 (46)	0,30
Caucasianos, n (%)	15 (60)	15 (38)	0,12
IMC (kg/m ²)	28,2 ± 5,3	27,8 ± 4,3	0,72
Circunferência Abdominal (cm)	102 ± 11	101 ± 11	0,87
Circunferência do pescoço (cm)	36 ± 4	38 ± 4	0,15
Hipertensão, n (%)	25 (100)	36 (92)	0,27
Diabetes Mellitus, n (%)	14 (56)	14 (36)	0,12
Dislipidemia, n (%)	14 (56)	16 (41)	0,30
Tabagismo, n (%)	3 (12)	5 (13)	1,00
FEVE (%)	52 ± 10	50 ± 12	0,50
EAP prévio, n (%)	7 (28)	5 (13)	0,18
Cirurgia Prévia (ATC ou RM), n (%)	1 (4)	3 (7)	1,00
Revascularização do Miocárdio, Admissão, n (%)	3 (12)	3 (7)	0,35
Etiologia do EAP			
Hipertensivo, n (%)	19(76)	27 (69)	0,77
Isquêmico, n (%)	4 (16)	8 (20)	0,75
Valvular, n (%)	2 (8)	2 (5)	1,00
IC, n (%)	0 (0)	2 (5)	0,51
Medicamentos			
AAS, n (%)	15 (60)	19 (48)	0,44
Betabloqueadores, n (%)	13 (52)	21 (54)	1,00
Bloqueadores dos Canais de Cálcio, n (%)	1 (4)	1 (2)	1,00
Estatinas, n (%)	12 (48)	24 (61)	0,31
IECA/BRA, n (%)	10 (40)	16 (41)	1,00
Diurético, n (%)	22 (88)	24 (61)	0,02
Dados do Sono			
Evento de EAP, relacionados com o sono, n (%)	19 (76)	12 (30)	0,0007
Alto Risco para AOS, n (%)	18 (72)	25 (64)	0,59
Sonolência Diurna Excessiva, n (%)	12 (48)	8 (20)	0,001
Índice Apneia e Hipopneia (IAH)	38 ± 17	31 ± 14	0,03
SpO ₂ mínima	78 ± 5	80 ± 6	0,18
SpO ₂ média	92 ± 2	92 ± 2	0,14
Tempo SpO ₂ <90%, (%)	19,0 [8,0–40,3]	16,0 [11,0–31,5]	0,002

Valores de Média (±SD) ou Porcentagem; **AAS**: Ácido Acetilsalicílico

IMC: Índice de Massa Corpórea; **FEVE**: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; **IC**: Insuficiência Cardíaca Congestiva; **IECA**: Inibidores da Enzima conversora da Angiotensina; **BRA**: bloqueadores dos receptores de Angiotensina II; **RM**: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio; **ATC**: Angioplastia Transluminal Coronária.

Na comparação dos pacientes com AOS que foram ou não à óbito no seguimento (Tabela 6), notamos que aqueles pacientes falecidos eram mais da raça branca, tinham uma circunferência de pescoço maior, eram mais diabéticos e apresentaram maior frequência de EAP de origem hipertensiva e valvar. De forma interessante, apresentaram mais EAP relacionado ao sono, apresentaram maior IAH e tinham tempo de SpO₂ <90% em relação aos pacientes com AOS que não foram à óbito no seguimento do estudo.

Na análise de regressão de Cox, a AOS foi independentemente associada à maior incidência de novo episódio de EAP, incidência de IAM, óbitos cardiovasculares e óbitos totais (Tabela 7). Na tabela 8, mostra a regressão de Cox de acordo com os quartis do IAH. Para todos os desfechos avaliados, observamos que em geral houve um aumento progressivo nos eventos conforme o aumento da gravidade da AOS.

Tabela 6- Características dos pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono (AOS), que apresentaram o desfecho de Óbito por todas as causas durante o seguimento.

	Óbitos (n= 17)	Sem Óbitos (n=47)	P
Idade (anos)	72 ± 3	65 ± 10	0,07
Sexo Masculino, n (%)	6 (35)	21 (45)	0,52
Caucasianos, n (%)	17 (76)	13 (36)	0,005
IMC (kg/m ²)	27,2 ± 4,6	28,3 ± 4,9	0,42
Circunferência Abdominal (cm)	103 ± 11	99 ± 9	0,17
Circunferência de pescoço (cm)	38 ± 3	34 ± 5	0,003
Hipertensão, n (%)	16 (94)	45 (96)	1,00
Diabetes Mellitus, n (%)	11 (65)	17 (36)	0,03
Dislipidemia, n (%)	9 (53)	21 (45)	0,58
Tabagismo, n (%)	2 (12)	5 (10)	1,00
FEVE (%)	53 ± 10	50 ± 12	0,36
EAP Prévio, n (%)	5 (29)	7 (15)	0,27
Cirurgia Prévia (ATC ou Revascularização), n (%)	1 (6)	3 (6)	1,00
Revascularização do Miocárdio, Admissão, n (%)	3 (17)	3 (6)	0,32
Etiologia do EAP			
Hipertensivo, n (%)	8 (47)	38 (80)	0,01
Isquêmico, n (%)	4 (23)	8 (17)	0,70
Valvar, n (%)	3 (17)	1 (2)	0,04
IC, n (%)	2 (12)	0 (0)	0,06
Medicamentos			
AAS, n (%)	10 (59)	24 (51)	0,76
Betabloqueadores, n (%)	9 (53)	25 (53)	1,00
Bloqueadores dos Canais de Cálcio, n (%)	0 (0)	2 (4)	1,00
Estatinas, n (%)	13 (76)	23 (48)	0,08
IECA/BRA, n (%)	8 (47)	18 (38)	0,57
Diurético, n (%)	12 (70)	34 (72)	1,00
Dados do Sono			
Evento de EAP, relacionados com o sono, n (%)	12 (70)	19 (40)	0,04
Alto Risco para AOS, n (%)	11 (65)	32 (69)	1,00
Sonolência Diurna Excessiva, n (%)	6 (36)	15 (31)	1,00
Índice Apneia e Hipopneia (IAH)	40 ± 16	30 ± 12	0,02
SpO ₂ mínima	78 ± 5	79 ± 6	0,67
SpO ₂ média	92 ± 2	92 ± 2	0,64
Tempo SpO ₂ <90%, (%)	29,0 [14,5–36,5]	15,0 [6,0–27,0]	0,0001

Valores de Média (±SD) ou Porcentagem; AAS: Ácido Acetilsalicílico

IMC: Índice de Massa Corpórea; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; IECA: Inibidores da Enzima conversora de Angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de Angiotensina; EAP: Edema Agudo dos Pulmões; RM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio; ATC: Angioplastia Transluminal Coronária.

Tabela 7- Regressão de COX (Intervalo de Confiança=95%) para Incidência de Eventos Cardiovasculares conforme a presença da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

	Novo Episódio EAP		Infarto Agudo do Miocárdio		Óbitos Cardiovasculares		Total de Óbitos	
	Não Ajustado	Ajustado*	Não Ajustado	Ajustado*	Não Ajustado	Ajustado*	Não Ajustado	Ajustado*
AOS	12,08 ^β (5,7-25,2)	3,38^β (1,29-8,88)	6,95 ^β (1,94-30,4)	2,37[¥] (1,15-9,54)	3,57 ^β (1,01-10,04)	5,44[¥] (1,40-48,43)	4,16 ^β (1,32-23,34)	6,53[¥] (1,27-64,01)

* Ajustado para idade, Sexo Masculino, Circunferência Abdominal, Fração de ejeção do VE e EAP prévio.

^βP<0,05[¥]p<0,01

Tabela 8- Regressão de Cox (Intervalo de Confiança = 95%) para Incidência de Eventos Cardiovasculares por quartis do Índice de Apneia e hipopneia (IAH)

	Novo Episódio EAP		Infarto Agudo do Miocárdio		Óbitos Cardiovasculares		Total de Óbitos	
	Não Ajustado*	Ajustado*	Não Ajustado	Ajustado*	Não Ajustado	Ajustado*	Não Ajustado	Ajustado*
IAH quartil 1 (IAH <7)	1,00 (Referência)	1,00 (Referência)	1,00 (Referência)	1,00 (Referência)	1,00 (Referência)	1,00 (Referência)	1,00 (Referência)	1,00 (Referência)
IAH quartil 2 (IAH 7 a 12)	0,46 (0,85 - 2,54)	0,44 (0,081 - 2,47)	0,97 (0,04 - 6,89)	0,93 (0,02 - 1,24)	1,10 (0,45 - 7,52)	1,05 (0,32 - 1,54)	0,99 (0,02 - 1,95)	0,89 (0,17 - 1,66)
IAH quartil 3 (IAH 12 a 34)	1,81 (1,02 - 5,29)	1,89 (1,18 - 4,40)	2,05 (1,18 - 7,46)	1,67 (1,05 - 3,27)	1,49 (1,67 - 4,11)	1,37 (1,07 - 1,66)	1,55 (1,32 - 6,87)	1,32 (1,05 - 3,02)
IAH quartil 4 (IAH ≥34)	2,68 (1,20 - 5,7)	2,12 (1,46 - 9,67)	2,27 (1,25 - 8,30)	2,04 (1,69 - 8,56)	1,64 (1,06 - 2,44)	1,36 (1,12 - 4,80)	1,69 (1,16 - 7,89)	1,31 (1,08 - 3,67)

* Ajustado para idade, Masculino, Circunferência da Cintura, Fração de ejeção do VE e EAP prévio.

Foi realizada a análise de sobrevida livre de eventos por meio da curva de Kaplan-Meier para recorrência de EAP, IAM, óbitos totais e cardiovasculares encontramos que pacientes com AOS apresentaram maior risco para eventos durante o seguimento, sendo que as curvas começam a diferenciar-se à partir dos 6 meses de seguimento (Figuras 4 a 7).

Figura 4- Curva de Kaplan-Meier para novo caso de Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico (EAP), de acordo com a presença ou ausência de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).

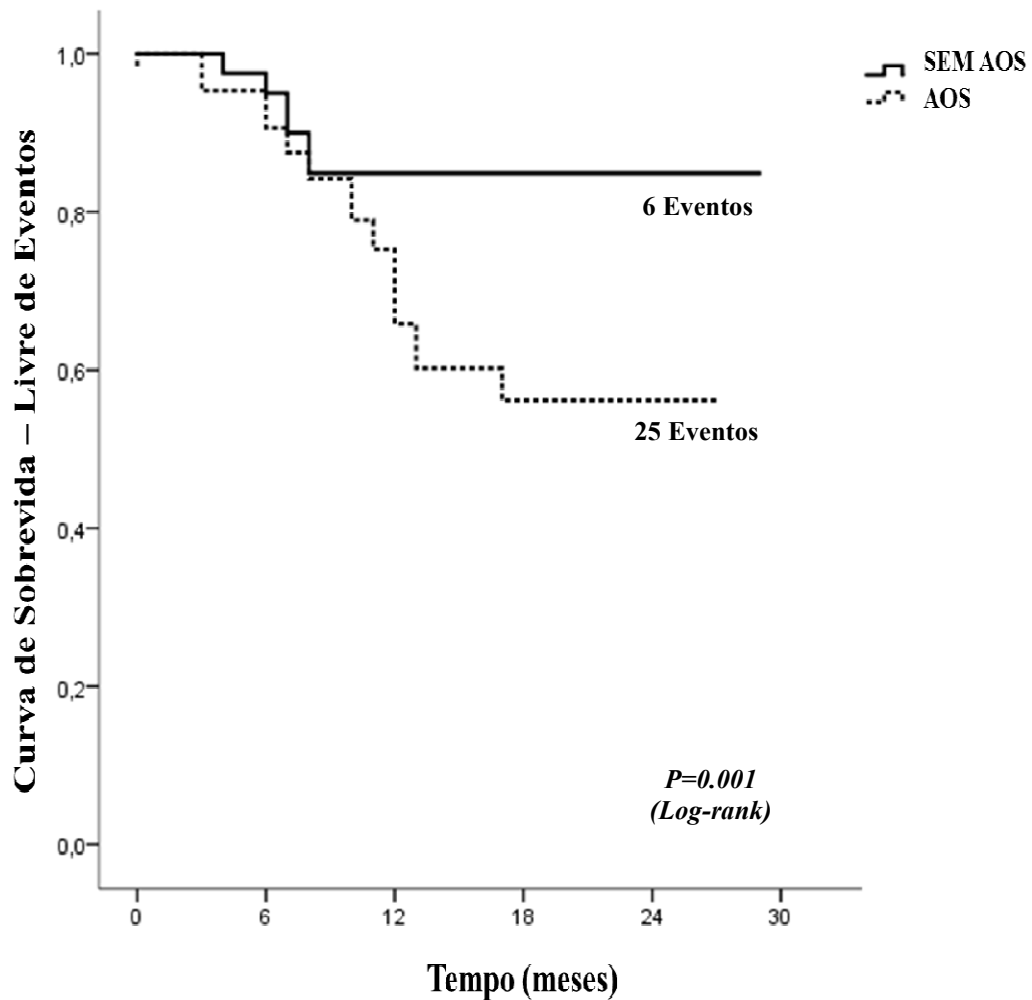


Figura 5- Curva de Kaplan-Meier para novo caso de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), de acordo com a presença ou ausência de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).

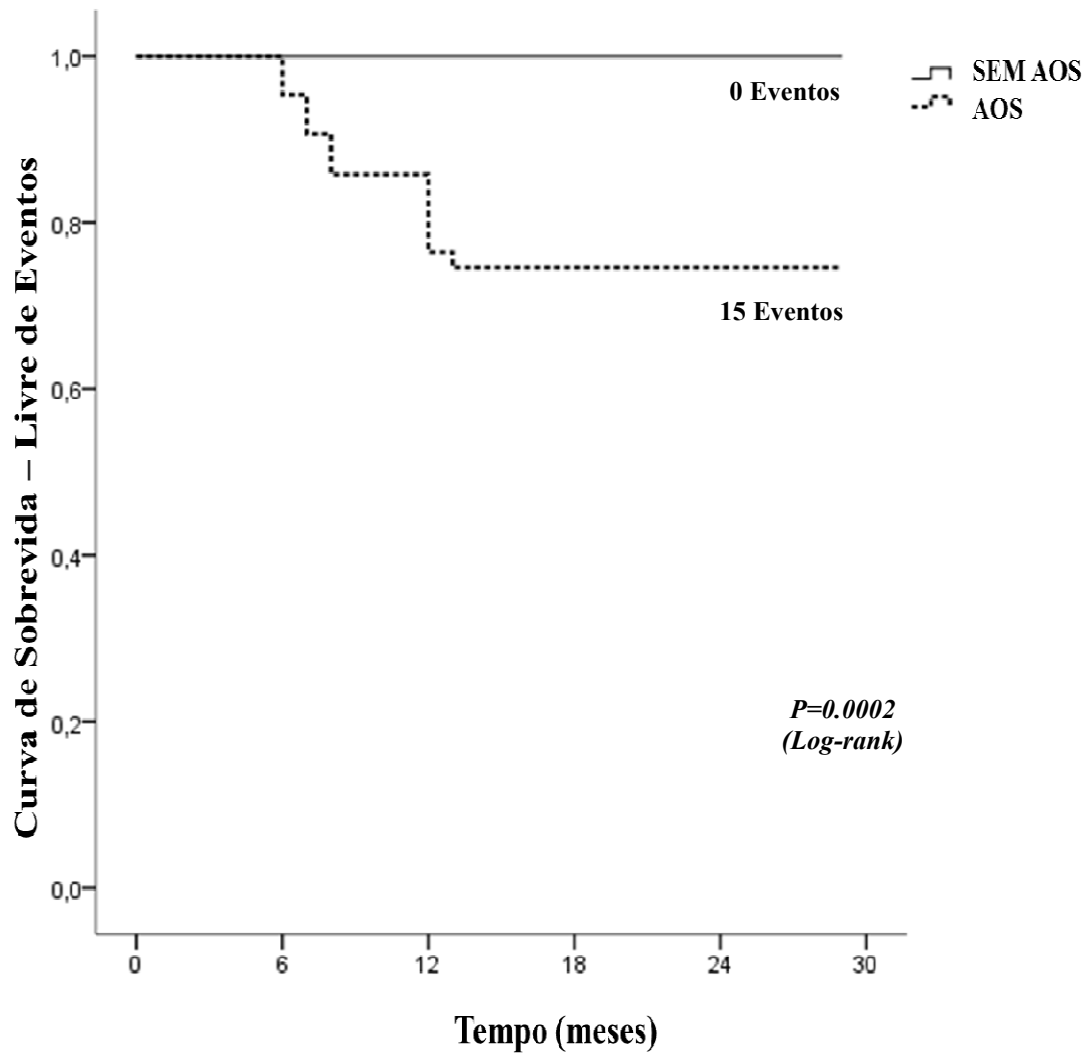


Figura 6- Curva de Kaplan-Meier para Óbitos Cardiovasculares, de acordo com a presença ou ausência de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).

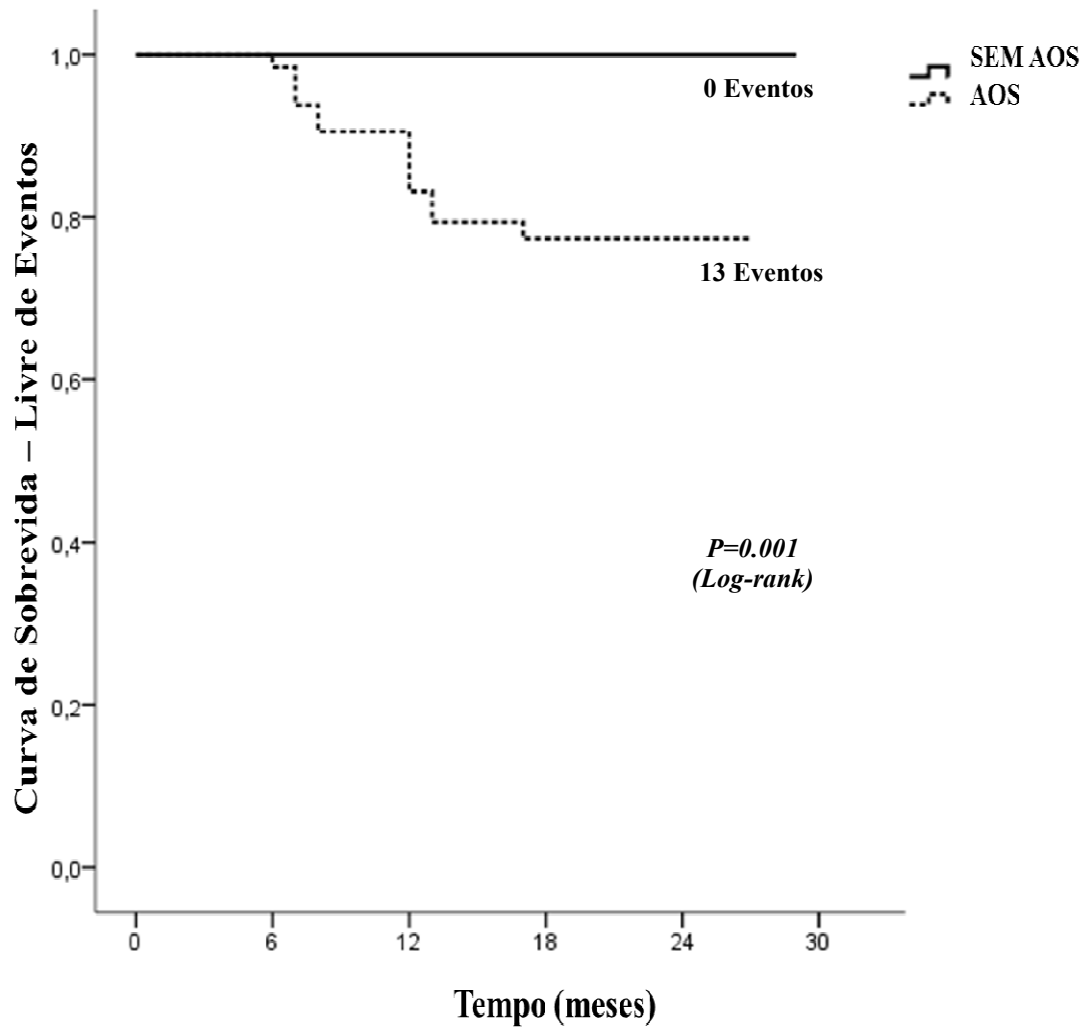
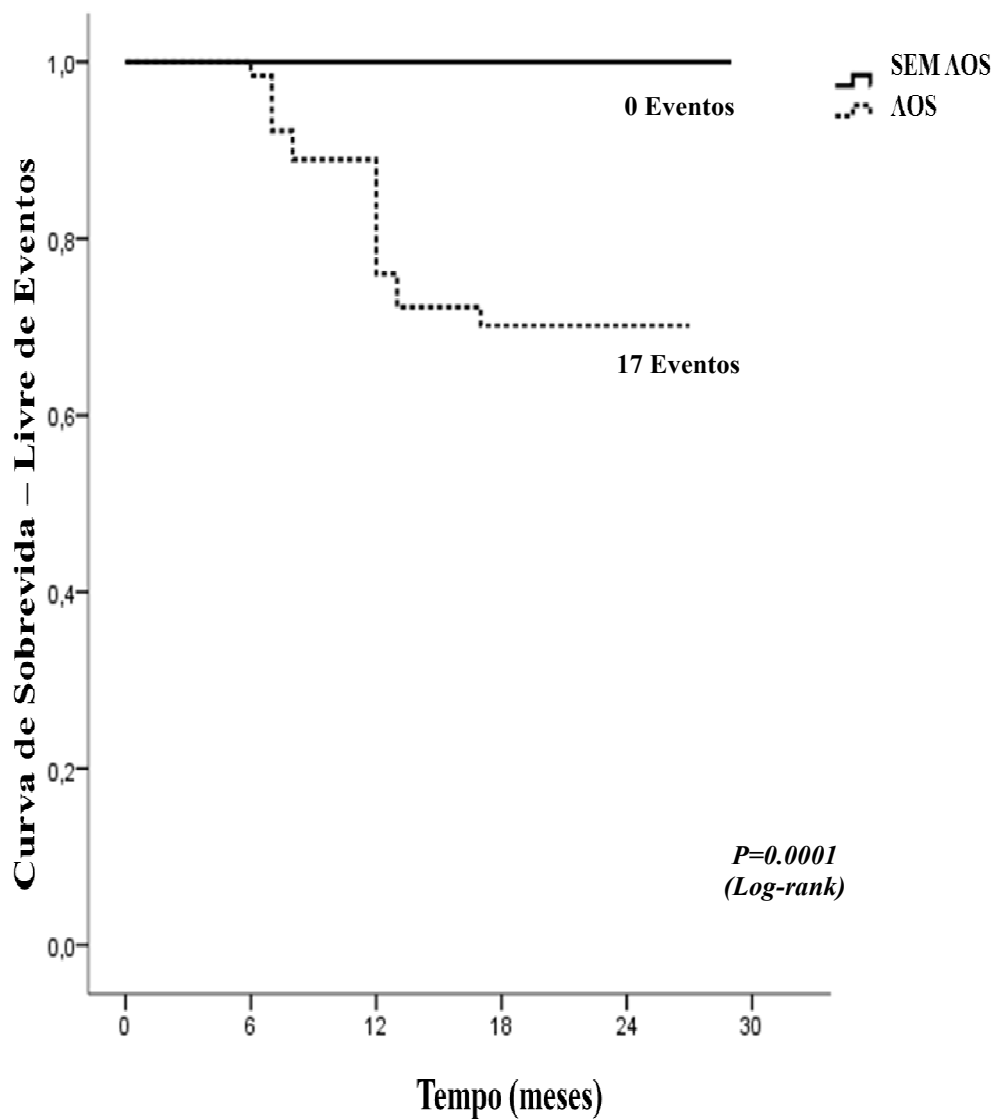


Figura 7- Curva de Kaplan-Meier para Óbitos Totais, de acordo com a presença ou ausência de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).



Em um subgrupo de pacientes repetimos o estudo do sono (n=43) e o exame de ecocardiograma (n=35), durante o seguimento do estudo. Para o exame do sono, não foram observadas diferenças no IAH (basal: 25 ± 16 ; seguimento: 27 ± 17 eventos/h; $p=0,58$), SpO₂ min. (basal: 84 ± 6 ; seguimento: 84 ± 5 ; $p=0,34$), e porcentagem de tempo total sob saturação de oxigênio <90% (basal: 10,0% [4,2-22,0]; seguimento: 10,9% [4,5- 23,1]; $p=0,82$). Estes achados sugerem que a AOS não é um fenômeno transitório em pacientes que apresentaram um episódio EAP. Em relação ao ecocardiograma transtorácico (n=35), não observamos diferenças na fração de ejeção do VE (basal: 53 ± 14 ; seguimento: 51 ± 15 ; $p=0,22$) no grupo sem AOS. No entanto, o grupo com AOS apresentou uma ligeira diminuição (significativa) nos exames de ecocardiograma basal em relação ao exame durante o seguimento. (Basal: 51 ± 12 ; seguimento: 46 ± 13 ; $p=0,03$), sugerindo que a AOS (e/ou os eventos relacionados a ela no seguimento) podem contribuir para a deterioração da função ventricular no paciente com episódio prévio de EAP.

5. Discussão

Esta Coorte prospectiva envolvendo 3 Centros Universitários confirmou dados já verificados com outras doenças cardiovasculares²² de que a AOS é muito comum e subdiagnosticada em pacientes consecutivos com EAP. No entanto, este estudo apresenta diversos resultados inéditos na literatura: 1) O nosso objetivo primário foi o de avaliar a recorrência do EAP. Em um seguimento médio de 1 ano, a taxa de recorrência do EAP foi de 30%. Pacientes com AOS tiveram maior taxa de recorrência do EAP do que pacientes sem AOS (39% VS 15%; $p=0,01$). Dentre os nossos objetivos secundários, notamos que pacientes com a AOS também tiveram mais eventos de IAM não fatal, bem como maior mortalidade por todas as causas e por doença cardiovascular. É importante ressaltar, no entanto, que a maior parte dos óbitos foi por doenças cardiovasculares, o que justifica a significância na mortalidade total; 3) Ao contrário da nossa hipótese, pacientes com AOS não tiveram mais eventos de EAP com sintomas iniciando durante o sono do que pacientes sem AOS; 4) A AOS foi independentemente associada com maior taxa de recorrência de EAP, IAM não fatal e óbito; 5) Na análise restrita aos pacientes com AOS, pacientes que recorreram do EAP e que evoluíram à óbito no seguimento eram os pacientes com AOS mais grave (caracterizados por maior IAH e maior grau de hipoxemia) e o episódio de EAP foi mais frequentemente iniciado durante o sono. De forma conjunta, estes dados sugerem que a AOS é mais do que uma condição comum no EAP, mas que potencialmente pode ser um novo fator de risco para a sua recorrência e pior prognóstico à longo prazo para estes pacientes.

O resultado principal deste estudo mostrou que 30% dos pacientes recidivaram o EAP no período de 1 ano. Este achado não estava muito claro na literatura (somente as taxas de mortalidade à curto e longo prazo).⁸ Este dado reforça que esta condição clínica ainda tem uma alta morbidade e altos custos hospitalares à despeito de avanços

nos tratamentos de condições clínicas associadas ao EAP. Por outro lado, isto reforça a necessidade de encontrarmos potenciais fatores de risco não tradicionais para o EAP. Ao estratificarmos os pacientes de acordo com a presença ou não da AOS, encontramos que pacientes com AOS não tratada recorrem mais do EAP do que pacientes sem AOS. Este achado foi independente de potenciais fatores de confusão. Embora o nosso estudo não tenha sido desenhado para explorar os mecanismos potenciais que explicam esta associação, as características da AOS e as suas potenciais consequências cardiovasculares permitem especulações neste sentido. Como vimos, embora a função ventricular dos pacientes com EAP estava em média próximo à valores normais, parcela significativa dos pacientes tinha critérios clínicos de IC com fração de ejeção preservada/limítrofe (a maioria) enquanto uma parcela menor tinha IC com fração de ejeção reduzida. Em outras palavras, a nossa população envolveu pacientes com disfunção diastólica e/ou sistólica que tiveram um episódio de EAP. Neste contexto de pacientes com alterações funcionais e/ou estruturais no coração prévias, os componentes da AOS podem ser potencialmente deletérios para propiciar eventos cardiovasculares, incluindo a recorrência do EAP. Conforme já discutido, os eventos de apneias e hipopneias promovem alguns fenômenos, entre eles a redução da pressão intratorácica.¹¹ Esta redução promove um aumento na pressão transmural do VE, aumentando agudamente a pós-carga do VE.⁵⁸ Em condições normais, o VE compensa este aumento da pós-carga aumentando o volume diastólico final.⁵⁹ Este fato previne o aumento da pressão no capilar pulmonar. Nestas circunstâncias, a quantidade de água intravascular nos pulmões mantém-se relativamente constante, porque o líquido filtrado é drenado pelo sistema linfático pulmonar localizado no interstício e, em seguida, encaminhado para o sistema venoso.¹ No entanto, em uma situação em que o miocárdio já apresenta alterações funcionais/estruturais (como observado no nosso estudo) e o paciente faz

eventos respiratórios de repetição, este mecanismo compensatório é insuficiente, levando a um aumento na pressão diastólica final do VE, aumento na pressão do átrio esquerdo e na pressão venosa pulmonar. Uma vez que a pressão intracapilar excede 20–25 mmHg, ocorre a transudação transcapilar de fluidos para o interstício e para o espaço alveolar.⁵⁹ Excesso de plasma e liberação de mediadores inflamatórios podem aumentar a permeabilidade da barreira alvéolo-capilar. Neste tipo de cenário, o ducto linfático também é exposto à pressão negativa intratorácica promovida pelos eventos obstrutivos, o que dificulta a drenagem linfática.⁶⁰ Além disto, o aumento da atividade simpática observado em pacientes com AOS,⁶¹ pode também contribuir para precipitar o desenvolvimento do EAP. Isto porque os episódios de taquicardia que ocorrem ao final dos eventos obstrutivos (em consequência do aumento da atividade simpática) diminui a duração da diástole o que contribui adicionalmente para elevar retrogradamente a pressão venosa pulmonar. Estes fenômenos são respaldados por estudos de monitorização hemodinâmica utilizando-se cateter de Swan-Ganz em pacientes com AOS, onde foi observado um aumento significativo na pressão de oclusão da artéria pulmonar em associação com as apneias obstrutivas.^{62,63} Embora o papel da redução da pressão intratorácica seja destacado neste contexto do EAP, é importante mencionar que a hipóxia intermitente observada na AOS contribui para o aumento da pressão hidrostática microvascular pulmonar resultante da constrição das vénulas pós-capilares pulmonares. Estes eventos alteram ainda mais forças de Starling, favorecendo o acúmulo de líquidos no pulmão.⁶⁴ Todos estes processos fisiopatológicos poderiam ser responsáveis por EAP de repetição, especialmente nos pacientes com as formas mais graves da AOS como foi observado em uma das nossas sub-análises. No entanto, boa parte dos eventos de recidiva do EAP em pacientes com AOS não ocorreram durante o sono. Como explicar este achado? É possível que os efeitos crônicos da AOS,

promovendo aumento persistente da atividade simpática (mesmo durante o dia)⁶¹ oscilação da pressão arterial e o remodelamento vascular (incluindo o aumento da rigidez arterial de grandes vasos como a aorta) contribuam para o aumento da pós-carga do VE,⁶⁵ e o remodelamento cardíaco à longo prazo (incluindo o maior remodelamento atrial com aumento na pressão do átrio esquerdo)⁶⁶ e na pressão venosa pulmonar nestes pacientes. A nossa sub-análise avaliando pacientes que repetiram o ecocardiograma no seguimento sugerem uma deteriorização da função ventricular no grupo com AOS, o que pode favorecer a ocorrência de complicações, incluindo um novo EAP. Novos estudos são necessários para explorar com detalhes os mecanismos pelos quais a AOS pode contribuir para a recidiva do EAP mesmo quando o paciente não está dormindo.

Em relação aos nossos desfechos secundários, encontramos uma taxa significativa de novos casos de IAM e de óbitos nos pacientes com EAP. Como nota, a nossa taxa de mortalidade total foi de 26% no seguimento médio de 1 ano, um pouco abaixo da relatada na literatura, que é de cerca de 40%.¹⁰ As razões para estas diferenças não estão claras e podem envolver particularidades das populações estudadas e melhoras nos tratamentos de condições associadas ao EAP. No entanto, o novo achado do presente estudo foi à constatação de que os óbitos na sua totalidade ocorreram mais em pacientes com AOS e que as formas mais graves de AOS foram associadas com as taxas de mortalidade mais elevadas. Os nossos dados de aumento na incidência do IAM e do óbito em pacientes com AOS com EAP prévio estão consistentes com estudos observacionais mostrando que tanto no cenário da prevenção primária²⁷ quanto secundária⁶⁷ a AOS está associada com um aumento na incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Este fato encontra respaldo em uma série de evidências sugerindo que a AOS pode ativar fenômenos inflamatórios, aumentar a

produção de espécies reativas de oxigênio, promover desregulação metabólica, disfunção endotelial e acelerar o processo de aterosclerose que dão plausibilidade biológica para o aumento do risco cardiovascular observado na AOS.⁶⁸ Recentemente, no entanto, o estudo multicêntrico SAVE (*Sleep Apnea cardioVascular Events*) mostrou que o tratamento com o CPAP não preveniu a ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em pacientes com doença coronariana ou cerebrovascular prévios um seguimento médio de 3,7 anos.⁶⁹ Embora este dado potencialmente minimize o impacto da AOS no contexto de pacientes de alto risco, a baixa adesão média ao CPAP (cerca de 3,3 horas/noite) pode em parte explicar o resultado neutro do tratamento da AOS em relação ao tratamento medicamentoso isoladamente.⁷⁰ Outro ponto importante é de que o EAP envolve uma fisiopatologia diferente da doença coronariana e do AVC. Desta forma, os resultados obtidos com o estudo SAVE não podem desencorajar a necessidade de novos estudos de prevenção de outras doenças cardiovasculares em pacientes com AOS.

A alta frequência (61%) da AOS observada no nosso estudo é comparável com a observada em pacientes com hipertensão resistente (64%).¹⁷ A falta de diferenças na gravidade da AOS no subgrupo de pacientes que completaram um segundo estudo do sono durante o seguimento sugere que a AOS não é um fenômeno transitório no EAP associado com a hipervolemia.⁷¹ Esta frequência da AOS foi maior do que a relatada por Khayat e colaboradores,³³ que estudaram 1117 pacientes com internados no hospital com diagnóstico de IC. Estes autores relataram que 525 (47%) dos pacientes tiveram AOS e 344 (31%) tiveram apneia central do sono. O que diferencia o nosso estudo em relação à este é que em média os nossos pacientes tinham fração de ejeção do VE preservada/limítrofe, o que pode justificar o achado de poucos casos de apneia central

que estudo tivemos (excluídos da análise). Outro dado interessante no nosso estudo foi a constatação de que a presença da AOS (embora não permita o estabelecimento de nenhuma causalidade) foi muito mais frequente do que a estenose de artérias renais, uma condição clínica amplamente aceita como causadora do EAP de repetição.⁷² Levando-se em conta que 30% recidivou o EAP e que apenas 4% tinha estenose de artérias renais, podemos inferir que esta condição clínica só explica a minoria dos casos de EAP. Este é mais um argumento a favor de investigarmos novas condições clínicas associadas ao EAP.

Um outro achado do nosso estudo foi a observação que em média os pacientes com AOS não tinham sonolência excessiva diurna. Este achado é consistente com o observado em pacientes com IC.⁷³ Isto pode favorecer o subdiagnóstico da AOS nestes pacientes. Em relação à utilização do questionário de Berlim para triagem de pacientes com AOS, o mesmo apresentou baixa acurácia e especificidade em pacientes com EAP. Em virtude da alta frequência da AOS, estes dados sugerem a necessidade de identificação de outros preditores para a AOS ou a possibilidade de considerar a realização de um exame do sono objetivo em pacientes com diagnóstico de EAP.

O nosso estudo tem alguns pontos fortes e limitações que merecem discussão. Este estudo recrutou pacientes consecutivos com EAP confirmado a partir de 3 Hospitais Universitários de Cardiologia. Nós usamos critérios muito rigorosos para excluir pacientes com "pseudo" EAP ou EAP não cardiogênico. Todos os dados de sono foram revisados por um único médico que não teve acesso à informações e evoluções dos pacientes. Por outro lado, a adjudicação dos eventos foi realizada de maneira sistematizada por outro médico que desconhecia os resultados do estudo do sono. Dentre as limitações podemos citar: 1) usamos um monitor de sono portátil ao invés da

polissonografia completa. Isto impede que tenhamos dados objetivos da estrutura e duração do sono, o que pode contribuir para subestimar o IAH. No entanto, este sistema foi validado e aceito na literatura.^{74,75} Além disso, a polissonografia é um procedimento tecnicamente trabalhoso, demorado e que não está amplamente disponível. Levando-se em consideração que envolvemos 3 centros, a utilização do monitor portátil tornou o estudo mais prático e factível; 2) não realizamos a adesão aos medicamentos durante o seguimento do estudo (o que não é feito na prática clínica). Além disto, nenhum método de monitorizar a adesão é considerado ideal. Embora não possamos descartar a baixa adesão em alguns pacientes, imaginamos que isto não explique os nossos achados, porque a mortalidade dos nossos pacientes foi menor do que o relatado anteriormente;¹⁰ 3) Finalmente, apesar da nossa constatação de que há uma clara associação entre AOS e maiores taxas de eventos cardiovasculares após um episódio EAP, o nosso estudo não permite inferir causalidade. Novos ensaios clínicos são necessários para avaliar se o tratamento da AOS pode prevenir eventos cardiovasculares nessa população.

6. Conclusões

Este estudo permite concluir que a AOS está independentemente associada com maior recorrência do EAP, maior incidência de IAM e óbitos no seguimento médio de 1 ano. Observamos que a AOS é altamente frequente e subdiagnosticada em pacientes com diagnóstico de EAP, mas que em geral pacientes com AOS não apresentaram mais início dos sintomas associados ao episódio de EAP durante o sono. Estes dados sugerem que a AOS não tratada potencialmente pode influenciar negativamente o prognóstico dos pacientes com EAP e aumenta os custos em saúde desta população.

7. Anexos

ANEXO 1: FICHA DE ATENDIMENTO NA UNIDADE DE EMERGÊNCIA**Identificação**

Nome _____
 Registro _____
 Data de nascimento: _____ R.G.-HC
 telefone _____ nome de contato _____

Dados Demográficos

Idade: _____ sexo: _____ raça: _____
 endereço _____ CEP _____
 bairro _____ cidade _____ estado _____

História Clínica

Doenças associadas:

Data/Hora início dos sintomas:

O (A) senhor (a) estava dormindo ou cochilando quando começaram os sintomas? SIM NÃO

Data/hora chegada no P.S:

Data/hora 1ª medida para EAP:

Etiologia Provável do EAP:

Etiologia definitiva do EAP:

Exame Físico

peso _____ altura _____ IMC _____ circunferência cervical: _____ circunferência abdominal: _____

	PAS	PAD	FC
inicial	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10min	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
20min	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
60min	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Achados Exame Clínico:

Exames Laboratoriais

	Inicial	1ªhora	24h
BNP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CKMB	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Mioglobina	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TropoUS	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dímero D	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Hb Ht Leuco Ureia creatinina Na K Glic

ECG data horaRitmo RS BRD FA BRE Outro _____
Isquemia sim não**Ecocardiograma** Data: hora:FE: DDVE: DSVE: índice de massa VE (g/m²):

Alteração Seg. sim não AE: Ao:

DD: I II III IV

IMi L M I IT L M I IAo L M I

Disfunção sistólica sim não

Disfunção diastólica sim não

Exame ecocardiográfico diferente do anterior? sim não

SE SIM, COMENTE:

MEDICAMENTOS DE USO PRÉVIO (incluir dose):**TRATAMENTO DO EAP:**

CPAP/ BIPAP Vent Mec Furosemida

Nitroglicerina Nitroprussiato Nitrato SL

Outros:

Data da resolução do EAP: hora:

DESFECHO HOSPITALAR

Alta Data: hora

Óbito Data: hora

Tempo total de internação: _____

STATUS 30 dias, 3 meses, 6 meses e 12 meses (avaliações para cada período):

MEDICAMENTOS (incluir dose):

Estável

Eventos:

Óbito	Sim	Não	Data:	Hora:
Reinternação	Sim	Não	Data:	Hora:

SE SIM, CAUSA:

Internação por insuficiência cardíaca descompensada;

Crise hipertensiva (urgência e emergência);

Novo episódio de EAP;

Internações por arritmias (tais como a fibrilação atrial);

Angina Instável;

Infarto agudo do Miocárdio fatal e não fatal;

Necessidade de Revascularização Miocárdica (percutânea ou cirúrgica);

Acidente Vascular Cerebral (incluindo ataque isquêmico transitório) fatal e não fatal;

ANEXO 2 – Avaliação do Sono

Nome: _____ RG HC: _____

Telefone: _____ Idade: _____ Data nascimento: ____/____/____

Algum médico Cardiologista já perguntou sobre o seu sono?

 Sim Não Não se lembra

Algum médico Cardiologista já perguntou sobre sintomas como roncos, cansaço durante o dia?

 Sim Não Não se lembra

Algum médico Cardiologista já falou com o senhor (a) sobre a Apneia do Sono?

 Sim Não Não se lembra

O senhor (a) tem a chamada Apneia do Sono?

 Sim Não Não sabe

Se sim, que médico fez o diagnóstico?

 Cardiologista Pneumologista Neurologista Otorrino

Outro: _____

Se sim, o senhor (a) faz algum tipo de tratamento para a Apneia do Sono?

 Sim NãoSe sim, qual tratamento? CPAP Avanço Mandibular Cirurgia OutrosSe não, qual o motivo? Não tenho dinheiro para o tratamento Não adaptei ao tratamento Não tenho sintomas Outros _____

Medicações Atuais (incluindo doses):

Medidas Atuais:

Peso: ____ Kg Altura ____ m

Circunferência cervical: ____ cm Circunferência abdominal: ____ cm

PA: (1) ____ x ____ mmHg (2) ____ x ____ mmHg (3) ____ x ____ mmHg

FC: ____ bpm

ANEXO 3: Questionário de Berlim

<p>1- Dados pessoais</p> <p>Peso: _____ Altura: _____</p>	<p><u>Categoria 2</u></p> <p>7- Você se sente cansado ao acordar?</p> <p><input type="checkbox"/> Quase todo dia ()</p> <p><input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana ()</p> <p><input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana ()</p> <p><input type="checkbox"/> 1-2 vezes por mês ()</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca ou quase nunca ()</p> <p>8- Você se sente cansado durante o dia?</p> <p><input type="checkbox"/> Quase todo dia ()</p> <p><input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana ()</p> <p><input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana ()</p> <p><input type="checkbox"/> 1-2 vezes por mês ()</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca ou quase nunca ()</p>
<p><u>Categoria 1</u></p> <p>2- Você ronca?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim ()</p> <p><input type="checkbox"/> Não ()</p> <p><input type="checkbox"/> Não sabe ()</p> <p>3- Intensidade do ronco:</p> <p><input type="checkbox"/> Tão alto quanto a respiração ()</p> <p><input type="checkbox"/> Tão alto quanto falar ()</p> <p><input type="checkbox"/> Mais alto que falar ()</p> <p><input type="checkbox"/> Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos ()</p> <p>4- Frequência do ronco:</p> <p><input type="checkbox"/> Quase todo dia ()</p> <p><input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana ()</p> <p><input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana ()</p> <p><input type="checkbox"/> 1-2 vezes por mês ()</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca ou quase nunca ()</p> <p>5- O seu ronco incomoda outras pessoas?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim () <input type="checkbox"/> Não ()</p> <p>6- Com que frequência suas paradas respiratórias foram percebidas?</p> <p><input type="checkbox"/> Quase todo dia ()</p> <p><input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana ()</p> <p><input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana ()</p> <p><input type="checkbox"/> 1-2 vezes por mês ()</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca ou quase nunca ()</p> <p><input type="checkbox"/> Não aplicável - paciente dorme sozinho ()</p>	<p><u>Categoria 3</u></p> <p>10- Você tem pressão alta?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim ()</p> <p><input type="checkbox"/> Não ()</p> <p><input type="checkbox"/> Não sei ()</p> <p>IMC: _____ Kg/m²</p> <p><input type="text"/></p>
<p><u>Pontuação das Categorias:</u></p> <p><u>Categoria 1</u> é positiva com 2 ou mais respostas positivas (destacadas dentro da caixa de texto) para as questões 2-6.</p> <p><u>Categoria 2</u> é positiva com 2 ou mais respostas positivas (destacadas dentro da caixa de texto) para as questões 7-9.</p> <p><u>Categoria 3</u> é positiva com 1 respostas positiva e/ou IMC > 30Kg/m².</p> <p><u>Resultado Final:</u> 2 ou mais categorias positivas indica um alto risco para a ocorrência de distúrbios do sono.</p>	

ANEXO 4: Escala de Sonolência de Epworth

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

Legendas: 0 - nenhuma chance de cochilar; 1 - pequena chance de cochilar; 2 - moderada chance de cochilar; 3 - alta chance de cochilar.

Valores ≥ 10 pontos identificam indivíduos com significativa sonolência diurna.

BERLIN ATUAL: Baixo risco Alto risco

EPWORTH ATUAL: _____ Sonolência excessiva diurna? Sim Não

Anexo 5: Definições – Adjudicação dos Eventos

INFARTO AGUDO DO MIOCARDIO (IAM)¹

O IAM refere-se à evidência observada em um cenário clínico de necrose miocárdica consistente com isquemia miocárdica aguda. Nestas condições, qualquer um dos seguintes critérios satisfaz o requisito para o diagnóstico de IAM:

1. Detectar uma elevação e / ou queda dos valores dos biomarcadores cardíacos [de preferência troponina cardíaca (cTn)] com pelo menos um valor acima do limite superior de referência (URL) e pelo menos um dos seguintes: sintomas de isquemia, novos ou supostos novos (ST-T) ou um novo bloqueio de ramo esquerdo (BRE), desenvolvimento de ondas Q patológicas no Eletrocardiograma (ECG), evidência de imagem de nova perda de miocárdio viável ou de uma nova anormalidade regional do movimento da parede ventricular ou identificação de trombo intracoronário em angiografia ou em autópsia.
2. Morte cardíaca com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica em combinação com novas alterações isquêmicas presumidas no ECG ou novo BRE. Neste caso, morte deve ter ocorrido antes dos biomarcadores cardíacos terem sido obtidos, ou antes, dos valores dos biomarcadores cardíacos terem aumentado.
3. Infarto pós Angioplastia Transluminal Coronária (ATC), é definido como um aumento dos valores de cTn ($> 5 \times$ URL) que ocorre dentro de 48 h do procedimento em pacientes com valores basais normais (URL) ou um aumento de cTn Valores de $> 20\%$ se os valores basais fossem elevados e estáveis ou em queda. Além disso, é necessário pelo menos um dos seguintes sintomas: sintomas sugestivos de isquemia miocárdica ou novas alterações isquêmicas do ECG, achados angiográficos consistentes com uma complicação ao procedimento, demonstração por imagem da nova perda de miocárdio viável ou de uma nova anormalidade regional do movimento da parede
4. Trombose de stent associada ao IAM quando detectada em angiografia coronária ou numa autópsia num contexto em que existe evidência de isquemia miocárdica e em que se observa um aumento e / ou queda dos valores de biomarcadores cardíacos em que pelo menos um valor esta acima da URL.

5. O IAM associado à cirurgia de revascularização miocárdica (RM) é definido como um aumento dos valores de troponina ($> 10 \times \text{URL}$) que ocorre dentro de 48 h do procedimento em doentes com valores normais de cTn basal (URL). Além disso, é necessário pelo menos uma das seguintes: novas ondas Q patológicas ou novo BRE, novo enxerto documentado por angiografia ou nova oclusão da artéria coronária nativa, evidência de imagem de uma nova perda de miocárdio viável ou de uma nova anormalidade regional do movimento da parede. A troponina cardíaca é o biomarcador preferido para o diagnóstico do IAM. Na ausência de níveis de troponina, podem utilizar-se a isoenzima MB da creatina quinase (CKMB).

Acidente Vascular Cerebral (AVC)

O AVC é definido como um episódio agudo de disfunção neurológica focal ou global que é causada por lesão vascular do sistema nervoso central (SNC) resultante de uma hemorragia ou infarto.² O SNC inclui o cérebro, a medula espinhal e a retina. Classificação: Acidente isquêmico: O acidente vascular cerebral isquêmico é definido como um episódio agudo de disfunção focal, cerebral, espinhal ou raquidiana que é causada por um enfarte do SNC. A evidência de infarto é definida como "patológica, de imagem ou outra evidência objetiva de lesão cerebral isquêmica aguda cerebral, medular ou raquidiana em uma distribuição vascular definida" ou, na ausência do acima (ou seja, resultados de imagem ou autópsia não estão disponíveis), evidência clínica de lesão isquêmica focal cerebral, medular ou raquidiana baseia-se em sintomas que persistem por ≥ 24 horas ou até a morte quando outras etiologias foram excluídas. Observe que o infarto hemorrágico, que é definido como uma hemorragia parenquimatosa que ocorre após um infarto do SNC, é considerada um acidente vascular cerebral isquêmico. Os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos podem ser ainda classificados de acordo com a etiologia mais provável (por exemplo, aterosclerose de artéria grande ou cardio-embolia). Hemorragia Cerebral: As hemorragias que ocorrem no SNC são classificadas como acidentes vasculares cerebrais se não são traumáticas, são causadas por um evento vascular e resultam em lesão do SNC. Em contraste, as hemorragias traumáticas não são caracterizadas como acidentes vasculares cerebrais. Os hematomas subdurais não foram classificados como acidentes vasculares cerebrais. Os seguintes 7 diagnósticos estão incluídos nesta secção: hemorragia intracerebral (intraparenquimatosa e intraventricular) e hemorragia subaracnoidea

(aneurismática e não-aneurismática), AVC causado por hemorragia intracerebral, sinais clínicos de disfunção neurológica (focal ou global) de rápido desenvolvimento atribuíveis a um sangramento focal dentro do parênquima cerebral ou do sistema ventricular que não foi causado por trauma, AVC causado por hemorragia subaracnoidea e sinais rapidamente desenvolvidos de disfunção neurológica (focal ou global) e / ou dor de cabeça causada por hemorragia no espaço subaracnoideo entre a membrana aracnoide e a pia-máter do cérebro ou medula espinhal) que não foi causada por trauma. As hemorragias podem ainda ser classificadas de acordo com a sua localização. Acidentes vasculares que não são especificados de outra forma: episódios de disfunção neurológica aguda que se pensa resultar de isquemia ou hemorragia e que persistem durante ≥ 24 horas ou até à morte, mas não apresentam evidências suficientes para serem classificados como um dos diagnósticos acima.

Insuficiência Cardíaca (IC) que requer hospitalização³

Um evento de IC que requer hospitalização é definido como um evento que atende a TODOS os seguintes critérios: O paciente foi internado no hospital ou sala de emergência até pelo menos o próximo dia do calendário com um diagnóstico primário de IC; A paciente apresentou sintomas novos ou agravantes documentados na apresentação que resultaram da IC, incluindo pelo menos um dos seguintes: dispneia (dispneia com esforço, dispneia em repouso, ortopneia, dispneia paroxística noturna), diminuição da tolerância ao exercício, fadiga ou outros sintomas indicando piora da perfusão de órgãos finais ou sobrecarga de volume; O paciente apresentou evidência objetiva, incluindo pelo menos dois achados de exame físico ou um achado de exame físico e pelo menos um critério de laboratório / imagem / hemodinâmica, como edema periférico novo ou piorado, distensão abdominal ou ascite na ausência de doença hepática primária, / crepitações pulmonares, aumento da pressão venosa jugular e / ou refluxo hepato-jugular S3 em galope, ganho de peso clinicamente significativo ou rápido que se pensa estar relacionado à retenção de líquido; Evidência hemodinâmica de nova ou piora da IC [por exemplo, aumento das concentrações de peptídeo natriurético tipo B (BNP) / N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) consistentes com a descompensação da IC, os pacientes tinham níveis crônicos de peptídeo natriurético e um aumento significativo foi observado acima da linha de base, o paciente que apresentou evidência hemodinâmica de elevação da pressão capilar pulmonar, pressão venosa central elevada

ou índice cardíaco baixo pelo cateterismo, elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; O paciente recebeu tratamento inicial ou intensivo especificamente para a ICC, incluindo pelo menos um dos seguintes: aumento significativo de uma terapia diurética oral (por exemplo, diurético, inotrópico ou vasodilatador), intervenção mecânica ou cirúrgica, como suporte circulatório mecânico (por exemplo, uma bomba de balão intra-aórtica ou dispositivo de assistência ventricular), ou remoção de fluidos mecânicos (por exemplo, ultrafiltração, hemofiltração ou diálise).

Óbito

Todos os óbitos foram classificados como: cardiovascular, não cardiovascular ou indeterminado com base nas definições fornecidas abaixo. Além disso, todos os óbitos também foram sub-divididos com base nas categorias cardiovasculares e não cardiovasculares específicas definidas abaixo.

Óbito Cardiovascular

O óbito cardiovascular é definido morte cardíaca súbita ou morte resultante de um IAM, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, procedimentos cardiovasculares, hemorragia Cardiovascular ou qualquer outra causa cardiovascular. Doença Cardíaca Coronária A morte é definida como o subconjunto de mortes cardiovasculares em que há uma clara associação com a doença coronária subjacente. Estes incluem morte secundária a IAM; morte súbita; morte resultante de IC, complicações decorrentes de um procedimento de revascularização coronária que foi realizado para tratar sintomas coronários ou progressão da doença coronária; Morte após uma nova isquemia miocárdica em que a causa da morte está claramente associada ao procedimento; óbito ao presenciada e inesperada; e qualquer outra morte que não possa ser definitivamente atribuída a uma causa não vascular.

Óbito não Cardiovascular

A morte não cardiovascular é definida como qualquer morte que não está relacionada a qualquer uma causa cardiovascular. As informações podem ser coletadas para as seguintes categorias:

Causas não maligna:

- *Pulmonar*
- *Renal*
- *Gastrointestinal*
- *Hepatobiliar*
- *Pancreático*
- *Infecciosa (incluindo sepse)*
- *Não infecciosa (por exemplo, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS))*
- *Hemorragia *, excluindo derrames hemorrágicos e sangramento em um cenário de revascularização coronariana*
- *Cirurgia ou procedimento não cardiovascular*
- *acidental (por exemplo, acidentes físicos ou overdose de drogas) ou trauma*
- *Suicídio*
- *Erro de Medicamento de Prescrição (por exemplo, sobredosagem de fármaco prescrita, utilização de fármacos inadequados ou interação de fármaco-fármaco)*
- *Processo neurológico que não é um acidente vascular cerebral ou hemorragia*
- *Outras causas não cardiovasculares, especifique: _____*

* Exemplos: a morte resultante de sangramento Gastrointestinal não é considerada uma morte cardiovascular, a morte resultante de hematoma retroperitoneal após ICP é considerada uma morte cardiovascular, e a morte resultante de hemorragia intracerebral é considerada uma morte cardiovascular.

Causas malignas:

- Morte como resultado direto de câncer **OU**
- Morte resultante de uma complicação do cancro (por exemplo, infecção, complicação de cirurgia / quimioterapia / radioterapia)

OU:

A causa indeterminada de morte refere-se a uma morte não atribuível a uma das categorias acima de morte cardiovascular ou a uma causa não cardiovascular porque não há informação relevante (por exemplo, a única informação disponível é "o paciente morreu"). O uso desta categoria de morte é desencorajado e deve se aplicar a um número mínimo de casos em que nenhuma informação está disponível sobre as circunstâncias da morte (isto é, a morte foi descoberta em um obituário em um jornal local). Em todas as circunstâncias, o revisor irá utilizar todas as informações disponíveis

para atribuir a morte a uma das categorias incluídas com base no seu melhor julgamento clínico.

Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico (EAP)

Clinicamente, definimos EAP como edema pulmonar na radiografia de tórax (observado como uma opacidade simétrica bilateral que ocupa as zonas centrais dos pulmões, resultando em uma clássica "sombra de borboleta"), uma frequência respiratória superior a 20 respirações por minuto e a SpO₂ abaixo de 90% em ar ambiente.^{4,5} Para limitar nossa análise ao EAP, utilizamos histórias clínicas e exames laboratoriais e de imagem adicionais para excluir formas não cardiogênicas de edema pulmonar, como lesão pulmonar aguda, SDRA, tromboembolismo pulmonar, sobredosagem de opióides e lesão pulmonar aguda induzida por transfusões de sangue, além da insuficiência cardíaca descompensada em que os critérios não completam quadro clínico de EAP.

Referências (anexo 5):

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Niemenen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-2035.
2. Saver JL. Proposal for a universal definition of cerebral infarction. *Stroke*. 2008;39:3110-3115.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852.
4. Gropper MA, Wiener-Kronish JP, Hashimoto S. Acute cardiogenic pulmonary edema. *Clin Chest Med*. 1994;15:501-515.

5. Milne EN, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;144:879-894.

Anexo 6: Dados clínicos individuais e recorrência do EAP

Paciente número	Idade (anos)	Sexo	IMC (kg/m ²)	FEVE (%)	EAP Prévio	Etiologia do EAP prévio	IAH (eventos/h)	Etiologia do Novo EAP
1	62	Masculino	23,1	55	Não	Hipertensivo	16,8	Hipertensivo
2	41	Feminino	21,8	30	Não	Hipertensivo	14,4	Hipertensivo
3	70	Feminino	27,3	35	Não	Hipertensivo	25	Hipertensivo
4	52	Masculino	30,5	65	Sim	Hipertensivo	22,4	Hipertensivo
5	52	Feminino	24,1	65	Não	Hipertensivo	15,9	Isquêmico
6	75	Feminino	22	40	Não	Hipertensivo	4,3	Hipertensivo
7	57	Masculino	24,7	25	Não	Hipertensivo	12,7	Hipertensivo
8	66	Feminino	25,8	42	Não	Isquêmico	31	Hipertensivo
9	69	Masculino	28,7	42	Não	Valvular	53,8	Hipertensivo
10	65	Masculino	27,3	43	Não	Isquêmico	33,6	Hipertensivo
11	83	Masculino	25	66	Sim	Hipertensivo	24	Isquêmico
12	47	Feminino	39,2	50	Não	Hipertensivo	16,5	Hipertensivo
13	66	Feminino	24,6	50	Não	Hipertensivo	61	Hipertensivo
14	67	Feminino	26,8	55	Não	Hipertensivo	17,7	Hipertensivo
15	67	Feminino	33,7	59	Sim	Hipertensivo	47,6	Hipertensivo
16	58	Feminino	43,3	45	Não	Hipertensivo	7,7	Hipertensivo
17	76	Feminino	22,7	48	Não	Hipertensivo	3,6	Hipertensivo
18	55	Feminino	31,2	40	Não	Hipertensivo	8,8	Hipertensivo
19	76	Feminino	27,3	66	Sim	Hipertensivo	43	Hipertensivo
20	83	Masculino	27,3	45	Não	Hipertensivo	54	Isquêmico
21	58	Masculino	31,5	45	Não	Hipertensivo	22	Hipertensivo
22	42	Feminino	19,8	55	Sim	Isquêmico	76,5	Isquêmico
23	61	Feminino	38,2	43	Não	Hipertensivo	25,5	Hipertensivo
24	76	Feminino	25,1	63	Não	Isquêmico	17,2	Hipertensivo
25	68	Feminino	22,1	63	Não	Valvular	44,2	Hipertensivo
26	70	Feminino	43,3	65	Não	Hipertensivo	34	Hipertensivo
27	62	Masculino	29	45	Não	Hipertensivo	55	Hipertensivo
28	83	Feminino	27,3	66	Sim	Hipertensivo	33,4	Hipertensivo
29	74	Feminino	23,4	45	Não	Hipertensivo	61	Hipertensivo
30	57	Masculino	29,3	40	Não	Hipertensivo	46	Hipertensivo
31	69	Feminino	27,1	35	Sim	Hipertensivo	46,9	Hipertensivo

IMC: Índice de massa corporal; **FEVE:** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; **EAP:** Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico; **IAH:** Índice de Apneia e Hipopneia; **IAM:** Infarto Agudo do miocárdio; **AVC:** Acidente Vascular Cerebral; **IC:** Insuficiência Cardíaca

Anexo 7: Dados clínicos individuais e causa de Óbito em pacientes com EAP.

Paciente número	Idade (anos)	Sexo	IMC (kg/m²)	FEVE (%)	EAP Prévio	Etiologia do EAP	IAH (eventos/h)	Causa do Óbito
1	84	Feminino	35,1	56	Não	Isquêmico	35,0	IAM
2	52	Feminino	24,1	65	Não	Hipertensivo	15,9	AVC
3	69	Feminino	33,3	35	Sim	Isquêmico	61,3	IAM
4	42	Feminino	19,8	55	Sim	Isquêmico	18,5	IAM
5	83	Feminino	25,9	59	Não	Hipertensivo	20,8	ICC
6	68	Feminino	22,1	63	Não	Valvular	44,2	Sepse
7	83	Feminino	27,3	66	Sim	Hipertensivo	33,4	Morte súbita cardíaca
8	86	Masculino	27,3	42	Não	Isquêmico	35,1	ICC
9	57	Masculino	29,3	40	Não	Hipertensivo	46,0	ICC
10	83	Masculino	27,3	45	Não	Hipertensivo	54,0	ICC
11	74	Feminino	23,4	45	Não	Hipertensivo	18,2	Hemorragia digestiva
12	58	Masculino	31,5	45	Não	Hipertensivo	22,4	AVC
13	73	Feminino	29,4	65	Sim	Hipertensivo	53,0	Insuficiência renal
14	69	Masculino	28,7	42	Não	Valvular	53,8	ICC
15	85	Feminino	19,5	59	Não	Valvular	16,5	Sepse
16	74	Masculino	33,2	64	Não	ICC	76,5	ICC
17	82	Feminino	25,4	55	Sim	ICC	38,1	ICC

IMC: Índice de massa corporal; **FEVE:** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; **EAP:** Edema Agudo dos Pulmões Cardiogênico; **IAH:** Índice de Apneia e Hipopneia; **IAM:** Infarto Agudo do miocárdio; **AVC:** Acidente Vascular Cerebral; **IC:** Insuficiência cardíaca

8. Referências

1. De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, Grant RL, Aylward PE, Bersten AD. Prolonged alveolocapillary barrier damage after acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2003;31:1060-1067.
2. Starling EH. Physiologic forces involved in the causation of dropsy. *Lancet* 1896;1:1267-1270.
3. Coelho EB. Mecanismos de formação de edemas. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2004; 37:189-198.
4. Fein A, Grossman RF, Jones JG et al – The volume of edema fluid protein measurement in patient with pulmonary edema. *Am J Med*,1979;67:32-38.
5. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2005 Dec 29;353:2788-2796.
6. Schmickl CN, Biehl M, Wilson GA, Gajic O. Comparison of hospital mortality and long-term survival in patients with acute lung injury/ARDS vs cardiogenic pulmonary edema. *Chest*. 2015;147:618-625.
7. Marcinkiewicz M, Ponikwicka K, Szpakowicz A, Musiał WJ, Kamiński KA. Cardiogenic pulmonary oedema: alarmingly poor long term prognosis. Analysis of risk factors. *Kardiologia Polska*. 2013;71(7):712-20.
8. Fiutowski M, Waszyrowski T, Krzemin´ska-Pakula M, Kasprzak JD. Pulmonary edema prognostic score predicts in-hospital mortality risk in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Heart Lung* 2008; 37:46–53.
9. Roguin A, Behar DM, Ami HB, Reisner SA, Edelsteina S, Linn S, Edoute Y. Long-term prognosis of acute pulmonary o edema - an ominous outcome. *Eur J Heart Fail* 2000; 2:137-144.

10. Rudiger A, Harjola VP, Muller A, Mattila E, Saila P, Nieminen M *et al.* Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur.J Heart Fail.* 2005;7:662-670.
11. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* Review. Erratum in: *Physiol Rev.*2010; 90:797-798.
12. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-1235.
13. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013 May 1;177(9):1006-10014.
14. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11:441-446.
15. Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax.* 2002;57(7):602-607.
16. Drager LF, Genta PR, PedrAOS RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;105:1135-1139.

17. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811-817.
18. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:2271-2277.
19. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1101-1106.
20. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110:364-367.
21. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, Fraga RF, Jun JC, Negrão CE, Krieger EM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One*. 2010;5:e12065.
22. Costa LE, Uchôa CH, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart*. 2015;101(16):1288-1292.

23. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353:2034–2041.
24. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31:1071–1078.
25. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep.* 2008;31:1079–1085.
26. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009;6:e1000132.
27. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046–1053.
28. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009;373:82-93.
29. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, Kara T, Caples SM, Pressman GS, Vasquez EC, Lopez-

- Jimenez F, Somers VK. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):343-6.
30. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1206-1214.
31. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315–1322.
32. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, Stone PH. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation.* 1987;75:131-138.
33. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, Pleister A, Abraham WT. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J.* 2015 Jun 14;36(23):1463-1469.
34. Yanaihara T, Yokoba M, Kubota M, Nishii Y, Miyamoto M, Abe T, Masuda N, Katagiri M. Recurrent pulmonary edema associated with obstructive sleep apnea syndrome. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2006;44:812-816.
35. Chowdary YC, Patel JP. Recurrent pulmonary edema: an uncommon presenting feature of childhood obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome in an otherwise healthy child. *Clin Pediatr (Phila).* 2001;40(5):287-290.
36. Chaudhary BA, Nadimi M, Chaudhary TK, Speir WA. Pulmonary edema due to obstructive sleep apnea. *South Med J.* 1984;77(4):499-501.

37. Chaudhary BA, Ferguson DS, Speir WA Jr. Pulmonary edema as a presenting feature of sleep apnea syndrome. *Chest*. 1982;82:122-124.
38. Gropper MA, Wiener-Kronish JP, Hashimoto S. Acute cardiogenic pulmonary edema. *Clin Chest Med*. 1994 Sep;15:501-515.
39. Milne EN, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *AJR Am J Roentgenol*. 1985 May;144:879-894.
40. Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, et al. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2002;4:227–234.
41. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson MM, Sampson FM, Nicholl JM, the 3CPO Trialists. Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. *N Engl J Med* 2008;359:142-151.
42. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure; pulmonary edema, high-output failure. In: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005. p.539.
43. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR. Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America,

-
- Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2011 Mar 1;57(9):1126-1166.
44. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852.
45. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzsche ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70.
46. Arora G, Morss AM, Piazza G, et al. Differences in left ventricular ejection fraction using teichholz formula and volumetric methods by cmr: implications for patient stratification and selection of therapy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2010, 12(Suppl 1).

-
47. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994;69:212–224.
 48. Kasai T1, Motwani SS, Yumino D, Mak S, Newton GE, Bradley TD. Differing relationship of nocturnal fluid shifts to sleep apnea in men and women with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012 Jul 1;5(4):467-74.
 49. Pickering TG, Hall JR, Appel LJ *et al*. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals: Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans: A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111:697-716.
 50. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al, for the American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events—deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597–619.
 51. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015 Apr;3(4):310-318.

52. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, Cruse PE, Drager LF, Griss B, Marshall N, Patel SR, Patil S, Knight SL, Rowley JA, Slyman A; An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 1;193(9):e37-54.
53. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131:485-491.
54. Moreno CR, Carvalho FA, Lorenzi C, Matuzaki LS, Prezotti S, Bighetti P, Louzada FM, Lorenzi-Filho G. High risk for obstructive sleep apnea in truck drivers estimated by the Berlin questionnaire: prevalence and associated factors. *Chronobiol Int.* 2004;21:871-879.
55. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540-545.
56. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35:877-883.
57. Pickering TG, Herman L, Devereux RB, Sotelo JE, James GD, Sos TA, Silane MF, Laragh JH. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularisation. *Lancet.* 1988;2:551-552.
58. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003 Apr 1;107:1671-1678.

-
59. Rimoldi SF, Yuzefpolskaya M, Allemann Y, Messerli F. Flash pulmonary edema. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:249–259.
 60. Mellins RB, Levine OR, Skalak R, Fishman AP. Interstitial pressure of the lung. *Circ Res.* 1969;24:197-212.
 61. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995 Oct;96:1897-1904.
 62. Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, Sturm A, Zidek W. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med.* 1997;157:2483-2487.
 63. Wachter R, Lüthje L, Klemmstein D, Lüers C, Stahrenberg R, Edelmann F, Holzendorf V, Hasenfuß G, Andreas S, Pieske B. Impact of obstructive sleep apnoea on diastolic function. *Eur Respir J.* 2013;41:376-383.
 64. Staub NC. Pulmonary edema. *Physiol Rev.* 1978;54:678-811.
 65. 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;131:1379-1386.
 66. Drager LF, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2010 Oct 8;144:257-9.

-
67. Lee CH, Sethi R, Li R, Ho HH, Hein T, Jim MH, Loo G, Koo CY, Gao XF, Chandra S, Yang XX, Furlan SF, Ge Z, Mundhekar A, Zhang WW, Uchôa CH, Kharwar RB, Chan PF, Chen SL, Chan MY, Richards AM, Tan HC, Ong TH, Roldan G, Tai BC, Drager LF, Zhang JJ. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2016 May 24;133:2008-17.
 68. Drager LF1, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*. 2011 Aug;140(2):534-542.
 69. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375:919-931.
 70. Mokhlesi B, Ayas NT. Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea - Can CPAP Therapy SAVE Lives? *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375:994-996.
 71. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010;121:1598-1605.

72. Franz H. Messerli, Sripal Bangalore, Harikrishna Makani, Stefano F. Rimoldi, Yves Allemann, Christopher J. White, Stephen Textor, and Peter Sleight. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering Syndrome. *Eur Heart J.* (2011) 32, 2231–2237.
73. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, Mak S, Parker JD, Floras JS, Bradley TD. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 18;166:1716-22.
74. Tiihonen P, Hukkanen T, Tuomilehto H, Mervaala E, Töyräs J. Evaluation of a novel ambulatory device for screening of sleep apnea. *Telemed J E Health.* 2009;15:283–289.
75. Calleja JM, Esnaola S, Rubio R, Durán J. Comparison of a cardiorespiratory device versus polysomnography for diagnosis of sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2002;20:1505–1510.