

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

CAMILA ANDRADE MENDES MEDEIROS

**TRANSTORNOS DO SONO, ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS E FATORES
DETERMINANTES DE MORBIDADE E MORTALIDADE NA DOENÇA
VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICA**

FORTALEZA

2010

CAMILA ANDRADE MENDES MEDEIROS

**TRANSTORNOS DO SONO, ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS E FATORES
DETERMINANTES DE MORBIDADE E MORTALIDADE NA DOENÇA
VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICA**

Tese submetida ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Ceará, como o requisito parcial para obtenção do Título de Doutor.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Veralice Meireles
Sales de Bruin

FORTALEZA

2010

M438t Medeiros, Camila Andrade Mendes

Transtornos do sono, alterações inflamatórias e fatores determinantes de morbidade e mortalidade na doença vascular cerebral isquêmica / Camila Andrade Mendes Medeiros. – Fortaleza, 2010.

108 f. : Il.

Orientador: Profa. Dra Veralice Meireles Sales de Bruin
Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza-Ce, 2010

1. Acidente Cerebral Vascular 2. Síndromes da Apnéia do Sono 3. Interleucinas 4. Inflamação 5 Síndrome das Pernas Inquietas I. Bruin, Veralice Meireles Sales de (orient.) II. Título

CDD: 616.81

CAMILA ANDRADE MENDES MEDEIROS

TRANSTORNOS DO SONO, ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS E FATORES
DETERMINANTES DE MORBIDADE E MORTALIDADE NA DOENÇA VASCULAR
CEREBRAL ISQUÊMICA

Tese submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da
Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor.

Aprovada em 06/12/2010

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Veralice Meireles Sales de Bruin (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Prof^ª. Dr^ª. Lia Rita Azeredo Bittencourt
Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. John Fontenele Araujo
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof^ª. Dr^ª. Fernanda Martins Maia
Universidade de Fortaleza

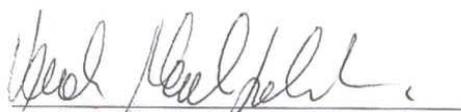
Prof. Dr. Jose Ibiapina Siqueira Neto
Universidade Federal do Ceará



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ATA DA SESSÃO DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DE CAMILA ANDRADE MENDES MEDEIROS, REALIZADA NO DIA SEIS DE DEZEMBRO DE DOIS MIL E DEZ.

1 Às nove horas do dia dez de dezembro de dois mil e dez, no Auditório Paulo Marcelo, da Universidade
2 Federal do Ceará, realizou-se a 22ª. Sessão de Defesa da Tese de Doutorado de autoria de CAMILA
3 ANDRADE MENDES MEDEIROS. O trabalho tinha como título: “TRANSTORNOS DO SONO,
4 ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS E FATORES DETERMINANTES DE MORBIDADE E
5 MORTALIDADE NA DOENÇA VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICA”. Compunham a Banca
6 Examinadora os professores doutores: LIA RITA AZEREDO BITTENCOURT, JOHN
7 FONTENELE ARAÚJO, FERNANDA MARTINS MAIA, JOSÉ IBIAPINA SIQUEIRA
8 NETO e VERALICE MEIRELES SALES DE BRUIN (ORIENTADORA). A sessão foi aberta
9 pela vice-coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas professora doutora FLÁVIA
10 ALMEIDA SANTOS, que apresentou a Banca Examinadora e passou à palavra a orientadora afim de que
11 apresentasse a candidata. Após a exposição, seguiu-se o processo de arguição da doutoranda. O primeiro
12 examinador foi a professora doutora LIA RITA AZEREDO BITTENCOURT. Logo após procederam
13 à arguição os professores doutores JOHN FONTENELE ARAÚJO, FERNANDA MARTINS
14 MAIA, JOSÉ IBIAPINA SIQUEIRA NETO e VERALICE MEIRELES SALES DE BRUIN.
15 Em seguida a Banca Examinadora se reuniu reservadamente a fim de avaliar o desempenho da candidata.
16 Por unanimidade a Banca Examinadora considerou APROVADO o trabalho da doutoranda. Nada mais
17 havendo a relatar a sessão foi encerrada às 13:00 horas.



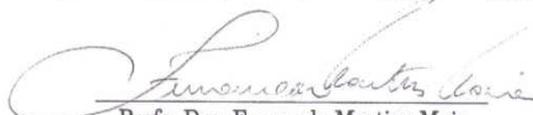
Prof. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin
(Orientadora UFC)



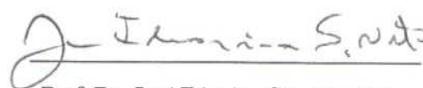
Prof. Dra. Lia Rita Azeredo Bittencourt
(UNIFESP)



Prof. Dr. John Fontenele Araújo
(UFRN)



Prof. Dra. Fernanda Martins Maia
(UNIFOR)



Prof. Dr. José Ibiapina Siqueira Neto
(UFC)

Dedico esta tese ao meu esposo, **Rodrigo**, aos meus filhos, **Leonardo e Arthur** e aos meus pais, **Benedito e Maria José**, que me fizeram entender, verdadeiramente, o significado da palavra amor.

AGRADECIMENTOS

À Prof^ª. Dr^ª. Veralice Meireles Sales de Bruin pela valiosa orientação e dedicação na realização deste trabalho e pela oportunidade de crescimento.

Ao Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhedeo de Bruin pelos momentos de discussão do trabalho e pelo inestimável apoio, gentileza e cortesia.

À coordenadora do curso, Prof^ª. Geanne Matos de Andrade, pela sua dedicação na condução do mesmo.

Ao Dr. Randal Pompeu Ponte que acreditou nos benefícios da pesquisa científica e permitiu que o estudo fosse realizado no Hospital Fernandes Távora.

Aos acadêmicos do curso de Medicina, Ticiane Ribeiro Paiva, Wesley de Menezes Coutinho e Daniel Estevam Coelho pela colaboração na realização deste trabalho.

A Ana Virgínia Carvalhedeo pela contribuição na leitura do traçado realizada nos exames poligráficos noturnos.

À colega do curso de doutorado, Carolina Melo de Souza, pela contribuição na dosagem dos níveis das citocinas.

À FUNCAP, CAPES e CNPq pela contribuição financeira para realização desse trabalho.

Aos pacientes que participaram do estudo, pela compreensão sobre a importância de estudos clínicos e compromisso demonstrado.

Aos colegas do curso de Doutorado pelo companheirismo e amizade.

À minha família pelo incentivo, dedicação e compreensão em todas as etapas desse trabalho.

RESUMO

Os transtornos do sono são comuns em pacientes com doença vascular cerebral (DVC) e podem manifestar-se como insônia, sonolência diurna e má qualidade do sono. Os objetivos desse estudo foram avaliar em pacientes com DVC isquêmica: os fatores envolvidos na mortalidade após um ano; o padrão de interleucinas nos casos com a Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) na fase aguda; e a influência da Síndrome de Pernas Inquietas (SPI) e outros fatores clínicos na recuperação funcional. Na primeira fase do estudo, 89 pacientes consecutivos (57 homens, idade $64,39 \pm 8,51$ anos) foram avaliados quanto à mortalidade após um ano. O risco elevado de SAOS (questionário de Berlim), a sonolência diurna (Escala de Sonolência de Epworth, ESE), a qualidade do sono (Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, IQSP) e a capacidade funcional (Escala de Rankin modificada, ERM e Índice de Barthel, IB) foram estudados. A análise de regressão de Cox não demonstrou fatores associados ao óbito. Perímetro cervical de risco, mais comum em mulheres, associou-se a risco elevado de SAOS, diabetes e hipertensão arterial. Na segunda fase, 50 pacientes consecutivos (31 homens, idade $64,3 \pm 7,7$ anos) com DVC isquêmica aguda foram avaliados com um dispositivo portátil (Stardust, Respirolic®) para diagnóstico de SAOS e uma coleta matinal de sangue para determinação de biomarcadores pró-inflamatórios e aterogênicos foi realizada. Quinze controles foram estudados. Todos os casos apresentaram Índice de Apnéia Hipopnéia (IAH) >5 e 70% (N=35) tinham SAOS grave (IAH ≥ 30). Os casos com SAOS grave tinham mais hipertensão arterial que os controles (85,7% e 40%, $P=0,002$) e o IB tendeu a ser mais grave ($P=0,06$). Pacientes com SAOS leve/moderada e com SAOS grave apresentaram níveis de interleucina-6 (IL-6) mais elevados que os controles ($P=0,01$ e $P<0,005$, respectivamente). Nos pacientes com SAOS grave, os valores de IL-6 correlacionaram-se inversamente com os níveis de saturação periférica de oxigênio (SpO_2) mínima ($r^2=-0,30$, $P=0,001$) e diretamente com o índice de dessaturação ($r^2=0,15$, $P=0,02$) e estes resultados mantiveram-se após ajuste para idade, índice de massa corpórea, gravidade da DVC (IB), hipertensão arterial e diabetes. Na terceira fase do estudo, 96 pacientes com DVC aguda (59 homens, idade $64,0 \pm 8,9$ anos) foram estudados. A SPI foi avaliada utilizando critérios diagnósticos clínicos. Os pacientes foram reavaliados após três e 12 meses. Doze pacientes (12,5%) apresentavam SPI, 43 (44,8%) sonolência excessiva diurna ($ESE>10$) e 60 (62,5%) tinham má qualidade do sono ($IQSP>5$). Os pacientes com SPI tinham maior perímetro cervical ($P=0,04$) e pior qualidade do sono ($P=0,007$). Diabetes tipo 2, presente em 32,2% dos

casos, associou-se com SPI [OR=5,30 IC=1,45-19,31], permanecendo após controle para o risco de SAOS [OR=10,0 IC =1,93-51,7]. Casos com SPI apresentaram pior recuperação aos três (IB $P<0,005$ e ERm $P=0,03$) e 12 meses (IB e ERm $P<0,005$). Em conclusão, os fatores de risco estudados não se associaram com a mortalidade após um ano e o perímetro cervical de risco associou-se a risco elevado de SAOS, diabetes e hipertensão arterial; pacientes com DVC isquêmica apresentam SAOS moderada e grave com frequência e níveis aumentados de IL-6 que se correlacionam com a SpO₂ e com o índice de dessaturação; e pacientes com SPI e DVC isquêmica têm menor recuperação funcional após três e 12 meses.

Palavras-chaves: Acidente vascular cerebral, apnéia do sono, interleucinas, inflamação, síndrome das pernas inquietas.

ABSTRACT

Sleep disturbances are common in patients with cerebrovascular disease (CVD) and can be expressed as insomnia, excessive daytime sleepiness and poor sleep quality. The objectives of this study were to evaluate in patients with acute CVD: factors associated with mortality after one year follow up; the pattern of interleukins in cases with Obstructive Sleep Apnea (OSA) in the acute phase; and the influence of Restless Legs Syndrome (RLS) and other clinical factors on functional recovery. In the first study, 89 consecutive patients (57 male, age 64.39 ± 8.51 years) were assessed for mortality, after one year. High risk of OSA (Berlin questionnaire), excessive daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale, ESS), sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) and functional capacity (modified Rankin Scale, mRS and Barthel Index, BI) were evaluated. After one year, none of the analyzed factors were associated with mortality (Cox regression). Women had more at risk neck circumference and in all cases this was associated with high risk of OSA, diabetes and hypertension. In the second phase, 50 consecutive patients (31 males, age 64.3 ± 7.7 years) with acute ischemic CVD were evaluated with a portable device (Stardust, Respirolic®) for diagnosis of OSA and a morning collection of blood for the determination of proinflammatory and atherogenic biomarkers was performed. Fifteen controls were studied. All cases showed an Apnea Hypopnea Index (AHI) > 5 and 35 (70%) had severe OSA ($AHI \geq 30$). Cases with severe OSA had more hypertension than controls (85.7% and 40%, $P=0.002$) and the BI tended to be more severe ($P=0.06$). Patients with mild/moderate OSA and with severe OSA showed higher levels of IL-6 as compared to controls ($P=0.01$ and $P=0.000$, respectively). In cases with severe OSA, IL-6 levels were negatively correlated with lower oxyhemoglobin desaturation ($r=-0.30$; $P=0.001$) and positively with the desaturation index ($r=0.15$; $P=0.02$); these results were maintained after controlling for age, body mass index, severity of CVD (IB) and hypertension and diabetes ($P=0.01$). In the third study, 96 patients with acute CVD (59 males, age 64.0 ± 8.9 years) were prospectively evaluated; RLS was diagnosed using the established criteria. Patients were reevaluated after three and 12 months. RLS was present in 12 (12.5%) of cases, excessive daytime sleepiness ($ESS > 10$) in 43 (44.8%) and impaired sleep ($PSQI > 5$) in 60 (62.5%). Patients with RLS presented greater neck circumference ($P=0.04$) and poorer sleep quality ($P=0.007$). Diabetes type 2 (32.2%) was associated with RLS [OR=5.30 CI = 1.45-19.31] remaining after control for risk of OSA [OR=10.0 CI=1.93-51.7]. Patients with RLS showed worse outcome after three (IB $P < 0.005$ and $P=0.03$ mRS) and 12 months (BI

and mRS $P < 0.005$). In conclusion, mortality was not associated with any of the studied risk factors and at risk neck circumference was associated with high risk of OSA, diabetes and hypertension; patients with ischemic CVD frequently have moderate/severe OSA and high levels of IL-6 that correlate with SpO₂ and the desaturation index; individuals with ischemic CVD and SPI have worse functional recovery after three and 12 months.

Keywords: Stroke, sleep apnea, interleukins, inflammation, restless legs syndrome.

LISTA DE ABREVIATURAS

APAP	<i>Automatic Positive Airway Pressure</i>
BiPAP	<i>Bilevel Positive Airway Pressure</i>
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
DVC	Doença Vascular Cerebral
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EOG	Eletrooculograma
EMG	Eletromiografia
IAH	Índice de Apnéia Hipopnéia
IB	Índice de Barthel
IL-1 β	Interleucina-1beta
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corpórea
IQSP	Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh
ERm	Escala de Rankin modificada
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
NREM	<i>No Rapid Eye Moviment</i>
REM	<i>Rapid Eye Moviment</i>
SAOS	Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono
SPI	Síndrome de Pernas Inquietas
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
TC	Tomografia Computadorizada
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
UFC	Universidade Federal do Ceará

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Doença Vascular Cerebral (DVC)	15
1.1.1 Definição e Etiologia.....	15
1.1.2 Epidemiologia.....	15
1.1.3 Quadro Clínico.....	16
1.1.4 Diagnóstico.....	17
1.1.5 Evolução e Fatores de Risco.....	18
1.1.6 Fisiopatologia da DVC: Mediadores Inflamatórios.....	19
1.1.7 Transtornos do Sono na DVC.....	20
1.2 Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono	20
1.2.1 Fisiopatologia da SAOS.....	21
1.2.1.2 Estresse Oxidativo e Marcadores Inflamatórios na SAOS.....	22
1.2.2 Quadro Clínico e Diagnóstico da SAOS.....	22
1.2.3 Tratamento da SAOS.....	24
1.2.4 Comorbidades Associadas à SAOS.....	26
1.2.4.1 Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono e DVC.....	28
1.3 Síndrome das Pernas Inquietas	29
1.3.1 Características Clínicas e Diagnóstico da SPI.....	30
1.3.2 Fisiopatologia da SPI.....	30
1.3.3 Tratamento da SPI.....	31
1.3.4 Comorbidades Associadas à SPI.....	33
2 PERGUNTAS DE PARTIDA	34
3 HIPÓTESES	35
4 OBJETIVOS	36
4.1 Objetivos Gerais	36
5 FASE 1 (FATORES PREDITIVOS DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM DOENÇA VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICA)	37
5.1 Objetivos	37
5.2 Casuística e Métodos	37
5.2.1 Delineamento do Estudo.....	37
5.2.2 Local do Estudo.....	38

5.2.3 Descrição da Amostra	38
5.2.4 Critérios de Inclusão.....	38
5.2.5 Critérios de Exclusão.....	38
5.2.6 Protocolo.....	38
5.2.7 Análise Estatística	39
5.2.8 Aspectos Éticos	40
5.3 Resultados.....	40
5.4 Discussão.....	44
6 FASE 2 (BIOMARCADORES DA INFLAMAÇÃO NA DVC ISQUÊMICA ASSOCIADA A APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO).....	47
6.1 Objetivos.....	47
6.2 Casuística e Métodos.....	47
6.2.1 Delineamento do Estudo.....	47
6.2.2 Local do Estudo	48
6.2.3 Descrição da Amostra	48
6.2.4 Critérios de Inclusão.....	48
6.2.5 Critérios de Exclusão.....	48
6.2.6 Protocolo.....	49
6.2.6.1 Gravação Poligráfica	49
6.2.6.2 Determinação de Interleucinas.....	50
6.2.7 Análise Estatística	50
6.2.8 Aspectos Éticos	50
6.3 Resultados.....	51
6.4 Discussão.....	54
7 FASE 3 (RESULTADOS CLÍNICOS APÓS DOENÇA VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICA AGUDA: A INFLUÊNCIA DA SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS) 57	57
7.1 Objetivos.....	57
7.2 Casuística e Métodos.....	57
7.2.1 Delineamento do Estudo.....	57
7.2.2 Local do Estudo	58
7.2.3 Descrição da Amostra	58
7.2.4 Critérios de Inclusão.....	58
7.2.5 Critérios de Exclusão.....	58

7.2.6 Protocolo.....	58
7.2.7 Análise Estatística.....	59
7.2.8 Aspectos Éticos.....	60
7.3 Resultados.....	60
7.4 Discussão.....	63
8 ESCALAS APLICADAS	66
8.1 Questionário de Berlim	66
8.2 Escala de Sonolência de Epworth.....	66
8.3 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh	66
8.4 Índice de Barthel.....	67
8.5 Escala de Rankin modificada.....	67
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
10 CONCLUSÃO.....	69
REFERÊNCIAS.....	70
ANEXOS	
A - Questionário Estruturado.....	88
B - Índice de Barthel.....	89
C - Escala de Rankin modificada.....	92
D - Questionário de Berlim.....	93
E - Escala de sonolência de Epworth.....	95
F - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh.....	96
G - Carta de Aprovação do Projeto.....	104
H - Termo de Consentimento Pós-informação (Fase I e III).....	105
I - Termo de Consentimento Pós-informação (Fase II).....	107

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença Vascular Cerebral

1.1.1 Definição e Etiologia

A doença vascular cerebral (DVC) é uma causa frequente de atendimento nas unidades de emergência e representa um grave problema de saúde pública no mundo. As consequências da DVC são de impacto importante e geram grande demanda de recursos em diagnóstico, tratamento e reabilitação (DOBKIN, 1995).

A DVC caracteriza-se pelo comprometimento súbito da função cerebral decorrente de uma lesão vascular, com uma interrupção do suprimento sanguíneo para a área cerebral correspondente (GRYSIEWICZ; THOMAS; PANDEY, 2008).

Aproximadamente, 87% dos casos de DVC são isquêmicos e 13% hemorrágicos (LLOYD-JONES *et al.*, 2009). A DVC isquêmica pode ser secundária a aterosclerose, embolismo cardiogênico, distúrbios hemodinâmicos graves, angiopatias, arterites e/ou coagulopatias. A DVC hemorrágica é decorrente do rompimento de um vaso sanguíneo intracraniano. São importantes causas de hemorragias cerebrais: a hipertensão arterial sistêmica, a ruptura de aneurismas, os traumatismos, as malformações arteriovenosas, as vasculites e as discrasias sanguíneas. A DVC hemorrágica pode ser subdividida em dois tipos: subaracnóide, quando o sangramento ocorre no espaço subaracnóide que circunda o cérebro, e intracerebral, quando a hemorragia é no parênquima cerebral (GRYSIEWICZ; THOMAS; PANDEY, 2008).

1.1.2 Epidemiologia

A DVC é a segunda causa de morte no mundo, de tal forma, que anualmente, 15 milhões de pessoas são acometidas. Destas, cinco milhões morrem e outras cinco milhões ficam incapacitadas (GRYSIEWICZ ; THOMAS ; PANDEY, 2008). No Brasil, a DVC situa-

se entre a primeira e a terceira causa de morte, dependendo do ano e do Estado da Federação e é a principal causa de invalidez em indivíduos adultos. Segundo registros dos Indicadores e Dados Básicos do Ministério da Saúde, em 2007, foram notificados 96.804 casos de DVC, ficando a taxa de mortalidade em torno de 51 indivíduos por 100.000 habitantes, ultrapassando a doença isquêmica coronariana. No Estado do Ceará, foram notificados 4.293 óbitos e a taxa de mortalidade foi de 51,5 por 100.000 habitantes. Do total de óbitos do Estado, 1.164 foram na cidade de Fortaleza. A DVC é causa de óbito em 11,7% da população com mais de 60 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). A taxa de mortalidade por 100.000 habitantes para homens ajustadas para idade foi maior entre os negros (150,2), intermediária para os pardos (124,2) e menor para brancos (104,5). Esse gradiente foi o mesmo para todos os subtipos, excluindo a hemorragia subaracnóideia. Para as mulheres, as taxas foram menores quando comparada aos homens e, o mesmo padrão foi observado para negras (125,4), pardas (88,5) e brancas (64,1). A taxa de risco para homens negros quando comparado aos brancos foi 1,4 e entre as mulheres negras e as brancas foi o dobro (LOTUFO; GOULART; BENSENOR, 2007).

Nos Estados Unidos da América do Norte, a DVC ocupa a terceira posição dentre as principais causas de óbito, ficando atrás apenas das cardiopatias e neoplasias. Segundo a *American Heart Association*, a cada ano, 795.000 pessoas têm DVC. Destas, aproximadamente 610.000 são primeiro evento e 185.000 são DVC recorrente, resultando em mais de 150.000 mortes anuais. Tem sido relatado que em indivíduos entre 45 e 64 anos de idade, 8-12% das DVCs isquêmicas e 38% das DVCs hemorrágicas resultam em morte após 30 dias (LLOYD-JONES *et al.*, 2009). A DVC pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém é mais prevalente em indivíduos com idade superior a 55 anos. Nos indivíduos jovens, ocorre uma maior incidência de DVC em homens, enquanto que nas faixas etárias mais avançadas não se observa diferença de incidência entre os gêneros. Nas faixas etárias entre 55 a 64 anos, foi relatada uma razão de incidência homem-mulher de 1,25; de 1,50, na faixa de 65 a 74 anos; de 1,07 na faixa de 75 a 84 anos; e de 0,76 após os 85 anos de idade. O risco de primeiro evento de DVC em pessoas de cor negra é o dobro daquele verificado em pessoas de cor branca. (LLOYD-JONES *et al.*, 2009).

1.1.3 Quadro Clínico

As manifestações da DVC são variadas e dependem do estado geral do paciente, do tipo de DVC (isquêmica ou hemorrágica) e da topografia da lesão. Sintomas neurológicos específicos, incluindo alterações motoras, sensitivas e cognitivas são frequentes. Cefaléia intensa, náuseas, vômitos, convulsões ou coma são mais comuns na DVC hemorrágica do que na DVC isquêmica (GRYSIEWICZ; THOMAS; PANDEY, 2008).

A hemiparesia é um dos sinais mais frequentes e pode iniciar-se pelo braço, perna e/ou face contralateral a lesão. O grau de comprometimento é variável em função do território vascular envolvido e da circulação colateral disponível, entre outros fatores (O'SULLIVAN; SCHMITZ, 1993).

As alterações visuais podem manifestar-se por diplopia, redução do campo visual ou perda repentina da visão em um ou ambos os olhos. A disartria é comum e caracteriza-se pela incapacidade de articular as palavras de maneira correta, resultante da alteração do controle muscular dos mecanismos da fala. A afasia, um transtorno da linguagem, pode ocorrer quando a lesão atinge regiões específicas. As manifestações da afasia são variadas e vão desde pequenas alterações até a perda total da fala (LENT, 2005).

A memória, a orientação, a linguagem e a atenção são os principais domínios cognitivos afetados na DVC (TATEMICHII *et al.*, 1994) e são mais prejudicadas quando a lesão ocorre no hemisfério esquerdo, geralmente, o hemisfério dominante, ou quando ocorre comprometimento hemisférico bilateral (HERMANN *et al.*, 2008). Em geral, ocorre uma melhora da função cognitiva nos três primeiros meses após a DVC e é comum que também ocorra uma melhora progressiva no médio e longo prazo. Tem sido demonstrado que a DVC associa-se com um maior risco de demência (TATEMICHII *et al.*, 1992; PENDLEBURY; ROTHWELL, 2009). A prevalência de demência após a instalação da DVC varia entre os estudos: uma prevalência entre 18 a 28% tem sido descrita. Os fatores de risco associados à demência após a DVC incluem baixo nível educacional, DVC recorrente e idade avançada (PENDLEBURY; ROTHWELL, 2009).

1.1.4 Diagnóstico

Uma anamnese detalhada confirmando os sinais neurológicos focais de instalação aguda é fundamental para a suspeita diagnóstica de DVC. É importante que se considere o diagnóstico diferencial com outras condições clínicas, tais como, hipoglicemia, crises

epilépticas, enxaquecas, esclerose múltipla, labirintopatias, neoplasias, encefalites, trauma crânio-encefálico e distúrbios psicossomáticos (RAFFIN *et al.*, 2006).

A confirmação do diagnóstico pode ser feita por neuroimagem, através de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (CULEBRAS *et al.*, 1997). Os exames de neuroimagem possibilitam identificar sinais precoces de isquemia ou hemorragia cerebral, informar a extensão e topografia da lesão, excluir outros diagnósticos como hematoma subdural e identificar complicações (FIRST BRAZILIAN CONSENSUS FOR THE MANAGEMENT OF THE ACUTE PHASE OF CEREBRAL VASCULAR ACCIDENTS, 2001).

Recomenda-se que a TC do crânio seja realizada em caráter de urgência, podendo ser repetida após 24 a 48h nos casos em que não sejam evidenciadas alterações no exame inicial ou naqueles com evolução insatisfatória (CAPLAN; HON, 2004). A ressonância magnética encefálica evidencia resultados mais precoces e confirmatórios do que a TC, particularmente durante as primeiras 24h. Outros exames complementares de imagem podem ser solicitados conforme a necessidade, tais como, o Doppler transcraniano, a angiografia e a cintilografia cerebral (FIRST BRAZILIAN CONSENSUS FOR THE MANAGEMENT OF THE ACUTE PHASE OF CEREBRAL VASCULAR ACCIDENTS, 2001).

O exame do líquido cefalorraquidiano está indicado nos casos em que há suspeita de hemorragia subaracnóidea com TC negativa ou suspeita de vasculites inflamatórias/infecciosas (FIRST BRAZILIAN CONSENSUS FOR THE MANAGEMENT OF THE ACUTE PHASE OF CEREBRAL VASCULAR ACCIDENTS, 2001).

Exames bioquímicos, tais como, hemograma completo, glicemia, sódio, potássio, dosagem de colesterol, creatinina, uréia, coagulograma e gasometria arterial devem ser realizados em caráter de urgência (FIRST BRAZILIAN CONSENSUS FOR THE MANAGEMENT OF THE ACUTE PHASE OF CEREBRAL VASCULAR ACCIDENTS, 2001).

1.1.5 Evolução e Fatores de Risco

O risco de recorrência da DVC isquêmica é de 2% em sete dias, 4% em 30 dias, 12% em um ano e 29% em cinco anos após o início do evento. Idade avançada e diabetes são considerados fatores de risco independentes associados à recorrência da doença (PETTY *et*

al., 1998). A recorrência de DVC hemorrágica é comparativamente mais baixa em parte, devido à elevada mortalidade nos primeiros 30 dias. Em um estudo na Nova Zelândia, o risco de recorrência de hemorragia cerebral após um ano foi de 2,1% (HANGER *et al.*, 2007).

Os principais fatores de risco para a DVC são: hipertensão arterial sistêmica, diabetes, hiperlipidemia, problemas cardiovasculares, estresse psicossocial ou depressão, tabagismo, consumo excessivo de bebidas alcoólicas e razão cintura-quadril (O'DONNELL *et al.*, 2010). Os fatores de riscos para DVC podem ser classificados de acordo com seu potencial de modificação: não modificáveis, modificáveis e potencialmente modificáveis. Os fatores de risco não modificáveis incluem idade, gênero, baixo peso ao nascer, etnia e fatores genéticos. Os potencialmente modificáveis são: consumo excessivo de bebidas alcoólicas, uso de anticoncepcional oral e aumento das lipoproteínas. Os fatores de risco modificáveis são: hipertensão arterial sistêmica, diabetes, problemas cardiovasculares, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, obesidade e Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) (GOLDSTEIN *et al.*, 2006).

A DVC deve ser tratada logo após o início dos sintomas. Medidas gerais, tais como, controle da pressão arterial, da temperatura, da glicemia e do equilíbrio hidroeletrólítico, devem ser tomadas logo que o paciente é atendido. Após a estabilização do quadro clínico, a prioridade é identificar a etiologia da DVC, para definir as escolhas terapêuticas. A pronta estabilização do paciente e o início precoce da investigação etiológica são determinantes no prognóstico (RAFFIN *et al.*, 2006).

1.1.6 Fisiopatologia da DVC: Aspectos Inflamatórios

Níveis elevados de proteínas inflamatórias, tais como, a proteína C-reativa e o fibrinogênio têm sido relatados em torno de 75% dos pacientes com DVC isquêmica na fase aguda (DI NAPOLI; PAPA; BOCOLA, 2001). Aproximadamente 60% dos pacientes com DVC apresentam febre na primeira semana após o início dos sintomas (CASTILLO *et al.*, 1998). Tem sido sugerido que a presença de febre, elevação da proteína C-reativa e do fibrinogênio podem piorar o prognóstico (CASTILLO *et al.*, 1998; DI NAPOLI; PAPA; BOCOLA, 2001). Nesse contexto, é possível que infecções de outros órgãos e sistemas, que não o sistema nervoso, contribuam para uma maior ativação da resposta inflamatória. Estudos experimentais prévios demonstram que a própria isquemia cerebral desencadeia uma resposta

inflamatória com aumento da interleucina-6 (IL-6) (MAEDA *et al.*, 1994; SUZUKI *et al.*, 1999). Portanto, existem evidências de que a DVC aguda por si associa-se a uma reação inflamatória (TARKOWSKI *et al.*, 1995). Tem sido mostrado que a elevação da IL-6 precede o aumento da proteína C-reativa em pacientes com DVC isquêmica aguda e também, posteriormente correlaciona-se com os níveis de proteína C-reativa e com o fibrinogênio (ACALOVSKI *et al.*, 2003).

A IL-6 é uma proteína que atua como citocina pró-inflamatória e antiinflamatória. Ela é secretada pelas células T e macrófagos para estimular a resposta imune secundária aos danos teciduais levando a inflamação. Portanto, é um dos mais importantes mediadores da febre e da resposta inflamatória na fase aguda. De forma antagônica, a IL-6 pode ter uma ação antiinflamatória que é mediada através dos seus efeitos inibitórios sobre o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucina-1 e da ativação da interleucina-1ra e da interleucina-10 (TILG; DINARELLO; MIER, 1997). Observa-se também uma elevação secundária da IL-6 em resposta a contração muscular (FEBBRAIO; PEDERSEN, 2005) e a obesidade (EDER *et al.*, 2009). A IL-6 atua sobre outras citocinas, proteínas de fase aguda e células endoteliais e acelera o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose (DUBIŃSKI; ZDROJEWICZ, 2007). O papel da IL-6 na DVC associada à SAOS ainda não foi estudado.

1.1.7 Transtornos do Sono na DVC

Os transtornos do sono acometem mais de 50% dos pacientes com DVC e podem manifestar-se como insônia, sonolência excessiva diurna e má qualidade do sono (STERR *et al.*, 2008). Esses sintomas podem ser agravados pela presença de sintomas depressivos, redução da atividade motora e estresse presentes principalmente na fase aguda da doença (HERMANN; BASSETTI, 2003). Doenças intrínsecas do sono, tais como, SAOS e Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) podem estar presentes em pacientes com DVC e aumentar a gravidade das queixas relacionadas ao sono (HERMANN; BASSETTI, 2003; BASSETTI, 2005).

1.2 Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono

A SAOS é definida pela obstrução recorrente da via aérea superior durante o sono e subsequente ausência ou diminuição do fluxo aéreo, associada à manutenção dos esforços inspiratórios. Resulta em dessaturação repetitiva da oxi-hemoglobina, acarretando uma hipóxia intermitente e crônica (REMMERS *et al.*, 1978).

A SAOS é uma condição prevalente e frequentemente não diagnosticada na população (CINTRA *et al.*, 2006). Recentemente, um estudo conduzido na cidade de São Paulo mostrou que a prevalência de SAOS em indivíduos com idade entre 20 e 80 anos é em torno de 33%, sendo mais frequente em homens e em indivíduos obesos (TUFIK *et al.*, 2010).

1.2.1 Fisiopatologia da SAOS

A obstrução da via aérea superior observada na SAOS ocorre na faringe. Evidências indicam que em indivíduos com SAOS, a faringe é mais complacente, favorecendo o colapso, quando comparada com a de indivíduos normais (ISSA; SULLIVAN, 1984). Muitos pacientes com SAOS apresentam a faringe com diâmetro reduzido e com formato alterado (SCHWAB *et al.*, 1993). A maior espessura das paredes laterais da faringe observadas nesses pacientes contribui com essa alteração (SCHWAB *et al.*, 1993). Fatores que também contribuem para uma maior facilidade de colapso da faringe incluem as forças adesivas da mucosa, redução do tônus dos músculos dilatadores da via aérea superior, retroposição da mandíbula e resistência nasal aumentada (BITTENCOURT; PALOMBINI, 2008). O colapso da via aérea superior é o resultado de um desequilíbrio entre as pressões positivas de estruturas perifaríngeas e intrafaríngeas e a pressão negativa inspiratória causada pela atividade muscular da caixa torácica (BITTENCOURT; PALOMBINI, 2008).

Características anatômicas geneticamente determinadas e fatores ambientais interagem no desenvolvimento da SAOS. A deposição de gordura na região cervical, a hipoplasia maxilo-mandibular, a macroglossia, a hipertrofia de tonsilas palatinas e da adenóide, o volume aumentado das secreções respiratórias e as anormalidades endócrinas, tais como, hipotireoidismo e acromegalia têm sido apontadas como fatores predisponentes ao desenvolvimento da SAOS (WIEGAND; ZWILICH, 1994).

Com relação ao aspecto fisiopatológico, a diminuição da oxigenação alveolar, presente nos episódios de SAOS, associada à hipercarpnia e despertares frequentes, leva a estimulação do sistema nervoso simpático e alteração na regulação e na sensibilidade de

barorreflexos, resultando em elevação da frequência cardíaca com conseqüente aumento da demanda de oxigênio pelo músculo cardíaco e elevação da pressão sanguínea (MATEIKA; KAVEY; MITRU, 1999; FOSTER; POULIN; HANLY, 2007). Em alguns indivíduos com SAOS, a pressão arterial pode alcançar níveis noturnos significativamente elevados, mesmo com pressão arterial normal durante a vigília (STROHL *et al.*, 1994).

1.2.1.1 Estresse Oxidativo e Marcadores Inflamatórios na SAOS

A hipóxia recorrente e subsequente reoxigenação, potencialmente, acarretam alterações de reperfusão com formação de radicais livres, aumento da peroxidação lipídica, diminuição da capacidade antioxidante, diminuição do óxido nítrico circulante e aumento do fator de necrose tumoral e interleucinas (McCORD, 1985; GODOY *et al.*, 2009). Tem sido relatado que a SAOS tem um efeito adverso significativo sobre os níveis séricos da molécula de adesão solúvel intracelular- 1 que podem ser reduzidos com *Contínuos Positive Airway Pressure* (CPAP) nasal (CHIN *et al.*, 2000).

A homocisteína também está elevada na SAOS, como resultado de disfunção endotelial combinada com excessiva formação de radicais livres (LAVIE; PERELMAN; LAVIE, 2001). A concentração elevada de homocisteína no sangue potencialmente contribui para a formação de placa aterosclerótica, aumentando o risco de doenças cardiovasculares e DVC. Há também relatos de aumento de haptoglobina e proteína amilóide sérica A na SAOS (LAVIE *et al.*, 2003; SVATIKOVA *et al.*, 2003).

As citocinas inflamatórias, tais como, o TNF- α e a IL-6, estão envolvidas na regulação fisiológica do sono (OPP; KAPAS; TOTH, 1992) e encontram-se anormalmente elevadas em pacientes apneicos quando comparados com indivíduos normais (VGONTZAS *et al.*, 1997).

Marcadores inflamatórios, tais como, proteína C-reativa, IL-6 e interleucina-18 podem contribuir para a presença de sinais precoces de aterosclerose em pacientes com SAOS com aumento da rigidez arterial e da espessura da camada íntima média das artérias (MINOGUCHI *et al.*, 2005).

1.2.2 Quadro Clínico e Diagnóstico da SAOS

Achados clínicos, tais como, elevação do índice de massa corpórea (IMC), aumento do perímetro cervical e alterações craniofaciais, associados a outros sinais e sintomas específicos podem contribuir para o diagnóstico da SAOS (DEEGAN; MCNICHOLAS, 1996).

Os sintomas noturnos típicos que melhor predizem a existência da doença são o ronco e as apnéias observadas por terceiros. O ronco é geralmente intercalado por períodos de silêncio. A finalização de um episódio de apnéia é associada com ronco explosivo, movimentos corporais bruscos e despertares frequentes. Hipoxemia e hipercapnia contribuem para o desencadeamento do despertar, ocorrendo simultaneamente com esforço respiratório máximo ao final das pausas respiratórias. O despertar desencadeia o retorno da ventilação, pois o tônus muscular da via aérea superior retorna ao nível de vigília. Os despertares frequentes levam a fragmentação do sono e a outros sintomas presentes na SAOS, tais como, sonolência excessiva diurna, fadiga, irritabilidade, déficit de atenção e de memória, cefaléia matutina e alterações de humor (STIERER; PUNJABI, 2005).

A confirmação do diagnóstico e a avaliação da gravidade, determinada pelo índice de apnéia hipopnéia (IAH), são realizadas através de métodos poligráficos durante o sono (TOGEIRO; SMITH, 2005).

Os critérios para o diagnóstico da SAOS, segundo a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (2005) da Academia Americana de Medicina do Sono, incluem: sonolência excessiva diurna, inexplicada por outras causas, e/ou dois ou mais dos seguintes sintomas e sinais, não explicados por outras condições: asfixia ou respiração difícil durante o sono, despertares noturnos recorrentes, sensação de sono não restaurador, fadiga diurna e dificuldade de concentração. Adicionalmente, é imprescindível que sejam demonstrados cinco ou mais apnéias e/ou hipopnéias e/ou despertares relacionados a esforços respiratórios, por hora de sono, através de monitoração adequada durante uma noite inteira. Deve ser ressaltado que, em adultos assintomáticos, o diagnóstico poderá ser realizado na presença de 15 ou mais eventos de apnéia/hipopnéia por hora (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2005).

Considerando a diversidade de sistemas poligráficos disponíveis, a Academia Americana dos Distúrbios do Sono, publicou uma revisão e classificação dos sistemas em diferentes níveis de acordo com os níveis de resolução (AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION, 1994):

A. Nível I (polissonografia padrão)

- Parâmetros: mínimo de 7 canais, incluindo eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma (EOG), eletromiografia (EMG) submentoniana, eletrocardiograma (ECG), fluxo aéreo oronasal, movimento respiratório e saturação da oxihemoglobina. A posição do corpo pode ser documentada ou objetivamente medida. O EMG é opcional. A supervisão é constante e intervenções são possíveis.

B. Nível II (polissonografia portátil)

- Parâmetros: mínimo de 7 canais, incluindo EEG, EOG, EMG submentoniana, ECG (ou registro de frequência cardíaca), fluxo aéreo oronasal, movimento respiratório, saturação da oxihemoglobina. A posição do corpo pode ser medida objetivamente. O EMG é opcional. A supervisão e intervenções não são possíveis.

C. Nível III (sistema portátil modificado para diagnóstico da SAOS)

- Parâmetros: mínimo de 4 canais, incluindo ventilação (pelo menos dois canais para movimentos respiratórios, ou movimento respiratório e fluxo aéreo oronasal), ECG (ou registro de frequência cardíaca), saturação da oxihemoglobina. A posição do corpo não é documentada. O EMG de pernas, a supervisão e intervenções não são possíveis.

D. Nível IV (registro contínuo de 1 ou 2 parâmetros)

- Parâmetros: mínimo de um (saturação da oxihemoglobina por oximetria, associada ou não a registro de frequência cardíaca). A posição do corpo não é documentada. O EMG de pernas, a supervisão e intervenções não são possíveis.

E. Monitorização avançada nível IV

Trata-se de aparelhos que registram a oximetria e mais um canal respiratório (fluxo aéreo, ronco).

1.2.3 Tratamento da SAOS

A escolha do tratamento para SAOS é determinada por uma combinação de fatores: gravidade da apnéia, presença de comorbidades associadas e motivação do paciente para aderir à terapia.

Normalização de peso e higiene do sono são medidas importantes para o tratamento. Recomenda-se evitar dormir em posição de decúbito dorsal e suspender o consumo de drogas, tais como, álcool, sedativos, hipnóticos e narcóticos. O álcool diminui a tonicidade dos músculos da faringe, conseqüentemente, induz a apnéia obstrutiva em roncoadores e aumenta o número de apnéias em pacientes com SAOS preexistente (KROL; KNUTH; BARTLETT, Jr, 1984). Já os benzodiazepínicos e os barbitúricos potencialmente prolongam os episódios de SAOS. Os narcóticos têm seu efeito depressor da respiração e, portanto devem ser evitados em pacientes com SAOS (ROBINSON; ZWILLICH, 1985).

O uso do CPAP é a modalidade terapêutica de escolha para SAOS moderada à grave. O aparelho gera fluxo contínuo através de um tubo flexível, alimentando uma máscara nasal ou nasobucal. A resposta ao CPAP é imediata observando-se aumento do sono de ondas lentas e do sono *Rapid Eye Movement* (REM) e redução da latência REM. Associa-se também a uma redução da fragmentação do sono, da sonolência excessiva diurna e a uma diminuição dos riscos cardiovasculares (STROLLO, Jr.; ROGERS, 1996).

Outra modalidade de aparelho por pressão positiva é o *Bilevel Positive Airway Pressure* (BiPAP), que permite ajuste pressórico inspiratório independente do expiratório, proporcionando maior conforto para pacientes com SAOS que necessitam de pressão elevada na via aérea ou não se adaptaram ao CPAP. O BiPAP é indicado principalmente em outras condições em que seja requerida ventilação não-invasiva, como nos casos de hipercarfnia associada à doença pulmonar obstrutiva crônica, na síndrome de hipoventilação-obesidade e nas doenças neuromusculares. Destaca-se ainda, o *Automatic Pressure Airway Pressure* (APAP), aparelho que regula a pressão automaticamente durante a noite (BAGNATO, 2008). Apesar dos benefícios observados, a adesão ao CPAP e ao BiPAP é variável, variando de 50 a 90%. As principais causas da baixa adesão são: explanação insuficiente ao paciente sobre as vantagens terapêuticas em relação aos riscos da doença, desconforto com a máscara, congestionamento nasal e claustrofobia (BAGNATO, 2008).

O uso de dispositivos intra-orais (aparelhos reposicionadores mandibulolinguais) é uma opção de tratamento para pacientes com SAOS e tem o objetivo de prevenir o colapso entre os tecidos da orofaringe e da base da língua. Pode ser indicado nos casos de SAOS leve, ou nos casos de intolerância ou recusa a terapia com CPAP e/ou não foi conseguido resultados com medidas conservadoras (KUSHIDA *et al.*, 2005).

Os procedimentos cirúrgicos podem ser indicados em casos de alterações otorrinolaringológicas, como hipertrofia de conchas nasais, desvios septais e hipertrofias das tonsilas palatinas, para restaurar a passagem aérea, podendo atingir resultados curativos ou funcionar como terapia coadjuvante (MARTINHO *et al.*, 2004). Tais procedimentos são particularmente indicados nos casos de ronco primário, SAOS leve ou moderada e naqueles pacientes intolerantes a outras formas de tratamento. Na infância, a amigdalectomia costuma ser o procedimento de eleição (AVELINO, 2002).

1.2.4 Comorbidades Associadas à SAOS

Diversas comorbidades são observadas em associação com a SAOS. A SAOS é um fator determinante independente para a resistência insulínica (IP *et al.*, 2002) e também está associada à maior quantidade de gordura visceral (VGONTZAS *et al.*, 2000), intolerância à glicose, resistência à leptina, redução da adiponectina, desregulação do eixo-hipófise adrenal e hiperatividade autonômica (PATIL *et al.*, 2007).

A SAOS associa-se com um espectro variável de alterações da estrutura do sono e tem sido relacionada com déficits de memória e dificuldades de aprendizado. Anteriormente, foi demonstrado que a memória declarativa e de procedimento está prejudicada em pacientes com SAOS em comparação com indivíduos saudáveis (KLOEPFER *et al.*, 2009). A fisiopatologia subjacente a estas alterações cognitivas e psicológicas ainda é desconhecida. Este é um assunto complexo, levando em consideração que a memória é uma tarefa multifacetada. Alterações específicas durante o sono tais como, mudança da arquitetura do sono, despertares e dessaturação de oxigênio podem exercer uma influência específica sobre a função cognitiva e particularmente, a memória.

Alterações estruturais cerebrais relatadas em pacientes com SAOS reforçam a ligação entre alterações do sono e disfunção cognitiva (AVILES-REYES *et al.*, 2010; JOO *et al.*, 2010). Alterações do fluxo sanguíneo cerebral regional nos giros para-hipocampal bilateral, lingual direito, pericentral e cúneus, encontradas em pacientes com SAOS grave, podem em parte explicar o déficit de memória, aprendizagem espacial, função executiva e atenção (JOO *et al.*, 2007).

Deve ser notado que, entre pacientes com SAOS, apenas 30% dos casos apresentará déficits de memória em uma avaliação inicial (KLOEPFER *et al.*, 2009). Isso

pode ser um revés para o acompanhamento da avaliação de eficácia terapêutica, uma vez que tem sido notado que os resultados terapêuticos podem ser melhor verificados quando os pacientes apresentam alterações da função cognitiva no início do estudo. Efeitos benéficos da ventilação por pressão positiva sobre a memória e o aprendizado em pacientes com SAOS tem sido demonstrado (JOSEP; ZURIQAT; HUSARI, 2009). No entanto, não está claro se os casos que se recuperam são aqueles com cognição semelhantes aos controles ou aqueles com alterações de base diferente dos controles. Variações ultradianas do desempenho cognitivo podem também ocorrer. Considerando tais evidências, é possível que uma avaliação do funcionamento da memória antes e após o sono noturno em pacientes com SAOS e controles seja um procedimento mais adequado para comparar o desempenho da memória e possa gerar mais informações que avaliações pontuais em uma determinada hora do dia.

Foi relatado que sonolência excessiva, associada aos déficits cognitivos (atenção, memória e função executiva) presentes em pacientes com risco elevado para SAOS, contribui para o aumento do risco de acidentes automobilísticos (PINHO *et al.*, 2006).

Sintomas depressivos são frequentemente descritos em associação com SAOS, embora uma relação causal entre as duas condições clínicas ainda não esteja estabelecida (ANDREWS; OEI, 2004; ALOIA *et al.*, 2005). Ansiedade somática e psicológica, insônia tardia, sintomas somáticos, queixas relacionadas ao trabalho e a atividade e depressão são sintomas comuns em pacientes com SAOS (MACEY *et al.*, 2010). A depressão é mais grave nos indivíduos obesos (FAGIOLINI *et al.*, 2002; SAITO *et al.*, 2009). Recentemente, foi relatado que mulheres com SAOS apresentam com maior frequência queixas de insônia, depressão, palpitações noturnas e alucinações do que homens (SHEPERTYCKY; ANNO; KRYGER, 2005). A ansiedade e a depressão estão relacionadas a uma diminuição da qualidade de vida em pacientes com SAOS (AKASHIBA *et al.*, 2002; YE; LIANG; WEAVER, 2008).

A relação entre gravidade da SAOS e depressão é controversa. Pillar e Lavie (1998) não observaram relação entre gravidade da SAOS e maiores escores de ansiedade e depressão. Por outro lado, Millman e colaboradores (1989) relataram que a gravidade da SAOS associou-se a maior gravidade dos sintomas depressivos. Foi descrito que a gravidade dos sintomas depressivos piora a qualidade do sono em pacientes com SAOS (SMITH *et al.*, 2004). Um estudo recente mostra que a fadiga é um fator de predição de sintomas depressivos em pacientes com SAOS (JACKSON *et al.*, 2010). Isto sugere que sintomas depressivos podem também ser secundários a redução do bem estar associados à fadiga na SAOS.

Considerando as evidências anteriores, deve ser enfatizado que a hipoxemia, hipercapnia e despertares noturnos frequentes associados aos episódios de apnéia/hipopnéia, resultam em doenças cardiovasculares, tais como, doença arterial coronária e insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, arritmias cardíacas e DVC (BUTT *et al.*, 2010).

1.2.4.1 Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono e DVC

A prevalência da apnéia do sono na DVC varia entre os estudos, ficando em torno de 62 a 72% (IAH >5) (BROWN *et al.*, 2010; CHAN; COUTTS; HANLY, 2010; JOHNSON; JOHNSON, 2010). Em um estudo de meta-análise mostrou uma prevalência de 38% de SAOS moderada à grave (JOHNSON; JOHNSON, 2010). Diversos estudos mostram que a SAOS é um fator de risco independente para a ocorrência da DVC e também se associa a um pior prognóstico, aumento de recorrência e da mortalidade (BASSETTI, 2005; YAGGI *et al.*, 2005; BASSETTI; MILANOVA; GUGGER, 2006; SAHLIN *et al.*, 2008).

A SAOS potencialmente aumenta a sonolência diurna e o prejuízo da concentração e da memória (ENGLEMAN; JOFFE, 1999; HERMANN *et al.*, 2008). Possivelmente, os déficits neuropsicológicos específicos ocasionados pela SAOS agravam a disfunção cognitiva associada às lesões cerebrais na DVC. Isso pode ser mais grave nas isquemias de hemisfério esquerdo ou bilaterais. Postula-se que a variabilidade do comprometimento neuropsicológico na SAOS deve ser influenciada pelas características da população afetada, ou seja, idade, gênero, gravidade da doença e comorbidades associadas, entre outros fatores (SATEIA, 2003).

Até o momento, mecanismos independentes relativos à influência da SAOS na DVC ainda não foram esclarecidos. Esses mecanismos podem ser complexos e envolverem diversos fatores, tais como, aumento da pressão arterial, arritmias cardíacas, aumento da agregação plaquetária, hipercoagulabilidade sanguínea e disfunção endotelial (GAMI *et al.*, 2005). Deve ser enfatizado que durante os episódios de apnéia, observa-se um decréscimo do fluxo sanguíneo cerebral secundário à redução do débito cardíaco, que pode contribuir para o risco de isquemia cerebral, agravando principalmente situações clínicas onde já existem lesões ateromatosas. Tem sido aventado que isso deve ser mais importante durante o sono REM, que combina maior metabolismo e maior demanda de oxigênio por parte do encéfalo e onde ocorre um maior número de eventos respiratórios obstrutivos (CINTRA *et al.*, 2006). Na

DVC isquêmica, os efeitos da hipoxemia noturna sobre as lesões cerebrais ainda não foram estudados.

É possível que a inflamação possa ser um mecanismo unificador entre a SAOS e a DVC. Uma série de estudos mostra que um mecanismo inflamatório está envolvido na patogênese das doenças cardiovasculares na SAOS (JELIC; LE JEMTEL, 2008; RYAN; TAYLOR; McNICHOLAS, 2009; SAHLMAN *et al.*, 2009; QUERCIOLI; MACH; MONTECUCCO, 2010). A inflamação tem surgido como um fator crítico na patogênese da aterosclerose em todas as fases da formação do ateroma. O processo de inflamação vascular envolve proteínas, citocinas antiinflamatórias, adipocinas e algumas interações complexas entre células, proteínas e outros fatores, tais como, IL-6 e TNF- α (RYAN; TAYLOR; McNICHOLAS, 2009). Anteriormente, foi demonstrado que os níveis elevados de marcadores inflamatórios na SAOS diminuem após o tratamento com CPAP (STEIROPOULOS *et al.*, 2009). Isto é particularmente evidente para o TNF- α , ao passo que os estudos sobre IL-6 e proteína C-reativa demonstram resultados conflitantes, possivelmente devido a fatores de confusão com a obesidade (VGONTZAS *et al.*, 2008; CARNEIRO *et al.*, 2009). Yokoe e colaboradores (2003) mostraram que o tratamento com CPAP promove diminuição dos níveis de IL-6 e proteína C-reativa. Entretanto, apesar das evidências atuais, desconhecem-se os mecanismos precisos envolvidos na patogênese da SAOS e da DVC. A alteração de biomarcadores de inflamação e disfunção endotelial em associação com SAOS e DVC podem vir a ser utilizados como elementos de avaliação da eficácia do tratamento.

1.3 Síndrome das Pernas Inquietas

A SPI é um distúrbio sensitivo-motor comum que se caracteriza pela vontade irresistível de movimentar os membros, especialmente as pernas, associada a uma sensação desagradável, descrita como, “formigamento” ou “queimação”. A gravidade dos sintomas tende a aumentar com o repouso e no final do dia ou à noite e é parcialmente aliviada pela movimentação (ALLEN *et al.*, 2003).

Estudos realizados em vários países, envolvendo grande número de indivíduos indicam que a prevalência da SPI varia de 3-7% na população em geral, com uma predominância no sexo feminino (OHAYON; ROTH, 2002; RIJSMAN *et al.*, 2004). A determinação da incidência é prejudicada devido ao fato de que grande parte da população

desconhece essa síndrome e somente uma proporção reduzida de pacientes acometidos procura tratamento médico (BORSTEIN, 1961).

1.3.1 Características Clínicas e Diagnóstico da SPI

As sensações desagradáveis e a necessidade de mover as extremidades causam despertares, redução no período do sono, irritabilidade, cansaço mental e dificuldades secundárias com o(a) companheiro(a) ou acompanhante (MONTPLAISIR *et al.*, 1994). Insônia, má qualidade do sono e redução da qualidade de vida têm sido descritos na SPI (CUELLAR; STRUMPF; RATCLIFFE, 2007).

O diagnóstico da SPI consiste no preenchimento de quatro critérios obrigatórios definidos pelo Grupo Internacional de Estudo em Síndrome das Pernas Inquietas (ALLEN *et al.*, 2003). Posteriormente, nos casos com SPI, uma escala para gravidade dos sintomas pode ser aplicada (MASUKO *et al.*, 2008). Os sintomas clássicos obrigatórios são: desejo de mover o(s) membro(s) afetado(s) geralmente associado ao desconforto ou a sensações desagradáveis; alívio temporário dos sintomas durante atividade como, por exemplo, caminhar ou “esfregar as pernas entre si”; e piora durante o repouso, no final do dia ou à noite (ALLEN *et al.*, 2003; MASUKO *et al.*, 2008).

1.3.2 Fisiopatologia da SPI

A fisiopatologia da SPI ainda não está esclarecida. No entanto, os resultados terapêuticos obtidos com a utilização de agonistas dopaminérgicos, principalmente aqueles que atravessam a barreira hemato encefálica, sugerem um envolvimento de disfunções do sistema dopaminérgico afetando o sistema nervoso central (MONTPLAISIR; LORRAIN; GODBOUT, 1991).

Estudos com TC demonstraram uma disfunção pós e pré sináptica para receptores D2 na região dos gânglios da base, embora os estudos ainda apresentem resultados contraditórios (MICHAUD *et al.*, 2002; CERVENKA *et al.*, 2006).

Uma alteração primária no metabolismo do ferro tem sido aventada na fisiopatologia da SPI. Essa hipótese é reforçada pela melhora dos sintomas da SPI com o tratamento de reposição de ferro (SLOAND *et al*, 2004; EARLEY; HECKLER; ALLEN, 2005), pela diminuição encontrada nos níveis de ferritina no líquido (ALLEN; EARLEY, 2001) e pela diminuição na concentração de ferro na substância negra em pacientes com SPI (ALLEN *et al*, 2001).

Uma hipótese de disfunção primária na medula espinal afetando o trato reticulo-espinal (A11) também tem sido sugerida (ONDO *et al*, 2001), tendo por base o local de manifestação da SPI, o surgimento agudo dela associado à anestesia do tipo peridural, a associação entre a SPI e ataxias espino-cerebelares, particularmente do tipo III (SCHOLS *et al*, 1998), e as similaridades entre os movimentos periódicos das pernas, muito comum na SPI, e os reflexos flexores (BARA-JIMENEZ *et al*, 2000).

Uma outra hipótese com relação à fisiopatologia da SPI é uma falta de inibição nas estruturas cortico-subcorticais, por comprometimento nas vias motoras inibitórias (SCHOBER *et al*, 2004).

1.3.3 Tratamento da SPI

A prática de exercícios físicos aeróbicos é uma boa conduta inicial para reduzir a gravidade dos sintomas da SPI. Assim como, uma dieta balanceada e saudável, com suplementação vitamínica, se necessário. O consumo de produtos que contenham cafeína, tais como, chocolate, café e chá, deve ser evitado. O consumo de bebidas alcoólicas também agrava os sintomas para a maioria dos pacientes (MELLO; ESTEVES, 2008).

Medidas de higiene do sono, tais como, deitar-se e levantar-se no mesmo horário, procurar dormir em um local calmo e confortável, são importantes para reduzir a sonolência diurna e a fadiga. Algumas atividades, tais como, alongar a musculatura dos membros afetados, banho quente ou frio e realizar massagem no membro afetado pode reduzir o desconforto causado por essa síndrome.

A levodopa e os agonistas dos receptores dopaminérgicos estão entre as drogas de primeira escolha para o tratamento da SPI. Essa classe de drogas permite o alívio dos sintomas, auxiliando o paciente a dormir durante a noite.

A levodopa é transformada em dopamina sob a ação da dopa-descarboxilase. Parte dessa transformação pode ocorrer antes do medicamento atingir o sistema nervoso central, levando à necessidade de um aumento da dose e aparecimento de efeitos colaterais, tais como, anorexia, náuseas, vômitos e arritmias cardíacas. Por esse motivo, a levodopa é sempre administrada com um inibidor periférico da dopa-descarboxilase (carbidopa ou benserazida) (POEWE, 1993).

A levodopa é rapidamente absorvida na porção proximal do intestino delgado e sofre interação com alimentos ricos em proteínas quando ingeridos próximo ao horário de administração do medicamento. As proteínas retardam ou diminuem a absorção da levodopa (NUTT *et al.*, 1984). Do mesmo modo, o excesso de ácido estomacal retarda o esvaziamento gástrico e o pico de nível plasmático desta (BARUZZI *et al.*, 1987). Vale ressaltar que a neutralização estomacal pode deixar também incompleta a dissolução e absorção da levodopa (LEON; SPEIGEL, 1972). Os pacientes geralmente são orientados para tomar a levodopa após a refeição para reduzir o risco de náuseas e vômitos, porém, a tolerância a esses efeitos colaterais frequentemente se desenvolve ao longo da terapia e muitos pacientes podem se beneficiar com a tomada da droga antes da refeição (STOCCHI, 2003).

Os agonistas dos receptores dopaminérgicos, tais como, pramipexol, mesilato de bromocriptina e ropinirol, devido à meia-vida prolongada são a categoria de medicamentos mais utilizados. Eles estimulam os receptores da dopamina e apresentam uma meia-vida mais longa do que a levodopa.

Outras classes de drogas, tais como, os benzodiazepínicos, opióides e anticonvulsivantes também podem ser usados na SPI, dependendo da gravidade dos sintomas.

Os benzodiazepínicos reduzem a atividade do sistema nervoso central, permitindo o sono. Em geral, são administrados próximos ao horário de dormir para indivíduos que têm sintomas principalmente à noite. A droga mais utilizada é o clonazepan (MONTPLAISIR *et al.*, 1994).

Os opióides, tais como a codeína, oxicodona, hidrocodona e pentazocina, são drogas analgésicas /narcóticas, frequentemente usadas para pessoas com sintomas graves da SPI. Os efeitos colaterais e reações adversas incluem vertigem, sedação, náuseas, vômitos e enxaqueca. A habilidade para trabalhar e dirigir veículos pode ficar prejudicada em indivíduos que fazem uso dessa classe de drogas (HENING *et al.*, 1986).

Foram testadas várias drogas anticonvulsivantes para o tratamento da SPI. Essas drogas parecem minimizar as sensações desagradáveis e o desejo para mover-se. São efetivas para alguns pacientes com SPI. Gabapentina é o anticonvulsivante que mostrou melhora dos

sintomas da SPI (MONTPLAISIR *et al.*, 1994). Os efeitos colaterais dessa droga incluem vertigem, sonolência, aumento do apetite e redução da agilidade motora. Assim, como os opióides, a propriedade sedativa dos anticonvulsivantes pode prejudicar a habilidade para o trabalho.

1.3.4 Comorbidades Associadas à SPI

A SPI pode apresentar-se como uma condição primária ou em associação com outras doenças, tais como, a neuropatia periférica (NINEB *et al.*, 2007), a deficiência de ferro (ZUCCONI; FERINI-STRAMBI, 2004), a diabetes tipo 2 (LOPES *et al.*, 2005), a esclerose múltipla (DERIU *et al.*, 2009; MANCONI *et al.*, 2008; MOREIRA *et al.*, 2008) e a uremia (BASTOS *et al.*, 2007).

A SPI tem sido associada com hipertensão pulmonar (MINAI *et al.*, 2008), doença arterial coronariana e outras doenças cardiovasculares (WINKELMAN *et al.*, 2008), condições que são comumente encontradas em pacientes com DVC. Anteriormente, a SPI foi descrita em pacientes com DVC em associação com lesão dos gânglios da base (LEE *et al.*, 2009).

Durante a gravidez, até 15% das mulheres desenvolvem SPI, particularmente durante os últimos meses. Ao final da gravidez os sintomas frequentemente desaparecem (MONTPLAISIR *et al.*, 1994).

Aproximadamente 80% dos indivíduos com SPI apresentam movimentos periódicos de pernas, identificados durante a polissonografia e que também são encontrados em pacientes com SAOS. Tem sido demonstrado que os movimentos periódicos de pernas estão relacionados com flutuações da pressão arterial potencialmente agravando o risco de doenças cardiovasculares (PENNESTRI *et al.*, 2007). Considerando que a SPI associa-se a um aumento da pressão arterial em várias condições clínicas, pode-se supor que essa síndrome influencie negativamente a evolução e o prognóstico da DVC isquêmica (ARAÚJO *et al.*, 2010). As características clínicas, comorbidades relacionadas e, especialmente, a influência da SPI na evolução clínica da DVC não foram suficientemente investigadas.

2 PERGUNTAS DE PARTIDA

- Qual a influência dos transtornos do sono sobre o prognóstico e mortalidade em pacientes com DVC isquêmica?
- Qual a relação entre a apnéia do sono e marcadores inflamatórios na DVC isquêmica?

3 HIPÓTESES

- Perímetro cervical elevado é indicador de mortalidade na DVC isquêmica;
- Existe uma associação entre DVC isquêmica e apnéia obstrutiva do sono que pode ser mediada por alterações das citocinas inflamatórias;
- A SPI manifesta-se na DVC isquêmica e piora o prognóstico do paciente.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivos Gerais

- Avaliar os fatores que influenciam a mortalidade na DVC isquêmica;
- Em pacientes com DVC isquêmica, avaliar a influência da SPI e de fatores clínicos na morbidade e prognóstico;
- Avaliar a relação entre as alterações do sono e os marcadores aterogênicos e pró-inflamatórios em pacientes com DVC isquêmica e SAOS.

5 FASE 1

FATORES PREDITIVOS DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM DOENÇA VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICA

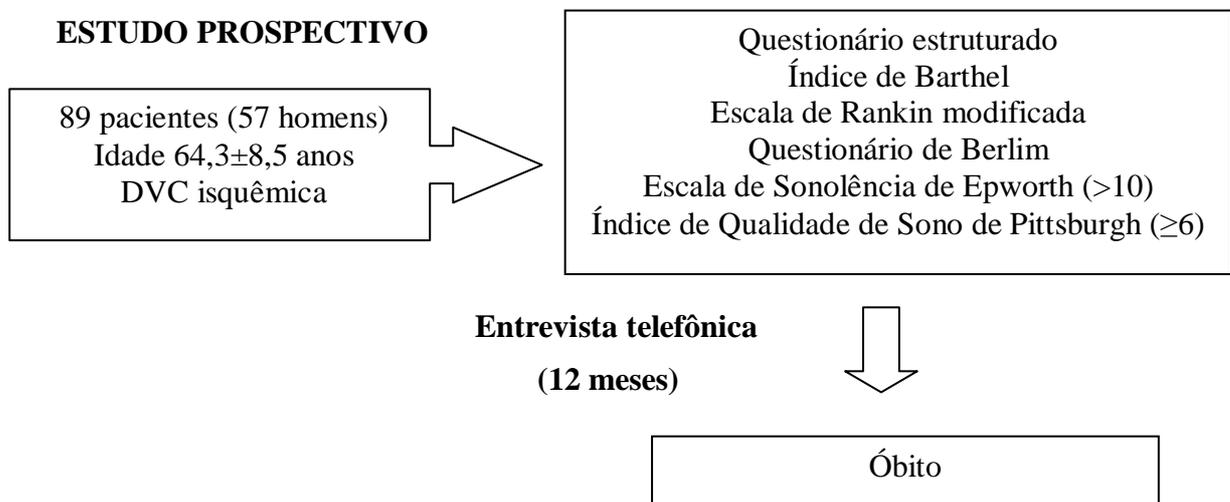
5.1 Objetivos

O objetivo desse estudo foi avaliar a influência de fatores clínicos, demográficos e das alterações do sono na sobrevivência de DVC isquêmica após um ano.

5.2 Casuística e Métodos

5.2.1 Delineamento do Estudo

Este foi um estudo prospectivo de 89 pacientes consecutivos com DVC isquêmica, admitidos para tratamento hospitalar. Todos os casos foram examinados nos primeiros 15 dias após a DVC. O desfecho final foi o óbito por qualquer causa após 12 meses.



5.2.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Hospital Fernandes Távora situado na cidade de Fortaleza, CE.

5.2.3 Descrição da Amostra

A amostra foi constituída de 89 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 45 e 80 anos e diagnóstico de DVC isquêmica, confirmado por TC do crânio. Os pacientes eram usuários da rede SUS e foram selecionados de forma consecutiva entre aqueles internados no Hospital Fernandes Távora durante o período de janeiro a julho de 2008, que satisfaziam os critérios de elegibilidade.

5.2.4 Critérios de Inclusão

Pacientes com diagnóstico clínico e de imagem de DVC isquêmica e idade entre 45 e 80 anos.

5.2.5 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram: perda da habilidade para se comunicar, demência, estupor ou coma, câncer, alterações graves nos sistemas pulmonar, hepático ou renal, estado infeccioso ou não concordância em participar do estudo.

5.2.6 Protocolo

Um questionário padronizado (ANEXO A) foi utilizado para avaliar dados demográficos, comorbidades associadas, tais como, diabetes tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica, história familiar de DVC e hábitos. Uma ênfase especial foi dada ao uso de bebida alcoólica e tabagismo. Etilismo foi considerado presente quando a ingestão diária de drinques ultrapassava quatro unidades em homens e três unidades em mulheres, ou em uma base semanal, mais de 14 drinques eram ingeridos pelos homens e mais de sete pelas mulheres (DAWSON; GRANT; LI, 2005). A definição de tabagismo utilizada nessa pesquisa foi "ter fumado durante um ou mais dias nos últimos 30 dias" que antecederam a aplicação dos questionários, sem levar em consideração o grau de dependência de nicotina (REICHERT *et al.*, 2008). Os dados antropométricos incluíram a razão cintura-quadril, perímetro cervical (cm) e IMC. O IMC foi calculado como a razão entre peso (kg) e a altura ao quadrado (m²). O perímetro cervical foi considerado como um fator de risco para a SAOS se >43 cm em homens e >38 cm em mulheres (MARTINHO *et al.*, 2008; ROURE *et al.*, 2008). Resultados de exames foram obtidos através dos registros dos prontuários médicos. Tomografia computadorizada do crânio foi realizada em todos os casos nos primeiros sete dias após o evento vascular cerebral. Gravidade da DVC foi estimada pelo IB (MAHONEY; BARTHEL, 1965; CINCURA *et al.*, 2009) (ANEXO B) e pela ERm (CINCURA *et al.*, 2009) (ANEXO C). Risco elevado de SAOS foi avaliado pelo questionário de Berlim (NETZER *et al.*, 1999) (ANEXO D). Sonolência diurna foi avaliada pela Escala de Sonolência de Epworth (ESE) e uma pontuação maior do que 10 foi indicativa de sonolência excessiva diurna (JOHNS, 1991) (ANEXO E). Qualidade subjetiva do sono foi avaliada pelo Índice de Qualidade de Sono Pittsburgh (IQSP). Indivíduos com pontuação do IQSP total de seis ou mais foram considerados como tendo má qualidade do sono (BUYSSSE *et al.*, 1989) (ANEXO F). O questionário de Berlim, o IQSP e a ESE foram tomados considerando o estado antes da DVC.

O desfecho final foi o óbito, avaliado através de uma entrevista telefônica estruturada, 12 meses após a avaliação inicial.

5.2.7 Análise Estatística

Os dados foram expressos em valores absolutos, frequência, média e desvio padrão (DP). Inicialmente, as características clínicas dos casos que sobreviveram e não sobreviveram foram comparadas. O teste *t* de Student foi usado para as variáveis contínuas e

o teste de Mann-Whitney U para as variáveis descontínuas. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste exato de Fisher. Uma análise de regressão de Cox que levou em conta o tempo de óbito foi realizada. As análises foram feitas pelo programa *Statistical Package for Social Sciences* V16.0 [SPSS Inc, Chicago (IL), E.U.A.]. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas se $P < 0,05$.

5.2.8 Aspectos Éticos

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio (CEP/HUWC 002.02.07) (ANEXO G). O consentimento escrito foi obtido de todos os indivíduos, após esclarecimento sobre o estudo (ANEXO H).

5.3 Resultados

O grupo de estudos consistiu de 89 pacientes consecutivos (idade média $64,39 \pm 8,51$ anos) predominantemente do sexo masculino ($N=57$). A maioria dos pacientes relatou histórico familiar de doença cerebrovascular (74,2%). Obesidade ($IMC > 30$) foi observada em 10 pacientes (11,2%). Trinta indivíduos (33,7%) tinham diabetes e 70 (78,65%) tinham hipertensão arterial sistêmica. Sonolência excessiva diurna foi encontrada em 31 pacientes (34,8%) e má qualidade do sono em 45 (65,2%). Risco elevado de SAOS estava presente em 52 casos (58,42%). Trinta e um pacientes (34,83%) tinham história de tabagismo e 17 (19,10%) tinham história de consumo excessivo de bebidas alcoólicas (Tabela 1).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com doença vascular cerebral isquêmica (N=89)

Variáveis	Pacientes com DVC (N=89)
Média de idade (anos)	64,39±8,51
Gênero (Masculino/Feminino)	57/32 (64%/36%)
Índice de massa corpórea	25,36±4,05
Perímetro cervical (cm)	40,33±3,72
História de diabetes	30 (33,7%)
História de hipertensão	70 (78,65%)
Tabagismo	31 (34,83%)
História de consumo de álcool	17 (19,10%)
Risco elevado de apnéia (questionário de Berlim)	52 (58,42%)
Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh	7,99±3,70
Escala de Sonolência de Epworth	8,55±5,85
Escala de Rankin modificada	2,92±1,42
Índice de Barthel	65,85±30,10

Perímetro cervical de risco (Homens>43 cm e mulheres>38 cm) foi mais comum nas mulheres (71,87% vs 21,05%, $P<0.005$) do que nos homens. Os indivíduos com perímetro cervical de risco tinham mais diabetes, hipertensão, risco elevado de SAOS e menos tabagismo (Tabela 2).

Tabela 2 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com Doença Vascular Cerebral isquêmica de acordo com a presença de perímetro cervical de risco (Homens>43 cm e mulheres>38 cm)

Variáveis	Perímetro cervical normal N=54	Perímetro cervical de risco N=35	Valor de P
Média de idade (anos)	64,12±8,76	64,79±8,44	^a 0,73
Gênero (Masculino/Feminino)	45/9	12/23	^b 0,000*
Índice de massa corpórea	24,68±3,45	26,60±4,90	^a 0,06
Hemoglobina (g/dL)	13,49±1,34	13,31±1,09	^a 0,58
Glicose (mg/dL)	142,88±68,61	169,90±80,00	^a 0,14
Uréia (mg/dL)	39,03±16,23	44,65±20,61	^a 0,22
Creatinina (mg/dL)	1,00±0,45	1,15±0,72	^a 0,30
História de diabetes	13 (24,07%)	17 (48,57%)	^b 0,03*
História de hipertensão	39 (72,22%)	31 (88,57%)	^b 0,04*
Tabagismo	25 (46,29%)	6 (17,14%)	^b 0,01*
História de consumo de álcool	16 (29,62%)	5 (14,28%)	^b 0,34
Risco de apnéia (questionário de Berlim)	26 (50,0%)	26 (74,28%)	^b 0,01*
Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh	7,66±3,93	8,58±3,33	^c 0,26
Escala de Sonolência de Epworth	8,26±5,65	9,15±6,22	^c 0,52
Escala de Rankin modificada	2,78±1,36	3,15±1,50	^c 0,20
Índice de Barthel	68,75±29,17	57,07±29,68	^c 0,12

^a Teste t de Student; ^b F Teste exato de Fisher; ^c Mann Whitney

*P<0.05%

A Tabela 3 apresenta as características dos pacientes de acordo com a sobrevivência após um ano de acompanhamento. Os pacientes que não sobreviveram eram mais idosos (P=0,006) e tinham maior perímetro cervical (P=0,02). Outras características tais como IMC, presença de hipertensão ou diabetes, qualidade do sono, sonolência excessiva diurna, risco elevado de SAOS, IB e ERm não foram significativamente diferentes entre os sobreviventes e não sobreviventes (Tabela 3).

Tabela 3 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com Doença Vascular Cerebral isquêmica de acordo com sobrevivência/ não sobrevivência, após um ano (N=89)

Variáveis	Sobreviventes N=81	Não- Sobreviventes N=8	Análise univariada F; valor de P
Média de idade (anos)	63,62±8,50	72,25±2,71	8,09; 0,006*
Gênero (Masculino/Feminino)	53/28	4/4	0,74; 0,39
Índice de massa corpórea	25,40±3,98	24,94±5,15	0,07; 0,79
Perímetro cervical (cm)	40,05±3,62	43,28±3,81	5,04; 0,02*
História de diabetes	27 (33,3%)	3 (37,5%)	0,05; 0,81
História de hipertensão	64 (79,0%)	6 (75,0%)	0,05; 0,80
Tabagismo	28 (34,5%)	3 (37,5%)	0,03; 0,85
História de consumo de álcool	15 (18,5%)	2 (25%)	0,18; 0,83
Risco de apnéia (questionário de Berlim)	48 (59,2%)	5 (62,5%)	0,009; 0,92
Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh	8,03±3,71	7,50±3,88	0,11; 0,73
Escala de Sonolência de Epworth	8,40±5,78	10,0±6,74	0,54; 0,46
Escala de Rankin modificada	2,90±1,41	3,14±1,67	0,18; 0,66
Índice de Barthel	65,35±29,20	48,57±37,16	2,00; 0,16

*P<0.05%

A análise de regressão de Cox para sobrevida mostrou que não houve associação com os fatores clínicos estudados e o óbito (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise de regressão de Cox entre as características dos indivíduos com Doença Vascular Cerebral isquêmica e o óbito

Variáveis	OR [IC]	Valor de P
Gênero	0,88 [0,22-3,57]	0,86
Idade	1,02 [0,74-1,42]	0,87
Índice de massa corpórea	1,12 [0,83-1,50]	0,43
Perímetro cervical	1,17 [0,88-1,55]	0,26
História de diabetes	1,61 [0,32-8,12]	0,55
História de hipertensão	0,27 [0,03-1,96]	0,19
Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh	1,04 [0,83-1,31]	0,68
Escala de Sonolência de Epworth	1,01 [0,91-1,12]	0,75
Escala de Rankin modificada	1,05 [0,57-1,93]	0,85
Índice de Barthel	0,99 [0,97-1,02]	0,79

Análise de regressão de Cox

5.4 Discussão

Este estudo mostra que em uma análise simples, os pacientes que foram a óbito apresentavam maior perímetro cervical. Perímetro cervical de risco foi mais frequente no gênero feminino e associou-se com a presença de diabetes, hipertensão arterial e risco elevado de SAOS. De forma interessante, tabagismo relacionou-se de forma inversa com o perímetro cervical de risco. Os dados atuais confirmam a associação entre perímetro cervical aumentado e SAOS (MARTINHO *et al.*, 2008; ROURE *et al.*, 2008). Estudos recentes também mostram que a medida do perímetro cervical associa-se de forma independente com o risco cardiovascular (PREISS *et al.*, 2010). Esta é uma medida clínica facilmente obtida em pacientes com DVC aguda. No presente trabalho, a análise de regressão de Cox não confirmou uma associação entre perímetro cervical e mortalidade. Isso pode ter sido relacionado ao tamanho da amostra estudada (erro tipo II). Sugere-se que os estudos futuros considerem a diferença entre os gêneros.

O risco elevado de SAOS identificado pelo questionário de Berlim não foi maior nos casos que foram a óbito. O aumento do perímetro cervical na análise simples pode ser

explicado pelo fato de que essa medida é mais precisa para identificar os casos com SAOS grave. Tem sido sugerido, que na DVC isquêmica, o tratamento com CPAP no longo prazo associa-se com uma redução do risco da mortalidade mais marcada nos casos com SAOS moderada e grave (MARTINEZ-GARCIA *et al.*, 2009). O perímetro cervical é considerado um marcador de obesidade central e associa-se não somente com a apnéia do sono, mas também com o aumento do risco de doença cardiovascular e com os níveis de insulina (BEN NOUN; SOHAR; LAOR, 2001; DIXON; O'BRIEN, 2002; BEN NOUN; SOHAR; LAOR, 2006). Baseado nos resultados atuais pode-se especular que os pacientes com SAOS e perímetro cervical elevado têm mais alterações endoteliais e maior atividade simpática. Essas são características da síndrome metabólica que predis põem a um desfecho fatal. Tem sido demonstrado que o aumento do perímetro cervical é mais susceptível de contribuir para a síndrome metabólica do que a circunferência da cintura (ONAT *et al.*, 2009). Futuros estudos utilizando terapia com pressão positiva podem levar em consideração esta medida antropométrica em comparação com a gravidade da SAOS. Assim, postula-se que o perímetro cervical pode ser utilizado como uma medida substituta para muitos fatores de gravidade envolvidos na patogênese da DVC tornando-se um instrumento na prática clínica. Esta é uma medida obtida facilmente que pode orientar a necessidade da polissonografia, que é atualmente considerado o método padrão-ouro para diagnóstico de SAOS.

Vários estudos têm mostrado que fatores de risco associados tais como IMC, relação cintura-quadril, ronco e perímetro cervical devem ser tomados como indicativos de SAOS (STRADLING *et al.*, 2004; YEH *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2009). Em consequência, diagramas de fluxo, usando medidas antropométricas e avaliação de sonolência, têm sido sugeridos para melhorar a precisão do diagnóstico de SAOS (STRADLING *et al.*, 2004). Previamente, medidas antropométricas, como o perímetro cervical e o IMC foram identificados como os mais importantes fatores de predição da SAOS (STRADLING, 1995; YEH *et al.*, 2009). No entanto, permanece alguma controvérsia. Embora um estudo anterior tenha demonstrado que o perímetro cervical é menos importante para o diagnóstico da SAOS (PLYWACZEWSKI *et al.*, 2008), outros estudos em diferentes grupos étnicos mostram que o perímetro cervical é uma medida que contribui para o diagnóstico da SAOS (MARTINHO *et al.*, 2008; LEE *et al.*, 2009). Tem sido apontado que o perímetro cervical corrigido para a altura é mais útil como um fator preditivo da SAOS do que a obesidade geral (DAVIES; ALI; STRADLING, 1992) apesar do fato de que polissonografia é insubstituível para o diagnóstico definitivo. Curiosamente, neste pequeno grupo de pacientes com DVC isquêmica o aumento do IMC esteve presente em menos de 20% dos casos.

Estudo anterior mostra a idade como um fator determinante de mortalidade em pacientes com DVC (HARMSSEN; TSIPOGIANNI; WILHELMSSEN, 2010). Nesta amostra, a falta de associação entre o óbito e fatores, tais como, idade, hipertensão e diabetes, pode ser explicada pelo fato de que esta foi uma amostra pequena. A incapacidade de demonstrar uma associação entre risco de SAOS e mortalidade pode ser explicada pelo fato de que o questionário de Berlim identifica todo o espectro da gravidade da SAOS, não separando casos leves dos moderados a graves. Mesmo assim a análise de Cox mostrou que os fatores clínicos que mais se aproximaram como causa do óbito foram hipertensão arterial e perímetro cervical de risco. Isto torna o perímetro cervical como um fator importante a ser considerado. Vale ressaltar que um período relativamente curto de seguimento foi feito.

Até recentemente e em muitas unidades intensivas e práticas clínicas, o diagnóstico de SAOS na presença da DVC não foi questionada. O diagnóstico da SAOS e o estado de dessaturação noturna nestes pacientes permanecem em grande parte não identificados e não tratados. Os dados atuais indicam que a SAOS deve ser investigada e comprovada por métodos polissonográficos nesses pacientes (BASSETTI; MILANOVA; GUGGER, 2006). Sugere-se ainda que um perímetro cervical de risco deve ser indicador de uma maior atenção para esses pacientes.

Em resumo, este estudo mostra que nos pacientes com DVC isquêmica, o perímetro cervical de risco, mais comum nas mulheres, é um fator indicador de risco elevado de apnéia, diabetes e hipertensão arterial.

6 FASE 2

BIOMARCADORES DA INFLAMAÇÃO NA DVC ISQUÊMICA ASSOCIADA A APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO

6.1 Objetivos

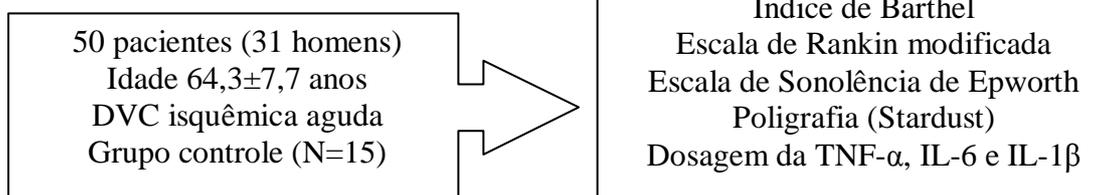
O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre anormalidades respiratória e marcadores aterogênicos e pró-inflamatórios, tais como, IL-6, interleucina-1beta (IL-1 β) e TNF- α em pacientes com DVC isquêmica aguda.

6.2 Casuística e Métodos

6.2.1 Delineamento do Estudo

Esse é um estudo transversal envolvendo 50 pacientes consecutivos com DVC isquêmica, internados para tratamento hospitalar. Para o diagnóstico de SAOS, um dispositivo portátil foi usado durante a noite (Stardust, Respironics ®) na primeira semana após o evento. Uma coleta de sangue foi realizada em todos os casos na manhã seguinte da poligrafia. Indivíduos assintomáticos com baixo risco de SAOS (N=15), conforme avaliação pelo questionário de Berlim, foram utilizados como grupo controle.

ESTUDO TRANSVERSAL



6.2.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Hospital Fernandes Távora situado na cidade de Fortaleza, CE.

6.2.3 Descrição da Amostra

A amostra foi constituída de 50 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 50 e 75 anos, com DVC isquêmica aguda, confirmada por TC do crânio. Os pacientes eram usuários da rede SUS e foram selecionados de forma consecutiva entre aqueles internados no Hospital Fernandes Távora durante o período de maio a novembro de 2009, que satisfaziam os critérios de elegibilidade. O grupo controle foi constituído de 15 pacientes assintomáticos, recrutados da comunidade de forma consecutiva e que não apresentavam queixas de sono.

6.2.4 Critérios de Inclusão

Pacientes com diagnóstico clínico e de imagem de DVC isquêmica, na fase aguda e idade entre 50 e 75 anos. Os pacientes do grupo controle foram pareados em relação à idade e ao gênero.

6.2.5 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram: perda da habilidade de se comunicar, demência, doenças infecciosas, estupor ou coma, câncer, alterações graves nos sistemas pulmonar, hepático ou renal, estado infeccioso grave, pontuação igual a 5 na ERm ou falta de concordância em participar do estudo.

6.2.6 Protocolo

Um questionário estruturado foi utilizado para avaliar a história familiar de DVC, hábitos e comorbidades, tais como, diabetes tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica. Os dados antropométricos coletados incluíram perímetro cervical (cm) e IMC. Os resultados dos exames clínicos foram obtidos através do registro dos prontuários médicos. O perímetro cervical foi considerado como um fator de risco para a SAOS se >43 cm em homens e >38 cm em mulheres (MARTINHO *et al.*, 2008; ROURE *et al.*, 2008). Tomografia computadorizada foi realizada no máximo sete dias após o evento vascular em todos os casos. A capacidade funcional foi estimada pela ERm e pelo IB (MAHONEY; BARTHEL, 1965). Sonolência diurna foi avaliada pela ESE e uma pontuação maior do que 10 foi considerada indicativa de sonolência excessiva diurna (JOHNS, 1991). Medidas de sonolência foram tomadas considerando estado do paciente antes do episódio vascular cerebral. Risco elevado de SAOS foi avaliado pelo questionário de Berlim (NETZER *et al.*, 1999), em 15 controles. Nesse estudo nenhum paciente estava em uso de suplementação de oxigênio.

6.2.6.1 Gravação Poligráfica

Todos os pacientes foram submetidos a um estudo poligráfico noturno, não assistido, no ambiente hospitalar, usando um sistema autônomo (Stardust II, Respironics, Inc., Murrysville, Pennsylvania). Os parâmetros registrados incluíram posição do corpo, fluxo de ar nasal, esforço torácico e oximetria de pulso. Apnéia foi definida como a interrupção do fluxo de ar com duração superior a 10 segundos. Hipopnéia foi definida como uma diminuição de 50% na soma dos movimentos torácicos com duração mínima de 10 segundos, seguido por uma diminuição da saturação de oxigênio de pelo menos 4%. Índice de dessaturação (eventos/h) foi definido como uma queda de saturação basal de oxigênio (SpO₂) de no mínimo 4% em relação ao valor basal do sinal. A leitura manual do traçado foi realizada por um técnico treinado em todos os casos. Uma segunda leitura foi realizada por um especialista do sono certificado, cego quanto ao diagnóstico. Os casos foram classificados como tendo SAOS leve/moderada (IAH <30) ou como SAOS grave (IAH ≥ 30).

6.2.6.2 Determinação de Interleucinas

Amostras de sangue foram centrifugadas a $1400 \times g$ por 15 min a 4°C . O soro foi coletado e armazenado a -70°C até a determinação das citocinas. Os níveis das citocinas TNF- α , IL-6 e IL-1 β no soro foram determinados através de ELISA (kit Ready-Set-Go, eBioscience , San Diego, CA), de acordo com as instruções do fabricante. As medições de densidade óptica por espectrofotometria foram realizadas utilizando um leitor automático de microplacas (UVM-340 , ASYS Hitech GmbH, Eugendorf, Áustria) e a quantidade de TNF- α , IL-6 ou IL-1 β em cada amostra foi determinada a partir de curvas padrão linear de proteínas humanas recombinantes.

6.2.7 Análise Estatística

Os dados são expressos como valores absolutos, frequência (%) e valores de média e desvio padrão (DP). Os pacientes foram agrupados de acordo com a presença de SAOS leve / moderada ($5 < \text{IAH} < 30$) ou SAOS grave ($\text{IAH} \geq 30$). Os casos foram também comparados conforme a presença ou ausência de fatores de risco, como $\text{IMC} \geq 30$, perímetro cervical $> 43\text{cm}$ para homens e $> 38\text{cm}$ para mulheres, hipertensão arterial, sonolência excessiva diurna e diabetes. O teste de Levene para examinar a igualdade de variâncias e o teste Kolmogorov-Smirnov para avaliação da normalidade da amostra foram utilizados. O teste t de Student foi utilizado para comparar as variáveis contínuas e o teste de Mann-Whitney para as variáveis descontínuas. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste exato de Fisher. Uma análise de regressão linear (ANOVA e Coeficiente de Correlação Múltipla) foi realizada entre os valores das citocinas e outras variáveis respiratórias durante o sono. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas se $P < 0,05$. As análises foram realizadas pelo programa *Statistical Package for Social Sciences* V16.0 [SPSS Inc, Chicago (IL), E.U.A.].

6.2.8 Aspectos Éticos

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local e consentimento informado foi obtido de todos os indivíduos (CEP/HUWC 002.02.07) (ANEXO I).

6.3 Resultados

Cinquenta pacientes com DVC isquêmica aguda (31 homens, idade média de $64,3 \pm 7,7$ anos) foram estudados. Todos os casos apresentaram $IAH > 5$ e nenhum deles tinha diagnóstico prévio de SAOS. Trinta e cinco indivíduos (70%) apresentaram SAOS grave ($IAH \geq 30$). A Tabela 1 mostra as características clínicas de acordo com a gravidade da SAOS. A hipertensão arterial sistêmica, presente em 82% dos casos ($N=41$), foi mais frequente em pacientes com SAOS grave (85,7%) em comparação com os controles (40,0%) ($P=0,002$). Diabetes esteve presente em 22% dos casos ($N=11$) e sonolência excessiva diurna em 24% ($N=12$). Apenas seis pacientes (15,4%) apresentaram $IMC \geq 30$. O IB tendeu a ser mais grave ($P=0,06$) nos casos com SAOS grave, em comparação com aqueles com SAOS leve/moderada ($IAH < 30$). Pacientes com SAOS leve/moderada e com SAOS grave apresentaram níveis de IL-6 mais elevados que os controles ($P=0,01$ e $P < 0,005$, respectivamente) (Tabela 1). O IMC e o perímetro cervical não se correlacionaram com o IAH, com o índice de dessaturação ou com as medidas da SpO_2 .

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e medidas de marcadores pró-inflamatórios de 50 pacientes com DVC isquêmica aguda de acordo com o índice de apnéia - hipopnéia (IAH) ≥ 30 (Grupo1), IAH <30 (Grupo 2) e controles (Grupo 3)

Variáveis	Grupo 1 Controles N=15	Grupo 2 IAH <30 N=15	Grupo 3 IAH ≥ 30 N=35	1 vs 2 Valor de P	1 vs 3 Valor de P	2 vs 3 Valor de P
Gênero M/F	6/9	11/4	20/15	0,13	^c 0,35	^c 0,35
Idade (anos)	62,50 \pm 8,49	62,62 \pm 9,09	65,03 \pm 7,2	0,97	^a 0,30	^a 0,34
Hemisfério (D/E)	-	10/5	18/17		-	^c 0,41
IMC	25,81 \pm 4,04	24,50 \pm 3,80	25,91 \pm 4,1	0,45	^a 0,95	^a 0,33
Perímetro cervical (cm)	39,53 \pm 4,81	40,83 \pm 2,20	40,76 \pm 3,59	0,36	^a 0,33	^a 0,95
Hemoglobina (g/dL)	-	13,5 \pm 1,6	13,7 \pm 1,6		-	^a 0,67
Glicose (mg/dL)	-	121,4 \pm 35,2	144,5 \pm 51,0		-	^a 0,15
Creatinina (mg/dL)	-	0,97 \pm 0,39	0,93 \pm 0,45		-	^a 0,82
Hipertensão	6 (40%)	11(73,3%)	30 (85,7%)	0,13	^c 0,002*	^c 0,41
Diabetes	1 (6,7%)	2 (13,3%)	9 (25,7%)	0,59	^c 0,24	^c 0,47
História familiar de DVC		9 (60,0%)	24 (68,5%)		-	^c 0,51
ESE	-	8,0 \pm 5,8	7,1 \pm 5,0		-	^b 0,70
ERm	-	2,7 \pm 1,1	3,0 \pm 1,3		-	^b 0,31
Índice de Barthel	-	76,4 \pm 22,6	59,5 \pm 30,0		-	^b 0,06
Interleucina-6 (pg/mL)	0,77 \pm 2,53	4,4 \pm 4,5	9,4 \pm 13,2	0,01*	^b 0,000**	^b 0,34
TNF- α (pg/mL)	0,32 \pm 0,77	0,84 \pm 1,8	2,09 \pm 7,3	0,71	^b 0,87	^b 0,63
Interleucina-1 β (pg/mL)	ND	ND	1,22 \pm 4,6	-	-	-

Abreviações: M/F= Masculino/Feminino; D/E= Direito/Esquerdo; IMC= Índice de Massa Corpórea; DVC= Doença Vascular Cerebral; ESE= Escala de Sonolência de Epworth; ERm= Escala de Rankin modificada; TNF- α = Fator de Necrose Tumoral-alfa; ND= não detectável

*P $<$ 0,05 e **P $<$ 0,001

^aTeste t de Student; ^bTeste de Mann Whitney; ^cTeste Exato de Fisher

Medidas de IL-6, IL-1 β e TNF- α , não foram diferentes entre os casos agrupados por fatores de risco conhecidos, tais como IMC ≥ 30 , perímetro cervical >43 cm em homens e >38 cm em mulheres, hipertensão, diabetes e sonolência excessiva diurna (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados de biomarcadores inflamatórios considerando a presença de fatores de riscos em pacientes com Doença Vascular Cerebral isquêmica

Características	IL-6 (pg/ml)	Valor de P	IL 1- β (pg/ml)	Valor de P	TNF- α (pg/ml)	Valor de P
IMC \geq 30	16,92 \pm 20,72	0,13	ND	-	2,10 \pm 2,83	0,34
IMC<30	7,49 \pm 10,46		1,25 \pm 4,83		2,25 \pm 7,72	
PC de risco	9,38 \pm 15,48	0,49	1,47 \pm 5,07	0,55	0,58 \pm 1,54	0,12
PC normal	8,26 \pm 10,52		0,77 \pm 3,80		2,89 \pm 8,56	
Hipertensão Sim	8,74 \pm 12,65	0,99	1,06 \pm 4,32	-	1,93 \pm 6,94	0,62
Hipertensão Não	4,53 \pm 3,42		ND		0,96 \pm 1,97	
Diabetes Sim	4,32 \pm 6,44	0,20	ND	-	1,01 \pm 2,30	1,00
Diabetes Não	9,15 \pm 2,73		1,15 \pm 4,49		2,00 \pm 7,17	
ESE>10	8,90 \pm 7,82	0,17	ND	-	0,33 \pm 0,56	0,97
ESE \leq 10	7,94 \pm 12,95		1,22 \pm 4,62		2,32 \pm 7,43	

Abreviações: IMC= Índice de Massa Corpórea; PC=Perímetro Cervical; ESE= Escala de Sonolência de Epworth; ND= não detectável. Teste exato de Fisher

Entre os casos com DVC aguda e SAOS grave, a análise de regressão mostrou que os valores de IL-6 apresentaram correlação inversa com os níveis de SpO₂ min ($r^2=-0,30$, $P=0,001$) e estes resultados se mantiveram após ajuste para idade, IMC, gravidade da DVC (IB), hipertensão arterial e diabetes ($P=0,01$) (Figura 1).

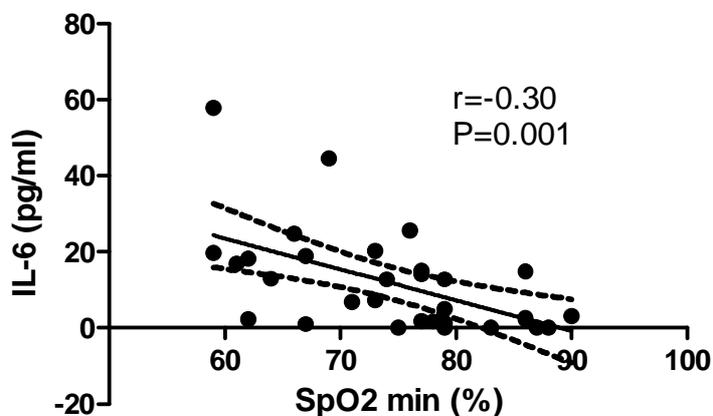


Figura 1. Os valores de IL-6 apresentaram uma correlação inversa com os níveis de saturação mínima de oxigênio em pacientes com DVC e com SAOS grave (Índice de apnéia hipopnéia \geq 30)

Os valores de IL-6 apresentaram correlação direta com o índice de dessaturação ($r^2=0,15$, $P=0,02$) e estes resultados tenderam a persistir após controle para as mesmas variáveis ($P=0,06$) (Figura 2). Os valores de IL-6 não se correlacionaram com o IAH. Nenhum dos casos estudados havia sido anteriormente investigado ou diagnosticado com SAOS.

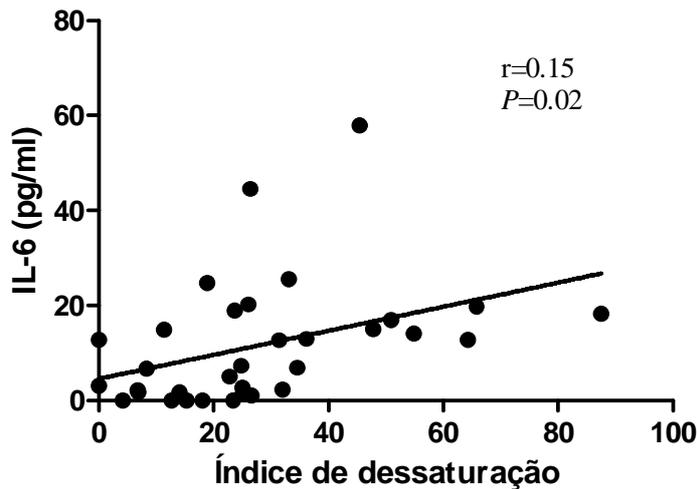


Figura 2. Os valores de IL-6 apresentaram uma correlação direta com os índices de dessaturação em pacientes com DVC e com SAOS grave (Índice de apnéia hipopnéia ≥ 30)

6.4 Discussão

Os dados do presente estudo demonstraram que os pacientes com DVC isquêmica aguda e SAOS grave apresentaram um aumento proporcional nos níveis de IL-6. Isto sugere um papel para este marcador inflamatório no mecanismo da disfunção endotelial e aterogênese na associação entre SAOS e doença cerebrovascular. Este é o primeiro trabalho a relatar esses achados. Os níveis séricos de IL-6 correlacionaram-se de forma independente com o índice de dessaturação e com baixos valores de SpO₂. Uma correlação entre os biomarcadores inflamatórios e o IAH não foi encontrada. De acordo com os resultados desse estudo, a avaliação da IL-6 após o monitoramento respiratório pode vir a ser de interesse como uma medida adicional para avaliação desses pacientes.

Nesse estudo, a maioria dos pacientes apresentava peso normal. De forma interessante, o IMC não indicava risco de SAOS. Só recentemente, tem sido notado que na

DVC, a SAOS apresenta um perfil diferente dos casos com SAOS tradicional: na SAOS tradicional, observa-se uma relação entre SAOS e obesidade. Os dados atuais confirmam um estudo anterior mostrando que a obesidade não é um marcador da SAOS na doença cerebrovascular aguda (ARZT *et al.*, 2010). Em nenhum dos casos ora estudados, a SAOS havia sido investigada, no entanto, a maioria deles apresentava SAOS grave com dessaturação acentuada. Até o momento, permanece por ser estudado o papel da dessaturação sobre a lesão cerebral e a área de penumbra.

Como múltiplas etiologias podem causar a DVC, determinar a patogênese da DVC em associação com a SAOS é uma questão complexa. Os dados atuais confirmam uma participação de mecanismos inflamatórios na DVC associada a SAOS. Portanto, deve ser ponderado que, além da ressonância magnética, marcadores inflamatórios e estudos sobre a função noradrenérgica podem ser considerados na avaliação da terapia com CPAP. Vale ressaltar que esses resultados não excluem a presença de outros mecanismos, tais como, comprometimento da reatividade vascular, aumento da viscosidade do sangue e aumento da atividade simpática (URBANO *et al.*, 2008).

Se a SAOS é agravada pela DVC ainda é uma questão controversa. Um estudo anterior mostrou que o transtorno respiratório do sono melhora nas primeiras 6-9 semanas após a DVC, porém permanece prevalente (HARBISON *et al.*, 2002). Uma avaliação prospectiva de pacientes com DVC tem mostrado claramente o aumento do risco de mortalidade com o aumento da gravidade da SAOS (REDLINE *et al.*, 2010). Isto foi particularmente encontrado quando o IAH foi de 20 ou mais (MARTINEZ-GARCIA *et al.*, 2009). Tem sido sugerido que o tratamento com CPAP, no longo prazo, em pacientes com DVC e SAOS moderada a grave, reduz a mortalidade (MARTINEZ-GARCIA *et al.*, 2009). Outros estudos sobre os efeitos do tratamento com CPAP podem vir a esclarecer essas questões.

Algumas limitações deste estudo devem ser reconhecidas. Este é um estudo transversal de 50 pacientes e conclusões sobre causalidade são limitadas. A presença de SAOS em todos os pacientes e a alta frequência de SAOS moderada/grave na população pode ser explicada pelo fato de que estes doentes foram encaminhados para uma unidade hospitalar terciária. Pode ser argumentado que o sistema Stardust para diagnóstico da SAOS, no lugar de polissonografia, já foi usado anteriormente em outras séries com DVC e SAOS (YAGGI *et al.*, 2005). Vale ressaltar que esse sistema é conveniente para o uso em enfermaria.

Em resumo, SAOS grave é comum em pacientes com DVC aguda. O aumento dos níveis séricos de IL-6, relacionados aos níveis de SpO₂ e índice de dessaturação sugere a participação da inflamação na patogênese da SAOS na DVC.

7 FASE 3

RESULTADOS CLÍNICOS APÓS DOENÇA VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICA AGUDA: A INFLUÊNCIA DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

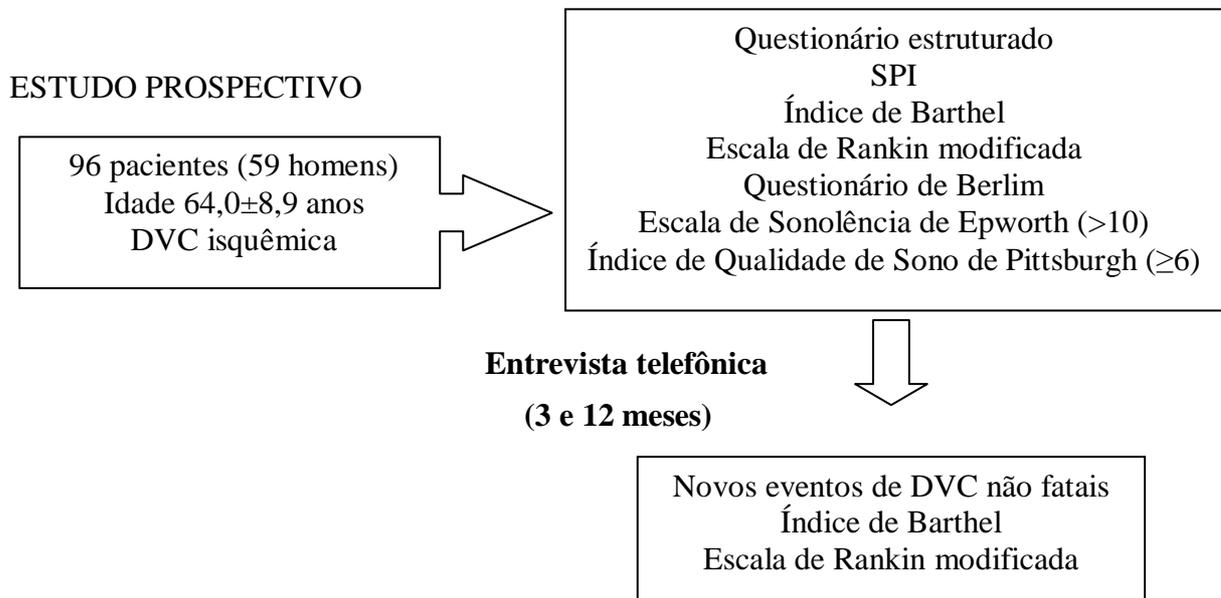
7.1 Objetivos

O objetivo deste estudo foi avaliar a presença de SPI na DVC isquêmica, sua associação com transtornos do sono, comorbidades e resultados clínicos no longo prazo.

7.2 Casuística e Métodos

7.2.1 Delineamento do Estudo

Estudo prospectivo de 96 pacientes consecutivos com DVC aguda, admitidos para tratamento hospitalar. Todos os casos foram examinados nos primeiros 15 dias após a DVC. A evolução clínica foi avaliada através de uma entrevista telefônica estruturada após três e 12 meses da avaliação inicial.



7.2.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Hospital Fernandes Távora situado na cidade de Fortaleza, CE.

5.2.3 Descrição da Amostra

A amostra foi constituída de 96 pacientes de ambos os gêneros, com idade entre 45 e 80 anos e diagnóstico de DVC isquêmica, confirmado por TC do crânio, na fase aguda. Os pacientes eram usuários da rede SUS e foram selecionados de forma consecutiva entre aqueles internados no Hospital Fernandes Távora, durante o período de janeiro a julho de 2008, que satisfaziam os critérios de elegibilidade.

7.2.4 Critérios de Inclusão

Pacientes com diagnóstico clínico e de imagem de DVC isquêmica na fase aguda e idade entre 45 e 80 anos.

7.2.5 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram: perda da habilidade para se comunicar, demência, estupor ou coma, câncer, alterações graves nos sistemas pulmonar, hepático ou renal, estado infeccioso ou não concordância em participar do estudo.

7.2.6 Protocolo

Um questionário padronizado foi utilizado para avaliar os hábitos, as comorbidades associadas, tais como, diabetes tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica e história familiar de DVC. Os dados antropométricos incluíram a razão cintura-quadril, perímetro cervical (cm) e IMC. O IMC foi calculado como a razão entre peso (kg) e a altura ao quadrado (m²). Resultados de exames auxiliares foram obtidos através dos registros dos prontuários médicos. Tomografia computadorizada do crânio foi realizada nos primeiros sete dias após o evento vascular cerebral. Os pacientes foram interrogados quanto à ocorrência de sintomas de SPI antes do evento cerebrovascular. A SPI foi identificada utilizando os critérios mínimos definidos pelo Grupo de Estudos Internacional de SPI: 1) desejo de movimentar os membros, geralmente associado a parestesia ou disestesia, sensações que ocorrem espontaneamente, durante o despertar, na "profundidade das extremidades" e não superficialmente na pele; 2) inquietude motora: os pacientes durante a vigília se mexem para aliviar os sintomas de parestesia ou disestesia ou de desconforto nas pernas; 3) sintomas pioram ou estão presentes só no repouso; 4) sintomas pioram no fim do dia ou à noite (ALLEN *et al.*, 2003; MASUKO *et al.*, 2008). Os pacientes também foram interrogados sobre história familiar, dimídio corporal preferencialmente afetado e idade aproximada de início dos sintomas da SPI. Capacidade funcional do indivíduo com DVC foi estimada pelo Índice de Barthel (IB) (MAHONEY; BARTHEL, 1965; CINCURA *et al.*, 2009) e pela Escala de Rankin modificada (ERm) (CINCURA *et al.*, 2009). Bom resultado funcional corresponde a escores entre 0 e 2 na ERm. Risco elevado de SAOS foi avaliado pelo questionário de Berlim (NETZER *et al.*, 1999). Sonolência diurna foi avaliada pela Escala de Sonolência de Epworth (ESE) e uma pontuação maior do que 10 foi considerada indicativa de sonolência excessiva diurna (JOHNS, 1991). Qualidade subjetiva do sono foi avaliada pelo Índice de Qualidade de Sono Pittsburgh (IQSP). Indivíduos com pontuação do IQSP total de seis ou mais foram considerados como tendo má qualidade do sono (BUYSSSE *et al.*, 1989). As medidas de sonolência, qualidade do sono e SPI foram tomadas considerando o estado antes da DVC.

A evolução clínica foi avaliada através de uma entrevista telefônica estruturada, três e 12 meses após a avaliação inicial. Os pacientes foram interrogados quanto a novos eventos de DVC não fatais e foi aplicado na mesma ocasião o IB (MAHONEY; BARTHEL, 1965; CINCURA *et al.*, 2009) e a ERm (CINCURA *et al.*, 2009).

7.2.7 Análise Estatística

As análises foram realizadas pelo programa *Statistical Package for Social Sciences* V16.0 [SPSS Inc, Chicago (IL), E.U.A.]. Os dados são expressos em valores absolutos, valores de frequência, média e desvio padrão (DP). Os pacientes foram agrupados de acordo com a presença de SPI. O teste de Levene para examinar a igualdade de variâncias e o teste Kolmogorov-Smirnov para avaliação da normalidade da amostra foram utilizados. Para as variáveis contínuas, foi utilizado o teste *t* de Student. Para as variáveis que não cumpriram a exigência de homogeneidade de variâncias, o teste não paramétrico de Mann-Whitney U foi usado. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste exato de Fisher. Associação entre comorbidades e presença de SPI foi examinada pela análise de regressão logística. Os resultados clínicos, após três e 12 meses de seguimento foram comparados entre os diferentes grupos, com e sem SPI, utilizando uma análise de covariância (ANCOVA), com ajustes para o IMC e diabetes. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas se $P < 0,05$.

7.2.8 Aspectos Éticos

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio (CEP/HUWC 002.02.07). O consentimento escrito foi obtido de todos os indivíduos, após esclarecimento sobre o estudo.

7.3 Resultados

Noventa e seis pacientes (59 homens, idade média $64,0 \pm 8,9$ anos) com DVC isquêmica aguda foram estudados. Doze pacientes (12,5%) preencheram os critérios de diagnóstico para SPI. Nenhum dos casos teve um diagnóstico clínico prévio de SPI ou estava em uso de medicamento específico. Em apenas um caso, história familiar de SPI foi encontrada. Em todos os pacientes, os sintomas de SPI iniciaram-se após a idade de 40 anos (idade média $64 \pm 6,7$). Após o questionamento sobre a lateralização dos sintomas da SPI, metade dos indivíduos informou uma piora dos sintomas em um dimídio corporal, que não se relacionou com a lesão cerebral subjacente (Teste Exato de Fisher, $P=0,72$). A maioria dos

casos de DVC apresentou envolvimento do hemisfério direito, seguido pelo esquerdo ou ambos. Nos pacientes com SPI, sinais de infarto estavam presentes no córtex somatosensorial, cápsula interna, gânglios da base / *corona radiata* e tálamo. A Tabela 1 apresenta as características clínicas dos pacientes segundo a presença ou ausência de SPI. Gênero, idade, IMC, relação cintura-quadril e os valores de hemoglobina, glicose, uréia e creatinina foram semelhantes nos dois grupos. Os pacientes com SPI apresentaram maior perímetro cervical ($P=0,04$) e pior qualidade de sono ($P=0,007$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes de acordo com a presença ou ausência da Síndrome de Pernas Inquietas (N=96).

Variáveis	Sem SPI N=84	Com SPI N=12	Valor de P
Gênero M/F	53/31	6/6	^a 0,52
Idade (anos)	63,90±8,92	64,92±9,20	^b 0,71
IMC	25,26±3,94	27,51±6,20	^b 0,16
Relação cintura-quadril (cm)	1,02±0,20	1,02±0,07	^b 0,97
Perímetro cervical (cm)	39,50±3,95	42,12±5,59	^b 0,04*
Hemoglobina (g/dL)	13,23±1,15	13,40±1,12	^b 0,67
Glicose (mg/dL)	145,04±69,98	169,06±86,46	^b 0,33
Uréia (mg/dL)	42,40±18,17	38,50±15,42	^b 0,54
Creatinina (mg/dL)	1,09±0,59	0,95±0,30	^b 0,60
ESE	8,95±5,36	9,42±8,39	^c 0,91
IQSP	7,70±3,75	11,08±3,28	^c 0,007*

Abreviações: SPI=Síndrome de Pernas Inquietas; M/F= Masculino/Feminino; IMC= Índice de Massa Corpórea; ESE= Escala de Sonolência de Epworth; IQSP= Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh.

^a Teste Exato de Fisher; ^b Teste T de Student; ^c Teste de Mann-Whitney

Sonolência excessiva diurna (ESE>10) estava presente em 44,8% (N=43) e má qualidade do sono (IQSP>5) em 62,5% (N=60) de todos os casos de DVC. Risco elevado de SAOS, como definido pelo questionário de Berlim, foi identificado em 56,2% (N=54) dos indivíduos. Hipertensão arterial sistêmica foi encontrada em 77,0% (N=74) dos pacientes e diabetes foi observada em 32,2% (N=31). A análise de regressão logística mostrou uma associação entre diabetes e SPI [OR=5,30 IC=1,45-19,31; $P=0,01$] e essa associação

permaneceu significativa após o ajuste para o risco de SAOS [OR=10,0 IC=1,93-51,7; P=0,006] (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise comparativa de dados clínicos com a presença da Síndrome de Pernas Inquietas em pacientes com Doença Vascular Cerebral isquêmica (N=96)

	Sem SPI N=84	Com SPI N=12	OR [IC]
Hemisfério Cerebral (D/E/A)	47/32/5	9/2/1	0,68 [0,21-2,14]
Eventos Cerebrovasculares (N°)	1,39±0,70	1,20±0,42	0,57 [0,15-2,22]
História de hipertensão	65	9	1,12 [0,27-4,56]
História de diabetes	23	8	5,30 [1,45-19,31]*
História familiar de DVC	57	10	0,43 [0,08-2,10]
Risco de SAOS	44	10	0,27 [0,05-1,35]

Abreviações: SPI=Síndrome de Pernas Inquietas; D/E/A= Direito/Esquerdo/Ambos; DVC= Doença Vascular Cerebral; SAOS= Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono. Regressão Logística*P<0,05.

Na avaliação inicial, os casos com SPI apresentaram sintomas mais graves de DVC de acordo com avaliação pelo IB (Mann-Whitney, P=0,04). Três meses após o episódio inicial, os pacientes com SPI apresentaram menor grau de recuperação do que os casos sem SPI, conforme avaliado pelo IB (ANCOVA, P=0,004). Esses resultados permaneceram significativos após o ajuste para o IMC e a presença de diabetes (P=0,02). Uma comparação entre três e 12 meses mostrou novamente que os casos com SPI apresentavam menor grau de recuperação que os casos sem SPI (P=0,001). Isso permaneceu após o ajuste para o IMC e a presença de diabetes (P=0,04). O grupo com SPI quando comparado ao grupo sem SPI também apresentou menor grau de recuperação aos três (P=0,03) e aos 12 meses (P<0,005) conforme avaliação pela ERm. Novamente, estes resultados permaneceram significativos após o ajuste para o IMC e a presença de diabetes (P<0,05). Bom resultado funcional (ERm = 0-2) aos três e 12 meses não foi significativamente diferente entre os grupos com e sem SPI, bem como, o número de novos eventos não fatais de DVC (Tabela 3). Os resultados do desempenho funcional não diferiram entre pacientes com e sem diabetes aos três meses (IB P=0,87 e ERm P=0,98) e aos 12 meses de seguimento (IB P=0,46 e ERm P=0,41).

Tabela 3 - Avaliação transversal e longitudinal (três e 12 meses) da evolução clínica de 62 pacientes com DVC com e sem SPI

	Sem SPI N=51	Com SPI N=11	Valor de P
Linha de base (≤15 dias da DVC)			
Índice de Barthel	64,93±30,16	42,22±28,40	^a 0,04*
ERm	2,86±1,40	3,58±1,44	^a 0,07
Curto prazo (3 meses após o evento)			
Índice de Barthel	83,09±23,16	72,27±32,50	^b 0,004*
ERm	1,98±1,56	2,36±1,91	^b 0,03*
Bom Resultado (ERm 0-2)	37/14	6/5	^d 0,22
Longo prazo (12 meses após o evento)			
Índice de Barthel	91,21±20,02	84,50±25,26	^c 0,001*
ERm	1,44±1,39	1,90±1,66	^c 0,000*
Bom Resultado (ERm 0-2)	40/11	8/3	^d 0,68
Nº. de novos, DVC não fatal	6/45	1/10	^d 0,49

Abreviações: SPI= Síndrome de Pernas Inquietas; DVC= Doença Vascular Cerebral; ERm= Escala de Rankin modificada

^a Teste Mann-Whitney entre casos com e sem SPI na linha de base

^b ANCOVA entre linha de base e 3 meses

^c ANCOVA entre 3 e 12 meses

^d Teste exato de Fisher (SPI vs sem SPI)

7.4 Discussão

No presente estudo, observou-se um menor grau de recuperação funcional em pacientes com DVC isquêmica e SPI, aos três e 12 meses após a avaliação inicial. Nenhum estudo anterior avaliou o impacto da SPI na recuperação da DVC isquêmica. Hiperatividade simpática tem sido associada com SPI e movimentos periódicos de pernas, que se manifesta por aumento da pulsação e da pressão arterial (FERRI *et al.*, 2007; SFORZA *et al.*, 2007; WALTERS; RYE, 2009). Tal aumento da atividade simpática pode predispor à doença cardíaca e DVC (PENNESTRI *et al.*, 2007). É possível que a hiperatividade simpática

associada com SPI / movimentos periódicos das pernas também possa piorar a doença vascular oclusiva, que por sua vez poderá afetar a recuperação da DVC. Neste estudo, uma associação direta entre a hipertensão e a SPI não foi demonstrada e isso pode estar relacionado ao tamanho da amostra.

Os resultados atuais têm implicações no prognóstico de pacientes com DVC e destacam a importância da identificação e tratamento da SPI. Estudos que avaliem o impacto do tratamento da SPI sobre o prognóstico da DVC permanecem por serem realizados. Vários estudos têm demonstrado que os agonistas dopaminérgicos, comumente utilizados para o tratamento da SPI, podem melhorar a qualidade e duração do sono e também diminuir a sonolência diurna (FERINI-STRAMBI *et al.*, 2008; TRENKWALDER *et al.*, 2008; HANSEN *et al.*, 2009). Neste estudo, observou-se que diabetes associou-se com SPI em pacientes com DVC isquêmica, confirmando relatos anteriores (LOPES *et al.*, 2005; CUELLAR; RATCLIFFE, 2008). Tem sido reconhecido que diabetes piora a doença vascular oclusiva. Curiosamente, a presença de diabetes não se associou a pior evolução clínica, como avaliada pelo IB e ERm. No entanto, a evolução funcional manteve-se significativamente pior em pacientes com SPI, em comparação com aqueles sem SPI, tanto aos três como aos 12 meses, assim permanecendo após controle para a presença de diabetes e para o IMC. Tais achados apóiam a influência negativa da SPI na recuperação clínica dos pacientes com DVC.

Todos os pacientes desse estudo relataram o início dos sintomas da SPI, após 40 anos de idade. Os dados atuais não refletem, necessariamente, a verdadeira prevalência da SPI na DVC aguda devido à exclusão dos casos mais graves de DVC, embora estejam em concordância com uma prevalência de 12,4% relatada anteriormente (LEE *et al.*, 2009). Diferentemente do presente estudo, os investigadores descreveram sintomas da SPI iniciados após a DVC, em associação com lesões dos gânglios de base / infarto da *corona radiata* (LEE *et al.*, 2009).

Nesse estudo, a TC realizada na fase aguda apresentou vários tipos de alterações e nenhuma associação entre a topografia das lesões cerebrais e SPI pode ser demonstrada. Estudos anteriores indicaram uma associação entre a SPI e neuropatia periférica, e entre SPI, diabetes e disfunção metabólica (LOPES *et al.*, 2005; GEMIGNANI *et al.*, 2007; NINEB *et al.*, 2007). A SPI foi recentemente relatada ocorrer com mais frequência entre pacientes com neuropatia periférica. Entretanto, quando critérios diagnósticos mais rigorosos foram aplicados, o percentual de casos com e sem neuropatia periférica naquele estudo não diferiram, sugerindo que a similaridade dos sintomas entre SPI e neuropatia periférica pode

estar na gênese do diagnóstico inadequado (HATTAN; CHALK; POSTUMA, 2009). Esta questão permanece por ser melhor esclarecida.

Risco elevado de SAOS, avaliado pelo questionário de Berlim, esteve presente em mais da metade dos casos de DVC, confirmando relatos anteriores (BASSETTI; MILANOVA; GUGGER, 2009). Embora uma associação entre o risco elevado de SAOS e SPI não tenha sido identificada neste estudo, o aumento do perímetro cervical, um reconhecido fator preditivo para SAOS, foi maior nos casos com SPI. Pode-se supor que a SPI associa-se apenas aos casos mais graves de SAOS os quais tem maior relação com o perímetro cervical, como sugerido anteriormente (GAO *et al.*, 2009). Uma associação entre os movimentos periódicos de pernas e anormalidades respiratórias durante o sono (MANCONI *et al.*, 2008) e o importante papel da ativação simpática nos movimentos periódicos de pernas, uma condição associada com SPI, foram relatados previamente (GUGGISBERG; HESS; MATHIS, 2007). Como esperado, a qualidade do sono foi pior nos pacientes com SPI. Má qualidade do sono e sonolência excessiva diurna têm sido associadas a um aumento das doenças cardíacas isquêmicas (ELWOOD *et al.*, 2006). Recentemente, a curta duração do sono foi descrita como um fator preditivo independente de eventos cardiovasculares anormais (EGUCHI *et al.*, 2008).

O fato dos pacientes com DVC isquêmica aguda e SPI terem pior qualidade de sono destaca a importância do diagnóstico e tratamento de SPI. Sonolência excessiva diurna estava presente em quase metade dos indivíduos com DVC *a priori* ao evento. No entanto, não foi observada uma associação entre SPI e sonolência excessiva diurna. Estudo anterior, envolvendo um grande número de pacientes, mostrou que a sonolência diurna influencia a mortalidade em idosos (EMPANA *et al.*, 2009). Tem sido sugerido que as medidas subjetivas e objetivas de sonolência têm significados diferentes: uma falta de correlação entre o débito do sono, a percepção do débito do sono e as medidas atualmente usadas para avaliar a sonolência diurna foi encontrada (ANDERSON; PLATTEN; HORNE, 2009). Por outro lado, a ESE é largamente utilizada na avaliação de sonolência excessiva diurna e foi recentemente demonstrado que a ESE é a melhor medida para identificar sonolência excessiva diurna, seguida do teste de manutenção da vigília e do Teste de Latência do Sono Múltipla (JOHNS, 2000). O reconhecimento clínico da sonolência subjetiva é relevante uma vez que pode interferir negativamente com o planejamento de atividades e da reabilitação da DVC.

Em conclusão, os dados atuais mostram que pacientes com DVC isquêmica e SPI evoluem com menor recuperação funcional aos três e 12 meses e esses resultados continuam significativos após o controle do IMC e da presença de diabetes.

8 ESCALAS APLICADAS

8.1 Questionário de Berlim

O questionário de Berlim identifica pacientes com risco elevado de SAOS. O questionário é dividido em três categorias. A primeira categoria consta de perguntas relacionadas ao ronco; a segunda categoria interroga sobre a fadiga e sonolência diurna; e a terceira, é relacionada à hipertensão arterial e ao excesso de peso. A presença de duas ou mais categorias positivas indica alto risco para SAOS (NETZER *et al.*, 1999).

8.2 Escala de Sonolência de Epworth

A Escala de Sonolência de Epworth é um questionário de fácil aplicação onde se pergunta sobre a probabilidade de adormecer em 8 situações diferentes. Os pacientes atribuíram valores ao grau de probabilidade de adormecer para cada questão: 0 (nenhuma chance), 1 (pequena chance), 2 (chance moderada) ou 3 (grande chance). O escore máximo a ser atingido é de 24 pontos (JOHNS, 1991). Neste estudo, um escore maior do que 10 foi considerado indicativo de sonolência excessiva diurna.

8.3 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

O Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh consta de 19 questões auto-avaliativas e cinco questões respondidas pelo companheiro (a) ou convivente (se um destes for possível). Apenas as questões auto-avaliativas são incluídas na pontuação. Os 19 quesitos são combinados para formar sete componentes: 1) qualidade de sono subjetiva; 2) latência do sono; 3) duração do sono; 4) eficiência do sono; 5) transtornos do sono; 6) uso de medicação hipnótica-sedativa; 7) disfunção diurna. Em cada componente é atribuído de 0 a 3 escores, onde “0” indica nenhuma dificuldade e “3” indica dificuldade grave. A pontuação dos sete

componentes é posteriormente adicionada para formar um escore “global”, tendo de 0 a 21 pontos (BUYSSSE *et al.*, 1989). Um escore global superior a seis é considerado indicador de má qualidade do sono.

8.4 Índice de Barthel

O Índice de Barthel avalia o potencial funcional do indivíduo. Este teste mede o nível de independência nas atividades de auto cuidado, tais como: alimentação, banho, vestir-se, controle da bexiga, controle do intestino, uso do sanitário, deslocamento (transferência da cadeira para cama), deambulação e subir escadas. A pontuação é proporcional ao nível de independência funcional do indivíduo, quanto maior for o escore melhor é a capacidade funcional do indivíduo. A pontuação máxima é 100 (MAHONEY; BARTHEL, 1965; CINCURA *et al.*, 2009).

8.5 Escala de Rankin Modificada

A Escala de Rankin modificada é a escala global de avaliação de incapacidade mais comumente utilizada para pacientes com DVC. Trata-se de uma medição simples de independência utilizada principalmente nas fases de reabilitação. Os escores variam de zero a cinco, onde 0 (nenhum sintoma), 1 (nenhuma deficiência significante), 2 (deficiência leve), 3 (deficiência moderada), 4 (deficiência moderada grave) a 5 (deficiência grave) (CINCURA *et al.*, 2009).

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presença de perímetro cervical de risco associou-se a risco elevado de SAOS, diabetes e hipertensão arterial e foi mais frequente em mulheres. O estudo sobre mortalidade não demonstrou fatores associados ao óbito após um ano. Um aumento da amostra e um maior tempo de seguimento são necessários para uma melhor avaliação dos fatores de risco nessa população.

A SAOS grave é comum em pacientes com DVC aguda. No estudo com biomarcadores inflamatórios, o aumento dos níveis séricos de IL-6, em associação com SAOS e DVC sugere que a inflamação desempenha um papel na patogênese. Os pacientes com DVC isquêmica aguda e SAOS grave têm um aumento proporcional nos níveis de IL-6. Os níveis séricos de IL-6 correlacionaram-se de forma independente com o índice de dessaturação e com baixos valores de SpO₂.

A SPI esteve presente em 12,5% dos pacientes com DVC isquêmica. Deve ser notado que os dados atuais não refletem, necessariamente, a verdadeira prevalência da SPI na DVC aguda devido à exclusão dos casos mais graves de DVC. Os pacientes com SPI e DVC isquêmica apresentam menor grau de recuperação aos três e 12 meses de seguimento. Os resultados atuais têm implicações no prognóstico de pacientes com DVC e destaca a importância da identificação e do tratamento da SPI, a fim de possivelmente melhorar a recuperação dos pacientes. Não foi possível demonstrar uma associação direta entre hipertensão e SPI e isso pode estar relacionado ao tamanho da amostra. No presente estudo diabetes associou-se com SPI em pacientes com DVC isquêmica. Conforme esperado, a qualidade do sono foi pior nos pacientes com SPI e isso reforça a importância do diagnóstico de SPI.

10 CONCLUSÕES

O estudo sobre mortalidade não demonstrou fatores associados ao óbito após um ano. Perímetro cervical de risco associou-se a risco elevado de SAOS, diabetes e hipertensão arterial e foi mais frequente em mulheres.

Pacientes com SPI e com DVC isquêmica apresentam menor grau de recuperação aos três e 12 meses de seguimento independentemente do IMC e da presença de diabetes.

Os níveis de IL-6 estão elevados de forma crescente na DVC isquêmica aguda em associação com SAOS leve/moderada e SAOS grave. Níveis aumentados de IL-6 presentes nos pacientes com DVC isquêmica e SAOS grave se relacionam com os valores mínimos de SpO₂ e com o índice de dessaturação.

REFERÊNCIAS

ACALOVSKI, D.; WIEST, T.; HARTMANN, M.; FARAHMI, M.; MANSMANN, U.; AUFFARTH, G.U.; GRAU, A.J.; GREEN, F.R.; GROND-GINSBACH, C.; SCHWANINGER, M. Multiple levels of regulation of the interleukin-6 system in stroke. **Stroke**, v. 34, p. 1864–1870, 2003.

AKASHIBA, T.; KAWAHARA, S.; AKAHOSHI, T.; OMORI, C.; SAITO, O.; MAJIMA, T., *et al.* Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. **Chest**, v. 122, n. 3, p. 861-865, 2002.

ALLEN, R.P.; EARLEY, C.J. Restless legs syndrome. A review of clinical and pathophysiologic features. **J Clin Neurophysiol**, v. 18, n. 2, p. 128–147, 2001.

ALLEN, R.P.; BARKER, P.B.; WEHRL, F.; SONG, H.K.; EARLY, C.J. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. **Neurology**, v. 56, p. 263–265, 2001.

ALLEN, R.P.; PICCHIETTI, D.; HENING, W.A.; TRENKWALDER, C.; WALTERS, A.S.; MONTPLAISI, J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. **Sleep Med**, v. 4, n. 2, p. 101-119, 2003.

ALOIA, M.S.; ARNETT, J.T.; SMITH, L.; SKREKAS, J.; STANCHINA, M.; MILLMAN, R.P. Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep Med**, v. 6, p. 115-121, 2005.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester, IL, 2005.

AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. **Sleep**, v. 17, n. 4, p. 372-377, 1994.

ANDERSON, C.; PLATTEN, C.R.; HORNE, J.A. Self-reported 'sleep deficit' is unrelated to daytime sleepiness. **Physiol Behav**, v. 96, p. 513-517, 2009.

ANDREWS, J.G.; OEI, T.P. The roles of depression and anxiety in the understanding and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. **Clin Psychol Rev**, v. 24, p. 1031-1049, 2004.

ARAÚJO, S.M.H.A.; BRUIN, V.M.S. NEPOMUCENO, L.A.; MAXIMO, M.L.; DAHER, E.F.; FERRER, D.P.C.; BRUIN, P.F.C. Restless legs syndrome in end-stage renal disease: Clinical characteristics and associated comorbidities. **Sleep Medicine**, v. 11, n. 8, p. 785-790, 2010.

ARZT, M.; YOUNG, T.; PEPPARD, P.E.; FINN, L.; RYAN, C.M.; BAYLEY, M.; BRADLEY, T.D. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. **Stroke**, v. 41, n. 3, p. 129-134, 2010.

AVILES-REYES, R.X.; ANGELO, M.F.; VILLARREAL, A.; RIOS, H.; LAZAROWSKI, A.; RAMOS, A.J. Intermittent hypoxia during sleep induces reactive gliosis and limited neuronal death in rats: implications for sleep apnea. **J Neurochem**, v. 112, p. 854-869, 2010.

AVELINO, M.A.G.; PEREIRA, F.C.; CARLINI, D.; MOREIRA, G.A.; FUJITA, R.; WECKX, L.L.M.: Avaliação polissonográfica da síndrome da apnéia obstrutiva do sono em crianças, antes e após adenoamigdatomia. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 68, n. 3, p. 308-311, 2002.

BAGNATO, M.C. Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS): Tratamento higieno-dietético, medicamentoso e com aparelhos de pressão positiva. In: TUFIK, S. (Ed). **Medicina e Biologia do Sono**. 1. ed. Barueri: Manole, 2008. p. 256-262.

BARA-JIMENEZ, W.; AKSU, M.; GRAHAM, B.; SATO, S.; HALLETT, M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor relex. **Neurology**, v. 54, n. 8, p. 1609-1616, 2000.

BARUZZI, A.; CONTIN, M.; RIVA, R.; PROCACCIANT, G.; ALBANI, F.; TONELLO, C.; ZONI, E.; MARTINELLI, P. Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients. **Clin. Neuropharmacol**, v. 10, n. 6, p. 527-537, 1987.

BASSETTI, C.L. Sleep and stroke. **Semin Neurol**, v. 25, n. 1, p. 19-32, 2005.

BASSETTI, C.L.; MILANOVA, M.; GUGGER, M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. **Stroke**, v. 37, n. 4, p. 967-972, 2006.

BASTOS, J.P.; SOUSA, R.B.; NEPOMUCENO, L.A.M.; GUTIERREZ-ADRIANZEN, O.A.; BRUIN, P.F.C.; ARAÚJO M.L.; BRUIN, V.M.S. Sleep disturbances in patients on maintenance hemodialysis: role of dialysis shift. **Rev Assoc Med Bras**, v. 53, n. 6, p. 492-496, 2007.

- BEN NOUN, L.; SOHAR, E.; LAOR, A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. **Obes Res**, v. 9, n. 8, p. 470-477, 2001.
- BEN NOUN, L.L.; LAOR, A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. **Exp Clin Cardiol**, v. 11, n. 1, p. 14-20, 2006.
- BITTENCOURT, L.R.A.; PALOMBINI, L.O. Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS): Fisiopatologia. In: TUFIK, S. (Ed). **Medicina e Biologia do Sono**, 1. ed. Barueri:Manole, 2008, p. 240-247.
- BORNSTEIN, B. Restless legs. **Psychiatry Neurol**, v. 141, p. 165-201, 1961.
- BROWN, D.L.; BAPURAJ, J.R.; MUKHERJI, S.K.; CHERVIN, R.D.; CONCANNON, M.; HELMAN, J.I.; LISABETH, L.D. MRI of the pharynx in ischemic stroke patients with and without obstructive sleep apnea. **Sleep Med**, v. 11, n. 6, p. 540-544 2010
- BUTT, M.; DWIVEDI, G.; KHAIR, O.; LIP, G.Y. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. **Int J Cardiol**, v. 139, n. 1, p. 7-16, 2010.
- BUYSSE, D.J.; REYNOLDS, C.F., III; MONK, T.H.; BERMAN, S.R.; KUPFER, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Res**, v. 28, n. 2, p. 193-213, 1989.
- CAPLAN, L.R.; HON, F.K. Clinical diagnosis of patients with cerebrovascular disease. **Prim Care**, v. 31, n. 1, p. 95-109, 2004.
- CARNEIRO, G.; TOGEIRO, S.M.; RIBEIRO-FILHO, F.F.; TRUKSINAS, E.; RIBEIRO, A.B.; ZANELLA, M.T.; TUFIK, S. Continuous positive airway pressure therapy improves hypo adiponectinemia in severe obese men with obstructive sleep apnea without changes in insulin resistance. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 7, n. 6, p. 537-542, 2009.
- CASTILLO, J.; DÁVALOS, A.; MARRUGAT, J.; NOYA, M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. **Stroke**, v. 29, p. 2455-2460, 1998.
- CERVENKA, S.; PALHAGEN, S.E.; COMLEY, R.A.; PANAGIOTIDIS, G.; CSELENYI, Z.; MATTHEWS J.C., LAI, R.Y; HALLDIN, C.; FARDE, L. Support for dopaminergic hypo-activity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. **Brain**, v. 129, n. 8, p. 2017-2028, 2006.

CHAN, W.; COUTTS, S.B.; HANLY, P. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and minor stroke: opportunity for risk reduction of recurrent stroke? **Stroke**, v.41, n. 12, p. 2973-2975, 2010.

CHIN, K.; NAKAMURA, T.; SHIMIZU, K.; MISHIMA, M.; NAKAMURA, T.; MIYASAKA, M.; OHIM M. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Am J Med**, v. 109, p. 562–567, 2000.

CINCURA, C.; PONTES-NETO, O.M.; NEVILLE, I.S.; MENDES, H.F.; MENEZES, D.F.; MARIANO, D.C., *et al.* Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. **Cerebrovasc Dis**, v. 27, n. 2, p. 119-122, 2009.

CINTRA, F.D.; POYARES, D.; GUILLEMINAULT, C.; CARVALHO, A.C.; TUFIK, S.; DE PAOLA, A.A. Cardiovascular comorbidities and obstructive sleep apnea. **Arq Bras Cardiol**, v. 86, n. 6, p. 399-407, 2006.

CUELLAR, N.G.; STRUMPF, N.E.; RATCLIFFE, S.J. Symptoms of restless legs syndrome in older adults: outcomes on sleep quality, sleepiness, fatigue, depression, and quality of life. **J Am Geriatr Soc**, v. 55, n. 9, p. 1387-1392, 2007.

CUELLAR, N.G.; RATCLIFFE, S.J. Restless legs syndrome in type 2 diabetes: implications to diabetes educators. **Diabetes Educ**, v 34, p. 218-234, 2008.

CULEBRAS, A.; KASE, C.S.; MASDEU, J.C.; FOX, A.J.; BRYAN, R.N.; GROSSMAN, C.B., LEE, D.H.; ADAMS, H.P.; THIES, W. Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke. A report of the Stroke Council, American Heart Association. **Stroke**, v. 28, n. 7, p. 1480-1497, 1997.

DAVIES, R.J.; ALI, N.J.; STRADLING, J.R. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. **Thorax**, v. 47, n. 2, p. 101-105, 1992.

DAWSON, D.A.; GRANT, B.F.; LI, T.K. Quantifying the risks associated with exceeding recommended drinking limits. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 29, p. 902-908, 2005.

DEEGAN, P.C.; MCNICHOLAS, W.T. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. **Eur Respir J**, v. 9, n. 1, p. 117-124, 1996.

DERIU, M.; COSSU, G.; MOLARI, A.; MURGIA, D.; MEREU, A.; FERRIGNO, P.; MANCA, D.; CONTU, P.; MELIS, M. Restless legs syndrome in multiple sclerosis: a case-control study. **Mov Disord**, v. 24, n. 5, p. 697-701, 2009.

Di NAPOLI, M; PAPA, F.; BOCOLA, V. Prognostic influence of increased c-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. **Stroke**, v. 32, n. 133, p. 138, 2001.

DIXON, J.B.; O'BRIEN, P.E. Neck circumference a good predictor of raised insulin and free androgen index in obese premenopausal women: changes with weight loss. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 57, n. 6, p. 769-778, 2002.

DOBKIN, B. The economic impact of stroke. **Neurology**, v. 45, n. 2 (Suppl 1), p. 6-9, 1995.

DUBIŃSKI, A.; ZDROJEWICZ, Z. [The role of interleukin-6 in development and progression of atherosclerosis] (in Polish). **Pol. Merkur. Lekarski**, v. 22, n. 130, p. 291-294, 2007.

EARLEY, C.J.; HECKLER, D.; ALLEN, R.P. Repeated IV doses of iron provides effective supplemental treatment of restless legs syndrome. **Sleep Med**, v. 6, n. 4, p. 301-305, 2005.

EDER, K.; BAFFY, N.; FALUS, A.; FULOP, A.K. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. **Inflamm. Res**, v. 58, p. 727-736, 2009.

EGUCHI, K.; PICKERING, T.G.; SCHWARTZ, J.E.; HOSHIDE, S.; ISHIKAWA, J.; SHIZUKIYO ISHIKAWA, S.; SHIMADA, K.; KARIO, K. Short sleep duration as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with hypertension. **Arch Intern Med**, v. 168, n. 20, p. 2225-2231, 2008.

ELWOOD, P.; HACK, M.; PICKERING, J.; HUGHES, J.; GALLACHER, J. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. **J Epidemiol Community Health**, v. 60, n. 1, p. 69-73, 2006.

EMPANA, J.P.; DAUVILLIERS, Y.; DARTIGUES, J.F.; RITCHIE, K.; GARIEPY, J.; JOUVEN, X.; TZOURIO, C.; AMOUYEL, P.; BESSET, A.; DUCIMETIERE, P. Excessive daytime sleepiness is an independent risk indicator for cardiovascular mortality in community-dwelling elderly: the three city study. **Stroke**, v. 40, n. 4, p. 1219-1224, 2009.

ENGLEMAN, H.; JOFFE, D. Neuropsychological function in obstructive sleep apnoea. **Sleep Med Rev**, v. 3, n. 1, p. 59-78, 1999.

FAGIOLINI, A.; FRANK, E.; HOUCK, P.R.; MALLINGER, A.G.; SWARTZ, H.A.; BUYASSE, D.J.; OMBAO, H.; KUPFER, D.J. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar i disorder. **J Clin Psychiatry**, v. 63, n. 6, p. 528-533, 2002.

FEBBRAIO, M.A.; PEDERSEN, B.K. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? **Exerc Sport Sci Rev**, v. 33, n. 3, p. 114–119, 2005.

FERRI, R.; ZUCCONI, M.; RUNDO, F.; SPRUYT, K.; MANCONI, M.; FERINI-STRAMBI, L. Heart rate and spectral EEG changes accompanying periodic and non-periodic leg movements during sleep. **Clin Neurophysiol**, v. 118, n. 2, p. 438-448, 2007.

FERINI-STRAMBI, L.; AARSKOG, D.; PARTINEN, M; CHAUDHURI, K.R.; SOHR, M.; VERRI, D, ALBRECHT, S. Effect of pramipexole on RLS symptoms and sleep: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Sleep Med**, v. 9, n. 8, p 874-881, 2008.

[First Brazilian consensus for the management of the acute phase of cerebral vascular accidents]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 59, n. 4, p. 972-980, 2001.

FOSTER, G.E.; POULIN, M.J.; HANLY, P.J. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. **Exp Physiol**, v. 92, n. 1, p. 51-65, 2007.

GAMI, A.S.; HOWARD, D.E.; OLSON, E.J.; SOMERS, V.K. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. **N Engl J Med**, v. 352, n. 12, p. 1206-1214, 2005.

GAO, X.; SCHWARZSCHILD, M.A.; WANG, H.; ASCHERIO, A. Obesity and restless legs syndrome in men and women. **Neurology**, v. 72, p. 1255-1261, 2009.

GEMIGNANI, F.; BRINDANI, F.; VITETTA, F.; MARBINI, A.; CALZETTI, S. Restless legs syndrome in diabetic neuropathy: a frequent manifestation of small fiber neuropathy. **J Peripher Nerv Syst**, v. 12, p. 50-53, 2007.

GODOY, J.; MELLADO, P.; TAPIA, J.; SANTIN, J. Obstructive sleep apnea as an independent stroke risk factor: possible mechanisms. **Curr Mol Med**, v. 9, n. 2, p. 203-209, 2009.

GOLDSTEIN, L.B.; ADAMS, R.; ALBERTS, M.J.; APPEL, L.J.; BRASS, L.M.; BUSHNELL, C.D., *et al.* Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity,

and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. **Circulation**, v. 113, n. 24, p. 873-923, 2006.

GRYSIEWICZ, R.A.; THOMAS, K.; PANDEY, D.K. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. **Neurol Clin**, v. 26, n. 4, p. 871-895, vii, 2008.

GUGGISBERG, A.G.; HESS, C.W.; MATHIS, J. The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. **Sleep**, v. 30, p. 755-766, 2007.

HANGER, H.C.; WILKINSON, T.J.; FAYEZ-ISKANDER, N.; SAINSBURY, R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 78, n. 8, p. 836-840, 2007.

HANSEN, R.A.; SONG, L.; MOORE, C.G.; GILSENAN, A.W.; KIM, M.M.; CALLOWAY, M.O.; MURRAY, M.D. Effect of ropinirole on sleep outcomes in patients with restless legs syndrome: meta-analysis of pooled individual patient data from randomized controlled trials. **Pharmacotherapy**, v. 29, n. 3, p. 255-262, 2009.

HARBISON, J.; FORD, G.A.; JAMES, O.F.; GIBSON, G.J. Sleep-disordered breathing following acute stroke. **QJM**, v. 95, p. 741-747, 2002.

HARMSSEN, P.; TSIPOGIANNI, A.; WILHELMSEN, L. Stroke incidence rates were unchanged, while fatality rates declined, during 1971-1987 in Goteborg, Sweden. **Stroke**, v. 23, n. 10, p. 1410-1415, 1992.

HATTAN, E.; CHALK, C.; POSTUMA, R.B. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? **Neurology**, v. 72, p. 955-960, 2009.

HENING, W.A.; WALTERS, A.; KAVEY, N.; GIDRO-FRANK, S.; CÔTE, L.; FAHN, S. Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids. **Neurology**, v. 36, p. 1363-1366, 1986.

HERMANN, D.M.; BASSETTI, C.L. Sleep Apnea and Other Sleep-Wake Disorders in Stroke. **Curr Treat Options Neurol**, v. 5, n. 3, p. 241-249, 2003.

HERMANN, D.M.; SICCOLI, M.; BRUGGER, P.; WACHTER, K.; MATHIS, J.; ACHERMANN, P.; BASSETTI, C.L. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances after paramedian thalamic stroke. **Stroke**, v. 39, n. 1, p. 62-68, 2008.

IP, M.S.M.; LAM, B.; NG, M.M.T.; LAM, W.K.; TSANG, K.W.T.; LAM, K.S.L. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 165, n. 5, p. 670-676, 2002.

ISSA, F.G.; SULLIVAN, C.E. Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. **J Appl Physiol**, v. 57, p. 520-527, 1984.

JACKSON, M.L.; STOUGH, C.; HOWARD, M.E.; SPONG, J.; DOWNEY, L.A.; THOMPSON, B. The contribution of fatigue and sleepiness to depression in patients attending the sleep laboratory for evaluation of obstructive sleep apnea. **Sleep Breath**, 2010.

JELIC, S.; LE JEMTEL, T.H. Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. **Trends Cardiovasc Med**, v. 18, p. 253-260, 2008.

JOHNS, M.V. A new method of measuring daytime sleepiness Scale. **Sleep**, v. 4, p. 540-545, 1991.

JOHNS, M.W. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. **J Sleep Res**, v. 9, p. 5-11, 2000.

JOHNSON, K.G.; JOHNSON, D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. **J Clin Sleep Med**, v. 6, n.2, p. 131-137, 2010.

JOO, E.Y.; TAE, W.S.; HAN, S.J.; CHO, J.W.; HONG, S.B. Reduced cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. **Sleep**, v. 30, p. 1515-1520, 2007.

JOO, E.Y.; TAE, W.S.; LEE, M.J. KANG, J.W.; PARK, H.S.; LEE, J.Y.; SUH, M.; HONG, S.B. Reduced brain gray matter concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep**, v. 33, p. 235-241, 2010.

JOSEPH, S.; ZURIQAT, M.; HUSARI, A. Sustained Improvement in Cognitive and Emotional Status of Apneic Patients After Prolonged Treatment with Positive Airway Pressure. **South Med J**, 2009.

KLOEPFER, C.; RIEMANN, D.; NOFZINGER, E.A.; FEIGE, B.; UNTERRAINER, J.; O'HARA, R.; SORICHTER, S.; NISSEN, C. Memory before and after sleep in patients with moderate obstructive sleep apnea. **J Clin Sleep Med**, v. 5, p. 540-548, 2009.

KROL, R.C.; KNUTH, S.L.; BARTLETT, D. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. **Am Rev Respir Dis**, v. 129, p. 247-250, 1984.

KUSHIDA, C.A.; MORGENTHALER, T.I.; LITTNER, M.R.; ALESSI, C.A.; BAILEY, D.; COLEMAN, J. JR.; FRIEDMAN, L.; HIRSHKOWITZ, M.; KAPEN, S.; KRAMER, M.; LEE-CHIONG, T.; OWENS, J.; PANCER, J.P. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. **Sleep**, v. 29, n. 2, p. 240-243, 2006.

LAVIE, L.; LOTAN, R.; HOCHBERG, I.; HERER, P.; LAVIE, P.; LEVY, A.P. Haptoglobin polymorphism is a risk factor for cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep**, v. 26, n. 5, p. 592-595, 2003.

LAVIE, L.; PERELMAN, A.; LAVIE, P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea patients. **Chest**, v. 120, p. 900-908, 2001.

LEE, Y.H.; JOHAN, A.; WONG, K.K.; EDWARDS, N.; SULLIVAN, C. Prevalence and risk factors for obstructive sleep apnea in a multiethnic population of patients presenting for bariatric surgery in Singapore. **Sleep Med**, v. 10, n. 2, p. 226-232, 2009.

LEE, S.J.; KIM, J.S.; SONG, I.U.; AN, J.Y.; KIM, Y.I.; LEE, K.S. Poststroke restless legs syndrome and lesion location: anatomical considerations. **Mov Disord**, v. 24, n. 1, p. 77-84, 2009.

LEON, A.S.; SPEIGEL, H. The effect of antacid administration on the absorption and metabolism of levodopa. **J. Clin. Pharmacol**, v. 12, p. 263-267, 1972.

LENT, R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais. Atheneu: São Paulo, 2005.

LLOYD-JONES, D.; ADAMS, R.; CARNETHON, M.; DE, S.G.; FERGUSON, T.B.; FLEGAL, K., et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**, v. 119, n. 3, p. 480-486, 2009.

LOPES, L.A.; LINS, C.D.E. M.; ADEODATO, V.G.; QUENTAL, D.P.; DE BRUIN, P.F.; MONTENEGRO, R.M. JR; DE BRUIN, V.M. Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, n. 11, p. 2633-2636, 2005.

LOTUFO, P.A.; GOULART, A.C.; BENSENOR, I.M. Race, gender and stroke subtypes mortality in São Paulo, Brazil. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, v. 65, n. 3b, 2007.

MACEY, P.M.; WOO, M.A.; KUMAR, R.; CROSS, R.L.; HARPER, R.M. Relationship between obstructive sleep apnea severity and sleep, depression and anxiety symptoms in newly-diagnosed patients. **PLoS One**, v. 16, n. 5, p. 4, e10211, 2010.

MAEDA, Y.; MATSUMOTO, M.; HORI, O.; KUWABARA, K.; OGAWA, S.; YAN, S.D.; OHTSUKI, T.; KINOSHITA, T.; KAMADA, T.; STERN, D.M. Hypoxia/reoxygenation-mediated induction of astrocyte interleukin 6: a paracrine mechanism potentially enhancing neuron survival. **J Exp Med**, v. 180, p. 2297-2308, 1994.

MAHONEY, F.I.; BARTHEL, D.W. Functional evaluation: The Barthel Index. **Md State Med J**, v. 14, p. 61-65, 1965.

MANCONI, M.; FERINI-STRAMBI, L.; FILIPPI, M.; BONANNI, E.; IUDICE, A.; MURRI, L., *et al.* Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. **Sleep**, v. 31, n. 7, p. 944-952, 2008.

MANCONI, M.; VITALE, G.; FERRI, R.; ZUCCONI, M.; FERINI-STRAMBI, L. Periodic leg movements in Cheyne-Stokes respiration. **Eur Respir J**, v. 32, p. 1656-1662, 2008.

MARTINEZ-GARCIA, M.A.; SOLER-CATALUNA, J.J.; EJARQUE-MARTINEZ, L.; SORIANO, Y.; ROMÁN-SÁNCHEZ, P.; ILLA, F.B.; CANAL, J.M.; DURÁN-CANTOLLA, J. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 180, n. 1, p. 36-41, 2009.

MARTINHO, F.L.; TANGERINA, R.P.; MOURA, S.M.; GREGORIO, L.C.; TUFIK, S.; BITTENCOURT, L.R. Systematic head and neck physical examination as a predictor of obstructive sleep apnea in class III obese patients. **Braz J Med Biol Res**, v. 41, n. 12, p. 1093-1097, 2008.

MARTINHO, F.L.; ZONATO, A.I.; BITTENCOURT, L.R.A.; GREGÓRIO, C.L.; GREGÓRIO, L.C.; TUFIK, S.: Indicação cirúrgica otorrinolaringológica em um ambulatório para pacientes com síndrome da apnéia e hipoapnéia obstrutiva do sono. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 70, n. 1, p. 46-51, 2004.

MASUKO, A.H.; CARVALHO, L.B.; MACHADO, M.A.; MORAIS, J.F.; PRADO, L.B.; PRADO, G.F. Translation and validation into the Brazilian Portuguese of the restless legs syndrome rating scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 66, n. 4, p. 832-836, 2008.

MATEIKA, J.H.; KAVEY, N.B.; MITRU, G. Spontaneous baroreflex analysis in non-apneic snoring individuals during NREM sleep. **Sleep**, v. 22, n. 4, p. 461-468, 1999.

McCORD, J.M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. **N Engl J Med**, v. 312, n. 3, p. 159-163, 1985.

MELLO, M.T.; ESTEVES, A.M. Distúrbios do Movimento. Movimentos Periódicos de Pernas (MPP/PLM) e Síndrome das Pernas Inquietas (SPI/RLS). In: TUFIK, S. (Ed). **Medicina e Biologia do Sono**. 1. ed. Barueri: Manole, 2008. p. 306-317.

MICHAUD, M.; SOUCY, J.P.; CHABLI, A.; LAVIGNE, G.; MONTPLAISIR, J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. **J Neurol**, v. 249, n. 2, p. 164–170, 2002.

MILLMAN, R.P.; FOGEL, B.S.; MCNAMARA, M.E.; CARLISLE, C.C. Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea: Reversal with nasal continuous positive airway pressure. **J Clin Psychiatry**, v. 50, p. 348-351, 1989.

MINAI, O. A.; MALIK, N.; FOLDVARY, N.; BAIR, N.; GOLISH, J.A. Prevalence and characteristics of restless legs syndrome in patients with pulmonary hypertension. **J Heart Lung Transplant**, v. 27, n. 3, p. 335-340, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/ SVS – SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE MORTALIDADE (SIM) E IBGE. **Indicadores e dados básicos – Brasil-2009** < Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2009/c08.def> >. Acesso em 28/11/10.

MINOGUCHI, K.; YOKOE, T.; TAZAKI, T.; MINOGUCHI, H.; TANAKA, A.; ODA, N.; OKADA, S.; OHTA, S.; NAITO, H.; ADACHI, M.. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 172, n. 5, p. 625-630, 2005.

MONTPLAISIR, J.; LORRAIN, D.; GODBOUT, R. Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism. **Eur Neurol**, v. 31, n. 1 ,p. 41-43, 1991.

MONTPLAISIR, J.; GODBOUT, R.; PELLETIER, G.; WARNES, H. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In: KRYGER, M.H; ROTH, T.; DEMENT, W.C. (Eds.). **Principles and practice of sleep medicine**. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994. p. 589.

MOREIRA, N.C.V.; DAMASCENO, R.S.; MEDEIROS, C.A.M.; BRUIN, P.F.C.; TEIXEIRA, C.A.C.; HORTA, W.G.; BRUIN, V.M.S. Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients. **Braz J Med Biol Res**, v. 41, n. 10, p. 932-937, 2008.

NETZER, N.C.; STOOHS, R.A.; NETZER, C.M.; CLARK, K.; STROHL, K.P. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. **Ann Intern Med**, v. 131, n. 7, p. 485-491, 1999.

NINEB, A.; ROSSO, C.; DUMURGIER, J.; NORDINE, T.; LEFAUCHEUR, J.P.; CREANGE, A. Restless legs syndrome is frequently overlooked in patients being evaluated for polyneuropathies. **Eur J Neurol**, v. 14, n. 7, p. 788-792, 2007.

NUTT, J.G.; WOODWARD, W.R.; HAMMERSTAD, J.P.; CARTER, J.H.; ANDERSON, J.L. The on-off phenomenon in Parkinson's disease: relation to levodopa absorption and transport. **N. Engl. J. Med**, v. 310, p. 483-488, 1984.

O'DONNELL, M.J.; XAVIER, D.; LIU, L.; ZHANG, H.; CHIN, S.L.; RAO-MELACINI, P.; RANGARAJAN, S.; ISLAM, S.; PAIS, P.; MCQUEEN, M.J.; MONDO, C.; DAMASCENO, A.; LOPEZ-JARAMILLO, P.; HANKEY, G.J.; DANS, A.L.; YUSOFF, K.; TRUESEN, T.; DIENER, H.C.; SACCO, R.L.; RYGLEWICZ, D.; CZLONKOWSKA, A.; WEIMAR, C.; WANG, X.; YUSUF, S.; Interstroke investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. **Lancet**, v. 376, n. 9735, p. 112-23, 2010.

OHAYON, M.M.; ROTH, T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. **J Psychosom Res**, v. 53, n. 1, p. 547-554, 2002.

ONAT, A.; HERGENC, G.; YUKSEL, H.; CAN, G.; AYHAN, E.; KAYA, Z. et al. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. **Clin Nutr**, v. 28, n. 1, p. 46-51, 2009.

ONDO, W.G.; HE, Y.; RAJASEKARAN, S.; LE, W.D. Clinical correlates of 6-Hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome? **Mov Disord**, v. 15, n. 1, p. 154-158, 2000.

OPP, M.R.; KAPAS, L.; TOTH, L.A. Cytokine involvement in the regulation of sleep. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 201, n. 1, p. 16-27, 1992.

O`SULLIVAN, S.B.; SCHMITZ, T.J. Fisioterapia: Avaliação e Tratamento. São Paulo: Ed. Manole Ltda. 2ª edição, 1993.

PATIL, S.P.; SCHNEIDER, H.; SCHWARTZ, A.R.; SMITH, P.L. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. **Chest**, v. 132, n.1, p. 325-337, 2007.

PENDLEBURY, S.T.; ROTHWELL, P.M. Risk of recurrent stroke, other vascular events and dementia after transient ischaemic attack and stroke. **Cerebrovasc Dis**, v. 27, Suppl 3, p. 1-11, 2009.

PENNESTRI, M.H.; MONTPLAISIR, J.; COLOMBO, R.; LAVIGNE, G.; LANFRANCHI, P.A. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. **Neurology**, v. 68, n. 15, p. 1213-1218, 2007.

PETTY, G.W.; BROWN, R.D., JR.; WHISNANT, J.P.; SICKS, J.D.; O`FALLON, W.M.; WIEBERS, D.O. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. **Neurology**; v. 50, n. 1, p. 208-216, 1998.

PILLAR, G.; LAVIE, P. Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index. **Chest**, v. 114, n. 3, p. 697-703, 1998.

PINHO, R.S.; DA SILVA-JÚNIOR F.P.; BASTOS, J.P.; MAIA, W.S.; DE MELLO, M.T.; DE BRUIN, V.M., DE BRUIN, P.F. Hypersomnolence and Accidents in Truck Drivers: A Cross Sectional Study. **Chronobiol Int**, v. 23, p. 963-971, 2006.

PLYWACZEWSKI, R.; BIELEN, P.; BEDNAREK, M.; JONCZAK, L.; GORECKA, D.; SLIWINSKI, P. Influence of neck circumference and body mass index on obstructive sleep apnoea severity in males. **Pneumonol Alergol Pol**, v. 76, n. 5, p. 313-320, 2008.

POEWE, W. L-dopa in Parkinson's disease: Mechanisms of action and pathophysiology of late failure. In: JANKOVIC, J.; TOLOSA, E (Eds.). **Parkinson's disease and movement disorders**. 2nd ed. Baltimore: William & Wilkins, 1993. p. 103-113.

PREIS, S.R.; MASSARO, J.M.; HOFFMANN, U.; D'AGOSTINO, R.B. Sr.; LEVY, D.; ROBINS, S.J.; MEIGS, J.B.; VASAN, R.S.; O'DONNELL, C.J.; FOX, C.S. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n. 8, p. 3701-3710, 2010.

QUERCIOLO, A.; MACH, F.; MONTECUCCO, F. Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). **Sleep Breath**, v. 14, n. 3, p. 261-169, 2010.

RAFFIN, C.N.; FERNANDES, J.G.; EVARISTO, E.F.; SIQUEIRA NETO, J.I.; FRIEDRICH, M.; PUGLIA, P.; DARWICH, R.. [Clinical and interventional revascularization in the acute ischemic stroke: national opinion]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 64, n. 2A, p. 342-438, 2006.

REDLINE, S.; YENOKYAN, G.; GOTTLIEB, D.J.; SHAHAR, E.; O'CONNOR, G.T.; RESNICK, H.E.; DIENER-WEST, M.; SANDERS, M.H.; WOLF, P.A.; GERAGHTY, E.M.; ALI, T.; LEBOWITZ, M.; PUNJABI, N.M. Obstructive Sleep Apnea Hypopnea and Incident Stroke: The Sleep Heart Health Study. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 182, n. 2, p. 269-277, 2010.

REICHERT, J.; ARAUJO, A.J.; GONÇALVES, C.M.; GODOY, I.; CHATKIN, J.M.; SALES, M.P.; SANTOS, S. R. Smoking cessation guidelines-2008. **J Bras Pneumol**, v. 34, n. 10, p. 845-880, 2008.

REMMERS, J.E.; DEGROOT, W.J.; SAUERLAND, E.K.; ANCH, A.M. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. **J Appl Physiol**, v. 44, n. 6, p. 931-938, 1978.

RIJSMAN, R.; NEVEN, A.K.; GRAFFELMAN, W.; KEMP, B.; DE WEERD, A. Epidemiology of restless legs in The Netherlands. **Eur J Neurol**, v. 11, n. 9, p. 607-611, 2004.

ROBINSON, R.W.; ZWILLICH, C.W. The effect of drugs on breathing during sleep. **Clin in Chest Med**, v. 6, n. 4, p. 603-614, 1985.

ROURE, N.; MEDIANO, O.; DURÁN-CANTOLLA, J.; GARCÍA RÍO, F.; DE LA PEÑA, M.; CAPOTE, F.; TERÁN, J.; MASA, J.F.; GOZAL, D.; BARBÉ, F. Differences in clinical and polysomnographic variables between male and female patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. **Arch Bronconeumol**, v. 44, n. 12, p. 685-688, 2008.

RYAN, S.; TAYLOR, C.T.; McNICHOLAS, W.T. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? **Thorax**, v. 64, p. 631-636, 2009.

SAHLIN, C.; SANDBERG, O.; GUSTAFSON, Y.; BUCHT, G.; CARLBERG, B.; STENLUND, H.; FRANKLIN, K.A. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. **Arch Intern Med**, v. 168, n. 3, p. 297-301, 2008.

SAHLMAN, J.; MIETTINEN, K.; PEUHKURINEN, K.; SEPPÄ, J.; PELTONEN, M.; HERDER, C.; PUNNONEN, K.; VANNINEN, E.; GYLLING, H.; PARTINEN, M.; UUSITUPA, M.; TUOMILEHTO, H. The activation of the inflammatory cytokines in overweight patients with mild obstructive sleep apnoea. **J Sleep Res**, v. 19, n. 2, p. 341-348, 2009.

SAITO, S.; WATANABE, K.; HASHIMOTO, E.; SAITO, T. Low serum bdnf and food intake regulation: A possible new explanation of the pathophysiology of eating disorders. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 33, p. 312-316, 2009.

SATEIA, M.J. Neuropsychological impairment and quality of life in obstructive sleep apnea. **Clin Chest Med**, v. 24, n. 2, p. 249-259, 2003.

SCHWAB, R.J.; GEFTER, W.B.; HOFFMAN, E.A.; GUPTA, K.B.; PACK, A.I. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. **Am Rev Respir Dis**, v. 148, n. 5, p. 1385-1400, 1993.

SCHOBER, T.; WENZEL, K.; FEICHTINGER, M.; SCHWINGENSCHUH, P.; STREBEL, A.; KRAUSZ, G., et al. Restless legs syndrome: changes of induced electroencephalographic beta oscillations—an ERD/ERS study. **Sleep**, v. 27, n. 1, p. 147-150, 2004.

SCHOLS, L.; HAAN, J.; RIESS, O.; AMOIRIDIS, G.; PRZUNTEK, H. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? **Neurology**, v. 51, n. 6, p. 1603–1607, 1998.

SFORZA, E.; PICHOT, V.; CERVENA, K.; BARTHELEMY, J.C.; ROCHE, F. Cardiac variability and heart-rate increment as a marker of sleep fragmentation in patients with a sleep disorder: a preliminary study. **Sleep**, v. 30, p. 43-51, 2007.

SHEPERTYCKY, M.R.; BANNO, K.; KRYGER, M.H. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep**, v. 28, p. 309-314, 2005.

SLOAND, J.A.; SHELLY, M.A.; FEIGIN, A.; BERNSTEIN, P.; MONK, R.D. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. **Am J Kidney Dis**, v. 43, n. 4, p. 663-670, 2004.

SMITH, S.; SULLIVAN, K.; HOPKINS, W.; DOUGLAS, J. Frequency of insomnia report in patients with obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome (osahs). **Sleep Med**, v. 5, p. 449-456, 2004.

STEIROPOULOS, P.; KOTSIANIDIS, I.; NENA, E. TSARA, V.; GOUNARI, E.; HATZIZISI, O.; KYRIAZIS, G.; CHRISTAKI, P.; FROUDARAKIS, M.; BOUROS.D. Long-term effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammation markers of patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep**, v. 32, p. 537-543, 2009.

STERR, A.; HERRON, K.; DIJK, D.J.; ELLIS, J. Time to wake-up: sleep problems and daytime sleepiness in long-term stroke survivors. **Brain Inj**, v. 22, n. 7-8, p. 575-579, 2008.

STIERER, T.; PUNJABI, N.M. Demographics and diagnosis of obstructive sleep apnea. **Anesthesiol Clin North Am**, v. 23, p. 405-420, 2005.

STOCCHI, F. Prevention and treatment of motor fluctuations. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 9, suppl. 2, p. 73-81, 2003.

STRADLING, J.R. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. **Thorax**, v. 50, n. 6, p. 683-689, 1995.

STRADLING, J.R.; HARDINGE, M.; PAXTON, J.; SMITH, D.M. Relative accuracy of algorithm-based prescription of nasal CPAP in OSA. **Respir Med**, v. 98, n. 2, p. 152-154, 2004.

STROHL, K.P.; NOVAK, R.D.; SINGER, W.; CAHAN, C.; BOEHM, K.D.; DENKO, C.W.; HOFFSTEM, V.S. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. **Sleep**, v. 17, n. 7, p. 614-618, 1994.

STROLLO P.J. JR.; ROGERS, R.M. Obstructive sleep apnea. **N Engl J Med**, v. 334, n. 2, p. 99-104, 1996.

SUZUKI, S.; TANAKA, K.; NOGAWA, S.; NAGATA, E.; ITO, D.; DEMBO, T.; FUKUUCHI, Y. Temporal profile and cellular localization of interleukin-6 protein after focal cerebral ischemia in rats. **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 19, p. 1256-1262, 1999.

SVATIKOVA, A.; WOLK, R.; SHAMSUZZAMAN, A.S.; KARA, T.; OLSON, E.J.; SOMERS, V.K. Serum amyloid a in obstructive sleep apnea. **Circulation**, v. 108, n. 12, p. 1451-1454, 2003.

TARKOWSKI, E.; ROSENGREN, L.; BLOMSTRAND, C.; WIKKELSÖ, C.; JENSEN, C.; EKHOLM, S.; TARKOWSKI, A. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. **Stroke**, v. 26, p. 1393-1398, 1995.

TATEMICHU, T.K.; DESMOND, D.W.; MAYEUX, R.; PAIK, M.; STERN, Y.; SANO, M.; REMIEN, R.; WILLIAMS, J.B.W.; MOHR, J.P.; HAUSER, W.A.; FIGUEROA, M. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. **Neurology**, v. 42, p. 1185-1193, 1992.

TATEMICHU, T.K.; DESMOND, D.W.; STERN, Y.; PAIK, M.; SANO, M.; BAGIELLA, E. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. **J Neurol Neurosurg Psychiatr**, v. 57, p. 202-207, 1994.

TILG, H.; DINARELLO, C.A.; MIER, J.W. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. **Immunol Today**, v.18, p. 428-432, 1997.

TOGEIRO, S.M.; SMITH, A.K. Diagnostics methods for sleep disorders. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 27, Suppl 1, p. 8-15, 2005.

TRENKWALDER, C.; BENES, H.; POEWE, W. *et al.* Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet Neurol**, v. 7, n. 7, p. 595-604, 2008.

TUFIK, S.; SANTOS-SILVA, R.; TADDEI, J.A.; BITTENCOURT, L.R.A. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. **Sleep Med**, v. 11, n. 5, p. 441-446, 2010.

URBANO, F.; ROUX, F.; SCHINDLER, J.; MOHSENIN, V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. **J Appl Physiol**, v. 105, p. 1852-1857, 2008.

VGONTZAS, A.N.; ZOUMAKIS, E.; BIXLER, E.O. *et al.* Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations. **Eur J Clin Invest**, v. 38, p.585-595, 2008.

VGONTZAS, A.N.; PAPANICOLAOU, D.A.; BIXLER, E.O.; KALES, A.; TYSON, K.; CHROUSOS, G.P. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, n. 5, p. 1313-1316, 1997.

VGONTZAS, A.N.; PAPANICOLAOU, D.A.; BIXLER, E.O.; HOPPER, K.; LOTSIKAS, A.; LIN, HUONG-MO; KALES, A.; CHROUSOS, G.P. Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue: Relation to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia. **J. Clin. Endocrinol Metab**, v. 85, n. 3, p. 1151-1158, 2000.

WALTERS, A.S.; RYE, D.B. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. **Sleep**, v. 32, p. 589-597, 2009.

WIEGAND, L.; ZWILICH, C.W. Obstructive sleep apnea. In: BONE, R.C. (Ed) Disease-a-Month. St. Louis, Mosby Year Book; 1994, v. XL, 4, p. 199-252.

WINKELMAN, J.W.; SHAHAR, E.; SHARIEF, I.; GOTTLIEB, D.J. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. **Neurology**, v. 70, n. 1, p. 35-42, 2008.

YAGGI, H.K.; CONCATO, J.; KERNAN, W.N.; LICHTMAN, J.H.; BRASS, L.M.; MOHSENIN, V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. **N Engl J Med**, v. 353, p. 2034-2041, 2005.

YE, L.; LIANG, Z.A.; WEAVER, T.E. Predictors of health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnoea. **J Adv Nurs**, v. 63, p. 54-63, 2008.

YEH, P.S.; LEE, Y.C.; LEE, W.J.; CHEN, S.B.; HO, S.J.; PENG, W.B. et al. Clinical Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Asian Bariatric Patients. **Obes Surg**, 2009.

YOKOE, T.; MINOGUCHI, K.; MATSUO, H.; ODA, N.; MINOGUCHI, H.; YOSHINO, G.; HIRANO, T.; ADACHI, M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. **Circulation**, v. 107, n. 8, p. 1129-1134, 2003.

ZUCCONI, M.; FERINI-STRAMBI, L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. **Sleep Med**, v. 5, n. 3, p. 293-299, 2004.

ANEXO A

QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO

1. IDENTIFICAÇÃO:

NOME: _____ DATA: ___/___/___

ENDEREÇO: _____

FONE: _____ DATA NASCIMENTO: ___/___/___ IDADE: _____

DATA DVC: ___/___/___ TIPO DVC: () ISQUÊMICO () HEMORRÁGICO

HEMISFÉRIO: () D () E PESO: _____ ALTURA: _____ IMC: _____

PERÍMETRO CERVICAL: _____ RELAÇÃO CINTURA/QUADRIL: _____

CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA: _____ P.A: _____ mm Hg

2. FATORES DE RISCO E MEDICAMENTOS USADOS NOS ÚLTIMOS 30 DIAS:

FUMA: () SIM () NÃO Mais de 10 cigarros/dia? _____

ETILISMO: () SIM () NÃO MAIS DE 6 DRINKS QUANDO BEBE: () SIM () NÃO

HISTÓRIA DE DOENÇA VASCULAR NA FAMÍLIA/PARENTESCO:

DIABÉTICO: () SIM () NÃO

USO DE MEDICAMENTO PARA DIABETES: () SIM () NÃO

HAS: () SIM () NÃO

MEDICAMENTOS UTILIZADOS ÚLTIMOS 30 DIAS

3. BIOQUÍMICA

HEMOGLOBINA: _____

URÉIA: _____

CREATININA: _____

GLICEMIA: _____

4. PONTUAÇÃO DAS ESCALAS COMPORTAMENTAIS:

ESE (>10): _____

IQSP (>6): _____

EPI: _____

BERLIM: _____

ERm: _____

BARTHEL: _____

ANEXO B**ÍNDICE DE BARTHEL**

Nome: _____ Data: ___/___/___

ALIMENTAÇÃO _____

0 = incapaz

5 = precisa de ajuda para cortar, espalhar manteiga, etc, ou requer dieta modificada

10 = independente

BANHO _____

0 = dependente

5 = independente (ou no chuveiro)

GROOMING _____

0 = precisa de ajuda com cuidados pessoais

5 = independente face / cabelo / dentes / barbear

VESTIR _____

0 = dependente

5 = precisa de ajuda, mas pode fazer cerca de metade

10 = independente (incluindo botões, zips, atacadores, etc)

INTESTINOS _____

0 = incontinentes (ou precisa ser dado enemas)

5 = ocasionais acidentes

10 = continente

BEXIGA _____

0 = incontinentes, ou cateterizado e incapaz de gerir sozinho

5 = ocasionais acidente

10 = continente

USO SANITÁRIO _____

0 = dependente

5 = necessita alguma ajuda, mas pode fazer algo sozinho

10 = independente (dentro e fora, vestir, limpar)

DESLOCAMENTO (cama para cadeira e vice-versa) _____

0 = incapaz, não se equilibra sentado

5 = ajuda maior (uma ou duas pessoas, físicas), pode sentar

10 = ajuda menor (verbal ou física)

15 = independente _____

MOBILIDADE (em superfícies planas) _____

0 = imóvel ou <50 yards

5 = uso independente da cadeira de rodas, incluindo cantos, > 50 yards

10 = caminha com a ajuda de uma pessoa (física ou verbal) > 50 yards

15 = independente (mas podem usar qualquer ajuda; por exemplo, moleta) > 50 jardas

ESCADA _____

0 = incapaz

5 = precisa de ajuda (verbal, física, objeto de ajuda)

10 = independente

TOTAL (0-100): _____

The Index Barthel ADL: orientações

1. O índice deve ser usado como um registro do que o paciente faz, não como um registro do que um paciente poderia fazer.
2. O principal objetivo é estabelecer grau de independência de qualquer ajuda, físico ou verbal, porém pequena e por qualquer motivo.
3. A necessidade de supervisão torna o paciente não independente.
4. O desempenho do paciente deve ser estabelecido com base nos melhores dados disponíveis. Perguntando ao paciente, amigos / familiares e enfermeiros são as fontes habituais, mas observação direta e senso comum são também importantes. Contudo teste direto não é necessário.

5. Normalmente, o desempenho do paciente durante os últimos 24-48 horas é importante, mas ocasionalmente maiores períodos serão relevantes.
6. Categorias médias implicam que o paciente fornece mais de 50 por cento do esforço.
7. Uso de ajudas para ser independente é permitido.

ANEXO C

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

Paciente: _____

Entrevistador: _____

Data: ____/____/____

PONTUAÇÃO	DESCRIÇÃO
0	Nenhum sintoma.
1	Nenhuma deficiência significativa; apesar dos sintomas, o paciente é capaz de cumprir deveres e atividades.
2	Leve deficiência; o paciente é incapaz de cumprir todas as atividades como anteriormente, mas é capaz de cuidar-se sem assistência.
3	Deficiência moderada; requer alguma ajuda, mas capaz de andar sem assistência.
4	Deficiência moderada grave; incapaz de andar sem assistência e incapaz de atender as próprias necessidades do corpo sem assistência.
5	Deficiência grave; paciente acamado, incontinência e requer cuidados constantes de enfermagem e atenção.

Total de pontos: _____

ANEXO D**QUESTIONÁRIO DE BERLIN**

Paciente: _____

Entrevistador: _____

Data: ____/____/____

Categoria 1

1. Você ronca?

Sim (1)

Não (0)

Não sei (0)

2. Qual é a altura do ronco?

Alto como a respiração (0)

Alto como a fala (0)

Mais alto que a fala (1)

Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos (1)

3. Qual é a frequência do ronco?

Quase todo dia (1)

3–4 vezes/semana (1)

1–2 vezes/semana (0)

1–2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

4. O seu ronco incomoda outras pessoas?

Sim (1)

Não (0)

5. Com qual frequência suas pausas na respiração foram notadas?

Quase todo dia (1)

3–4 vezes/semana (1)

1–2 vezes/semana (0)

1–2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

Some os pontos das perguntas 1-5 _____

Se ≥ 2 marque aqui ()

Categoria 2

6. Você fica cansado ao acordar?

Quase todo dia (1)

3-4 vezes/semana (1)

1-2 vezes/semana (0)

1-2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

7. Você se sente cansado durante o dia?

Quase todo dia (1)

3-4 vezes/semana (1)

1-2 vezes/semana (0)

1-2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

8. Alguma vez você já dormiu dirigindo?

Sim (1)

Não (0)

Some os pontos das perguntas 6-8 _____

Se ≥ 2 marque aqui ()

Categoria 3

9. Você tem pressão alta?

Sim (1)

Não (0)

Não sei (0)

10. Qual a sua altura? _____ Qual o seu peso _____ IMC =

a) O IMC é $>30\text{Kg/m}^2$ (calculado pelo entrevistador)

I) Sim (1)

II) Não (0)

Se ≥ 1 marque aqui ()

Se foram marcadas 2 ou mais partes o indivíduo está em alto risco para SAOS

ANEXO E**ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH**

Paciente: _____

Entrevistador: _____

Data: ____/____/____

Qual a sua probabilidade ou chance de cochilar ou dormir nas seguintes situações, em oposição de apenas sentir-se cansado? Isso se refere ao seu modo usual de vida recentemente. Mesmo que isso não tenha acontecido recentemente, tente pensar em como essa situação tem afetado seu modo de vida. Use a escala e tente encontrar o número mais apropriado para cada situação.

0 - nunca cochila

1 - pequena chance de cochilar

2 - chance razoável ou moderada de cochilar

3 - chance alta ou razoavelmente provável que cochile

Situações:

 Sentado e lendo Assistindo TV Sentado sem fazer nada em lugar público (cinema ou reunião) Como passageiro em um carro por uma hora sem interrupção Deitado a tarde quando as circunstâncias permitem Sentado e conversando com alguém Sentado logo depois do almoço e sem uso de álcool No carro, parado por alguns minutos no tráfego

Total de pontos: _____

ANEXO F

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI,)

Paciente: _____ Idade: _____

Entrevistador: _____ Data: ___ / ___ / ___

Instruções: As questões abaixo se relacionam aos seus hábitos usuais de sono durante o mês passado somente. Suas respostas devem ser feitas da forma mais precisa possível indicando a maioria dos dias e noites do mês passado. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o mês passado, quando você geralmente foi se deitar?

HORA DE DORMIR USUAL _____

2. Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) geralmente você levou para pegar no sono em cada noite?

NÚMERO DE MINUTOS _____

3. Durante o mês passado, quando você geralmente se levantou de manhã?

HORA DE DESPERTAR USUAL _____

4. Durante o mês passado, quantas horas de sono você teve a noite? (Este número pode ser diferente do número de horas que você passa na cama.)

HORAS DE SONO POR NOITE _____

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor resposta. Por favor, responda a todas as perguntas.

5. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir devido a...

a) Não conseguir pegar no sono nos primeiros trinta minutos?

0 Nenhuma durante o mês passado

1 Menos que uma vez por semana

- 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- b) Acordar no meio da noite, de madrugada ou muito cedo pela manhã?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- c) Precisar ir ao banheiro no meio da noite'?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- d) Não conseguir respirar confortavelmente?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- e) Tossir ou roncar alto?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- f) Sentir muito frio?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana

g) Sentir muito calor?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

i) Sentir dores?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

j) Outra(s) razão(ões); por favor, descreva:

Quantas vezes, durante o mês passado, você teve problemas para dormir devido a esta(s) razão(ões)?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

6. Durante o mês passado, como você classificaria a sua qualidade de sono de uma maneira geral?

- 0 Muito boa
- 1 Boa
- 2 Ruim
- 3 Muito ruim

7. Durante o mês passado, quantas vezes você precisou tomar remédios (prescritos ou não pelo médico) para ajudá-lo a dormir'?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

8. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problema para ficar acordado enquanto dirigia, se alimentava ou estava em alguma atividade social?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

9. Durante o mês passado, que grau de dificuldade você teve para se manter animado e realizar suas tarefas'?

- 0 Nenhuma dificuldade
- 1 Pouca dificuldade
- 2 Dificuldade moderada
- 3 Muita dificuldade

10. Você tem um(a) companheiro(a) ou mora com alguém?

Sem companheiro(a) / Mora sozinho

Companheiro(a) ou convivente dorme em outro quarto

Companheiro(a) ou convivente dorme no mesmo quarto, mas não na mesma cama

Companheiro(a) dorme na mesma cama

Se você tem um(a) companheiro(a) ou mora com alguém. pergunte a ele(a) quantas vezes, durante o mês passado, você teve...

a) Ronco alto

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

b) Longas pausas entre uma respiração e outra enquanto estava dormindo?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

c) Movimentos bruscos com as pernas enquanto dormia?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

e) Outros transtornos enquanto você dorme; por favor, descreva.

-
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana

**Instruções para Pontuação da Escala de
Pittsburgh para Avaliação da Qualidade de Sono (PSQI)**

O Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP) contém 19 questões auto-avaliativas e 5 questões avaliadas pelo companheiro(a) ou “convivente” (se um destes for disponível). Apenas as questões auto-avaliativas são incluídas na pontuação. Os 19 itens autoavaliativos são combinados para formar 7 componentes de pontuação, cada um tendo de 0 a 3 escores. Em todos os casos, um escore “0”, indica nenhuma dificuldade, enquanto um escore “3” indica grande dificuldade. Os sete componentes de pontuação são posteriormente adicionados para formar um escore “global”, tendo de 0 a 21 pontos, “0” indicando nenhuma dificuldade e “21” indicando grande dificuldade em todas as áreas.

A pontuação procede da seguinte forma:

Componente 1: Qualidade de sono subjetiva

Equivale ao escore obtido na questão #6 (0-3)

Escore do Componente 1: _____

Componente 2: Latência do sono

Escore da questão #2

<u>Resposta</u>	<u>Escore</u>
≤15 minutos	0
16-30 minutos	1
31-60 minutos	2
>60 minutos	3

Some os escores das questões #2 e #5a: _____

Soma de #2 e #5a

0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Escore do Componente 2: _____

Componente 3: Duração do sono

Equivale ao escore da questão #4

Resposta Escore

>7 horas	0
6-7 horas	1
5-6horas	2
<5horas	3

Escore do Componente 3: _____

Componente 4: Eficiência do sono habitual

Divida o total de horas de sono (questão #4) pelo total de horas na cama (diferença entre questão #3 e #4) e multiplique por 100.

(_____ / _____) x 100= _____ %

Eficiência do sono Escore do componente 4

>85%	0
75-84%	1
65-74%	2
<65%	3

Escore do Componente 4: _____

Componente 5: Distúrbios do sono

Some os escores das questões #5b-5j: _____

Escore do componente 5:

Soma de #5b-5j Escore do componente 5

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

Escore do Componente 5: _____

Componente 6: Uso de medicação para dormir

Equivale ao escore obtido na questão #7 (0-3)

Escore do Componente 6: _____

Componente 7: Disfunções no período do dia

Some os escores das questões #8 e #9: _____

<u>Soma de #8 e #9</u>	<u>Escore do componente 7</u>
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Escore do Componente 7: _____

Escore Global do PSQI

Some os escores dos 7 componentes:

Escore Global do PSQI: _____

Adaptado de: Buysse, DJ; Reynolds III, CF; Monk. TH; Berman, SR; & Kupfer, DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Research, 28(2), 193-213 (1989).

ANEXO G



HUWC/UFC
Comitê de Ética em Pesquisa
Cód CEP- 002.02.07

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 4011-8213 - FAX: (85) 281-4961 - E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 002.02.07

Pesquisador Responsável: Camila Andrade Mendes Medeiros

Departamento / Serviço:

Título do Projeto: “Acidente Vascular Cerebral – determinantes de morbidade e prognóstico.”

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou na sessão do dia 12/02/07 o projeto de pesquisa: “**Acidente Vascular Cerebral – determinantes de morbidade e prognóstico**”, tendo como pesquisadora responsável Camila Andrade Mendes Medeiros.

Baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), o Comitê de Ética resolve classificar o referido projeto como: **APROVADO**.

Por outro lado, recomendamos à prezada pesquisadora que suprima, na página 19, TCLE, item 3, o parágrafo: “Essa pesquisa é isenta de riscos”.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 14/02/08).

Fortaleza, 14 de fevereiro de 2007.

Dr. Francisco Flávio Leitão de Carvalho
Vice-Coordenador do CEP-HUWC

ANEXO H

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO (FASE I e III)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

Nome do sujeito da pesquisa: _____

Identidade: _____ Sexo: () M () F

Data de nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

CEP: _____ - _____ Cidade: _____ Estado: _____

Telefone: _____ Celular: _____

DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do projeto de pesquisa: “Doença Vascular Cerebral – Determinantes de Morbidade e Prognóstico”.
2. Pesquisadora: Camila Andrade Mendes Medeiros – Farmacêutica e Doutoranda em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UFC.

EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA AO PACIENTE

1. BENEFÍCIOS DA PESQUISA

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que vai estudar diferentes aspectos relacionados à Doença Vascular Cerebral.

Esse estudo favorece a identificação de fatores, tais como, apnéia do sono, síndrome das pernas inquietas, hipertensão arterial, excesso de peso ou obesidade, que estão influenciando sobre a capacidade funcional dos pacientes portadores de doença vascular cerebral. A identificação e intervenção sobre possíveis fatores determinantes da incapacidade funcional podem ajudar na recuperação do paciente.

2. PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS

Após sua aceitação a participar do estudo, você irá responder a escalas de comportamento relacionadas ao sono, síndrome de pernas inquietas e capacidade funcional.

Serão feitas medidas de peso e altura para determinação do índice de massa corpórea, perímetro cervical e relação cintura-quadril. Medidas da pressão arterial também serão realizadas.

3. DESCONFORTO E RISCOS ESPERADOS

Essa pesquisa é de baixo risco. Na qual você irá responder a algumas escalas de comportamento.

GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Você terá acesso a qualquer tempo às informações sobre a pesquisa, os procedimentos utilizados, os benefícios que poderão ser obtidos.
2. Você terá liberdade para retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo.
3. O estudo será totalmente confidencial, sua privacidade será preservada e suas informações serão mantidas em sigilo absoluto.

INFORMAÇÕES DE NOMES E TELEFONES ÚTEIS DA PESQUISA

Dra. Veralice Sales de Bruin, Departamento de Medicina Clínica: 3366-8052
Camila Andrade Mendes Medeiros, Departamento de Medicina Clínica: 3241-4685
Comitê de Ética em Pesquisa: 3366 - 8589

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar da presente pesquisa.

Fortaleza, _____ de _____ de 200__.

Assinatura ou digital do sujeito da pesquisa

Assinatura do pesquisador

Assinatura da testemunha

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO (FASE II)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

Nome do sujeito da pesquisa: _____
 Identidade: _____ Sexo: () M () F
 Data de nascimento: ____/____/_____
 Endereço: _____
 CEP: _____ - _____ Cidade: _____ Estado: _____
 Telefone: _____ Celular: _____

DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do projeto de pesquisa: “Acidente Vascular Cerebral – determinantes de Morbidade e Prognóstico”.
2. Pesquisadora: Camila Andrade Mendes Medeiros – Farmacêutica e Doutoranda em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UFC.

EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA AO PACIENTE

1. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que vai estudar diferentes aspectos relacionados à Doença Cerebral Vascular.

Esse estudo representa um avanço para o conhecimento sobre o tratamento de doença vascular cerebral e favorece a identificação de fatores, tais como, hipertensão arterial, diabetes, excesso de peso ou obesidade e apnéia do sono, que estão influenciando sobre a capacidade funcional dos pacientes portadores de Doença Vascular Cerebral. A identificação e intervenção sobre possíveis fatores determinantes da capacidade funcional podem ajudar na recuperação do paciente.

2. PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS

Após sua aceitação a participar do estudo, você irá responder a questionários relacionados ao sono, capacidade funcional, medicamentos utilizados nos últimos 30 dias, uso de bebidas alcoólicas, fumo e comorbidades associadas. Uma poligrafia será realizada durante uma noite inteira de sono no próprio hospital. Na manhã seguinte da poligrafia, às 8:00h da manhã, será realizado uma coleta de sangue, feita por profissional treinado, para dosar mediadores inflamatórios.

3. DESCONFORTO E RISCOS ESPERADOS

Essa pesquisa é de baixo risco. Para realização da poligrafia, que se trata de uma avaliação fisiológica não invasiva durante o sono, será necessário que você durma com uma faixa torácica, um sensor de fluxo de ar e um oxímetro no dedo. A coleta de sangue é um procedimento seguro que pode causar leve desconforto no local da picada, porém de curta duração, além de uma pequena mancha roxa que resolve sem maiores problemas.

ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Você terá acesso a qualquer tempo às informações sobre a pesquisa, os procedimentos utilizados, os benefícios que poderão ser obtidos.
2. Você terá liberdade para retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo.
3. O estudo será totalmente confidencial, sua privacidade será preservada e suas informações serão mantidas em sigilo absoluto.
4. Os exames serão realizados sem ônus para o paciente.

INFORMAÇÕES DE NOMES E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA

Dra. Veralice Sales de Bruin, Departamento de Medicina Clínica: 3366-8052
Camila Andrade Mendes Medeiros, Farmacêutica: 3241-4685
Comitê de Ética em Pesquisa: 3366 - 8589

CONSETIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar da presente pesquisa.

Fortaleza, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do pesquisador

Assinatura da testemunha