

# TÍTULO: RECORRÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO E DESFECHO FUNCIONAL EM PACIENTES COM RISCO MODERADO A ALTO PARA SÍNDROME DE APNEIA DO SONO

## I. RESUMO

**Introdução:** O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a segunda causa de morte e a principal causa de incapacidade no mundo e cerca de 13,5–38,9% deles ocorrem durante o sono. A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é altamente prevalente e um fator de risco independente para o AVC, associada à recorrência da doença e mortalidade, mas sua relevância no desfecho funcional após AVC é desconhecida. **Objetivo:** Determinar se escores de risco para SAOS estão associados à recorrência de AVC e incapacidade funcional. **Casuística, Material e Métodos:** Coorte observacional prospectiva, na qual pacientes com AVC isquêmico agudo foram recrutados a partir de um hospital público em Salvador. Dados sociodemográficos, fatores de risco cerebrovasculares e as escalas de risco para Apneia do Sono foram coletados no momento do recrutamento. Usamos o questionário STOP-Bang e o escore SOS para quantificar o risco de SAOS. STOP-Bang foi categorizado em baixo (0-2), moderado risco (3-4) e alto risco (5-8); enquanto o escore SOS em baixo risco (0-10), moderado risco (9-19) e alto risco ( $\geq 20$ ). Após 90 dias, coletamos dados de recorrência de AVC e o desfecho funcional foi avaliado através da escala modificada de Rankin (mRS). Desfecho funcional ruim foi definido como mRS = 3-6. **Resultados:** Entre outubro de 2018 e novembro de

2019 foram cadastrados 390 pacientes, com média de idade de 64 +/- 13 anos, sendo 190 (49,6%) deles do sexo feminino. Obtivemos dados de seguimento de apenas 383 destes. Após 90 dias, 216 (56,4%) pacientes tiveram um desfecho ruim. Neste grupo, os pacientes foram mais velhos [66 ( $\pm$ 13) vs. 60 ( $\pm$ 12) anos;  $p < 0,001$ ], predominantemente do sexo feminino [119 (55,1%) vs. 71 (42,5%);  $p = 0,018$ ] e tiveram maior escore na escala do *National Institute of Health Stroke* (NIHSS) na admissão [14 (intervalo interquartil – IQR 9-19) vs. 5 (IQR 3-8);  $p < 0,001$ ]. A mediana do escore STOP-Bang foi significativamente maior em pacientes com desfecho ruim [4 (IQR 3-5) vs. 3 (IQR 2-5);  $p = 0,001$ ]. Tal diferença não foi encontrada para o risco de apneia do sono baseado no escore SOS [11 (IQR 7-16) vs. 12 (IQR 7-17);  $p = 0,632$ ]. STOP-Bang permaneceu independentemente associado a um desfecho ruim, mesmo após ajuste para variáveis confundidoras (OR 1,68, 95% CI 1,05-2,72,  $p = 0,032$ ). Quando o STOP-Bang foi estratificado pelo risco de SAOS, pacientes com baixo, moderado e alto risco tiveram desfecho ruim em 90 dias em 37,7%, 58,9% e 63,2% dos casos, respectivamente ( $p = 0,003$ ). Em contraste, o escore SOS não mostrou associação com desfecho funcional, mesmo na análise não ajustada (OR 1,06, 95% IC 0,78-1,43,  $p = 0,717$ ). Oitenta e oito pacientes (23%) tiveram AVC ao despertar, sem diferença estatística entre os grupos [36 (21,6%) vs. 52 (24%);  $p = 0,626$ ]. Não encontramos associação entre os dois escores de apneia do sono e AVC ao despertar, mesmo na análise univariada [(SOS OR 1,1; 95% IC 0,76-1,52;  $p = 0,68$ ); (STOP-Bang OR 1,1; 95% 0,78-1,5;  $p = 0,59$ )]. Tivemos uma pequena taxa de recorrência de AVC (1,6%), portanto, nosso estudo não teve poder para identificar preditores de recorrência da doença. **Conclusão:** Um simples escore de risco de apneia do sono (STOP-

Bang) é independentemente associado à incapacidade funcional em pacientes com AVC isquêmico, mesmo após ajuste para variáveis confundidoras. Um tempo maior de observação é necessário para avaliar tal associação com AVC recorrente.

## II. SUMMARY / ABSTRACT

### STROKE RECURRENCE AND FUNCTIONAL OUTCOME IN PATIENTS WITH MODERATE TO HIGH SLEEP APNEA RISK

**Introduction:** Stroke is the second cause of death and a major cause of disability in the world, and about 13.5–38.9% of ischemic strokes occur during sleep. Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a highly prevalent and independent risk factor for stroke, associated with recurrence and mortality, but its relevance for functional outcomes is lacking. **Aims:** To determine if sleep apnea risk scores are associated with stroke recurrence and functional outcome in stroke patients. **Methods:** Prospective cohort, where consecutive patients with imaging-confirmed ischemic stroke were recruited from a public hospital in Salvador-Brazil. Demographic and cerebrovascular risk factor data and sleep apnea risk score were collected at baseline. We used STOP-Bang questionnaire (0 to 8) and SOS score (0-34) to quantify risk of OSA; higher scores indicating higher risk. Patients were followed for 90 days. Stroke recurrence data was collected and functional outcome was assessed by modified Rankin Scale (mRS). Poor outcome was defined as mRS = 3 to 6. **Results:** We enrolled 383 patients with ischemic stroke between October, 2018

and November, 2019. After 90 days, 216 (56.4%) had poor outcome. Patients with poor outcome were older [66 ( $\pm$ 13) vs. 60 ( $\pm$ 12) years;  $p=0.000$ ], more often female [119 (55.1%) vs. 71 (42.5%);  $p=0.018$ ] and had higher NIHSS on admission [14 (interquartile range – IQR 9-19) vs. 5 (IQR 3-8);  $p<0.001$ ]. Median STOP-Bang score was significantly higher in patients with poor outcome [4 (IQR 3-5) vs. 3 (IQR 2-5);  $p = 0.001$ ]. Median SOS score was not difference between groups [11 (IQR 7-16) vs. 12 (IQR 7-17);  $p=0.632$ ]. In multivariable analysis, STOP-Bang score was independently associated with poor prognosis after adjustment for confounding variables (OR 1.68, 95% CI 1.05 to 2.72,  $p=0.032$ ). When STOP-BANG score was stratified by OSA risk, patients with low, moderate and high OSA risk reached poor outcomes in 37.7%, 58.9% and 63.2% of cases, respectively ( $p=0.003$ ). In contrast, we did not find association between SOS score and functional outcome, even in non-adjusted analysis (OR 1.06, 95% CI 0.78-1.43,  $p=0.717$ ). Eighty-eight patients (23%) woke-up with stroke, with no difference between groups [36 (21.6%) vs. 52 (24%);  $p=0.626$ ]. There was no association between sleep apnea scores and wake-up stroke in the univariate analysis [(SOS OR 1.1; 95% CI 0.76-1.52;  $p=0.68$ ); (STOP-Bang OR 1.1; 95% CI 0.78-1.5;  $p=0.59$ )]. Stroke recurred in a small proportion of patients (1.6%) and thus, our study was not powered to detect predictors of stroke recurrence. **Conclusion:** A simple sleep apnea score (STOP-Bang) is independently associated with poor functional outcome in ischemic stroke patients, even after adjustment for confounding variables. A longer time of observation is necessary to evaluate its association with stroke recurrence.

PALAVRAS-CHAVE: Acidente Vascular Cerebral isquêmico, Apneia do Sono, AVC, SAOS

KEYWORDS: Ischemic Stroke, Sleep Apnea, Stroke, OSA

**Tabela 1.** Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes admitidos com Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico agudo, estratificado pelo desfecho baseado na escala de Rankin modificada (mRS) (bom = mRS 0-2; ruim = mRS 3-6).

	<b>Total (n=383)</b>	<b>Bom desfecho (n=167)</b>	<b>Desfecho ruim (n=216)</b>	<b>p</b>
<b>Dados demográficos/antropométricos</b>				
Idade em anos (média +/- DP)	64 ±13	60 ±12	66 ±13	<0,001
Sexo feminino, n (%)	190 (49,6)	71 (42,5)	119 (55,1)	0,018
Raça, n (%)				0,749
Branco	100/377 (26,5)	42/163 (25,8)	58/214 (27,1)	
Negro	108/377 (28,6)	50/163 (30,7)	58/214 (27,1)	
Pardo	169/377 (44,8)	71/163 (43,5)	98/214 (45,8)	
Índice de Massa Corpórea, média +/- DP	26,9 ± 4,6	26,5 ± 4,0	27,3 ± 5,2	0,097
Circunferência abdominal em cm média +/- DP	95,7 ±14,7	96,4 ±12,4	95,9 ±16,4	0,754
<b>Dados admissionais</b>				

Escore STOPBANG, mediana (IQR)	5 (4-5)	3 (2-5)	4 (3-5)	0,001
STOPBANG categorizado, n (%)				0,002
Baixo risco (0-10)	69 (18)	43 (25,8)	26(12)	
Moderado risco (11-19)	180 (47)	74 (44,3)	106 (49,1)	
Alto risco ( $\geq 20$ )	133 (35)	50 (29,9)	84 (38,9)	
Escore SOS, mediana (IQR)	11 (7-11)	12 (7-17)	11 (7-16)	0,632
SOS categorizado, n (%)				0,002
Baixo risco (0-10)	174 (45,4)	76 (45,5)	98 (45,4)	
Moderado risco (11-19)	163 (42,6)	73 (43,7)	90 (41,6)	
Alto risco ( $\geq 20$ )	46 (12)	18 (10,8)	28 (13)	
NIHSS admissional, mediana (IQR)	9 (5-16)	5 (3-8)	14 (9-19)	<0,001
Tempo do início dos sintomas ao primeiro atendimento em min, mediana (IQR)	219 (118-658)	193 (102-600)	226 (109-635)	0,139
AVC ao despertar, n (%)	88 (23)	36 (21,6)	52 (24)	0,626
Local de internamento, n (%)				<0,001
Unidade de AVC	291 (76)	142 (85)	149 (69)	
UTI	38 (9,9)	7 (4,2)	31 (14,3)	
Enfermaria	54 (14,1)	18 (10,8)	36 (16,7)	
Classificação de Oxfordshire, n (%)				<0,001
Circulação Anterior Total	72 (18,8)	7 (4,2)	65 (30,1)	
Circulação Anterior Parcial	126 (32,9)	60 (35,9)	66 (30,6)	

Síndrome Lacunar	130(33,9)	74 (44,3)	56 (25,9)	
Circulação Posterior	55(14,4)	26 (15,6)	29 (13,4)	
Terapia trombolítica, n (%)	112 (29,2)	52 (31,1)	60 (27,8)	0,498
<b>Fatores de Risco</b>				
Tabagismo, n (%)				0,783
Nunca	212 (55,2)	91 (54,2)	121 (56)	
Prévio	119(31,2)	51 (30,7)	68 (31,5)	
Atual	52 (13,6)	25 (15,1)	27 (12,5)	
Etilismo atual, n (%)	156 (40,7)	83 (49,7)	73 (33,8)	0,002
Hipertensão, n (%)	316 (81,1)	128 (77,1)	182 (84,3)	0,087
Diabetes, n (%)	132 (33,9)	48 (28,9)	83 (38,4)	0,064
Fibrilação Atrial, n (%)	79 (20,2)	28 (17,3)	49 (22,9)	0,197
Doença Arterial Coronariana, n (%)	53 (13,6)	21 (12,7)	29 (13,6)	0,879
Sorologia para Chagas, n (%)				0,988
Positiva	23/379 (6,1)	10/165 (6,1)	13/214 (6,1)	
Negativa	38/379 (10)	17/165 (10,3)	21/214 (9,8)	
Não realizada	318/379 (83,9)	138/165 (83,6)	180/214 (84,1)	
Dislipidemia, n (%)				0,348
LDL-c > 130	94/355 (26,5)	47/155 (30,3)	47/200 (23,5)	

HDL-c < 45	197/355 (55,5)	83/155 (53,5)	114/200 (57)	
Não	64/355 (18)	25/155 (16,1)	39/200 (19,5)	
Síndrome Metabólica, n (%)	146 (37,5)	58 (35,6)	80 (38,8)	0,588
AVC prévio, n (%)	112 (28,8)	35 (21,1)	74 (34,3)	0,006
mRS prévio, n (%)				<0,001
0	285 (74,4)	151 (90,4)	134 (62,1)	
1	46 (12)	11 (6,6)	35 (16,2)	
2	26 (6,8)	5 (3)	21 (9,7)	
3	19 (5)	0	19 (8,8)	
4	5 (1,3)	0	5 (2,3)	
5	2 (0,5)	0	2 (0,9)	
<b>Uso prévio de medicações, n (%)</b>				
Estatina	107 (27,9)	36 (21,6)	69 (31,9)	0,037
Aspirina	105 (27,4)	40 (24)	65 (30,1)	0,247
Outro antiplaquetário	14 (3,7)	3 (1,8)	11 (5,1)	0,107
<b>Classificação etiológica do AVC, n (%)</b>				0,002
Oclusão de Grandes Artérias	62(16,9)	19 (11,4)	43 (19,9)	
Oclusão de Pequenas Artérias	56(14,6)	35 (21)	21 (9,7)	
Cardioembólico	109 (28,5)	47 (28,1)	62 (28,7)	
Outras causas				



Criptogênico	11 (2,9)	5 (3)	6 (2,8)	
Estenose Intracraniana	117 (30,5)	53 (31,7)	64 (29,6)	
	28 (7,3)	8 (4,8)	20 (9,3)	

**Tabela 2.** Associação multivariada entre risco de apneia do sono baseada no STOP-Bang e prognóstico ruim (Rankin 3-6).

Covariáveis	OR ajustado; 95% IC	p-valor
STOP-BANG	1,575 (1,175-2,124)	0,003
STOP-BANG, idade, sexo	1,787 (1,282-2,514)	0,001
STOP-BANG, idade, sexo, NIHSS	1,655 (1,098-2,525)	0,017
STOP-BANG, idade, sexo, NIHSS, comorbidades*	1,675 (1,049-2,705)	0,032
STOP-BANG, idade, sexo, NIHSS, comorbidades*, etiologia**	1,681 (1,050-2,723)	0,032

\*Alcoolismo, hipertensão, diabetes, acidente vascular cerebral (AVC) prévio, escala modificada de Rankin pré-AVC

\*\*Classificação etiológica do AVC

**Tabela 3.** Associação multivariada entre risco de apneia do sono baseada no SOS e prognóstico ruim (Rankin 3-6).

Covariáveis	OR ajustado; 95% IC	p-valor
SOS	1,057 (0,784-1,429)	0,717
SOS, idade, sexo	1,095 (0,804-1,406)	0,565

SOS, idade, sexo, NIHSS	1,078 (0,738-1,578)	0,698
SOS, idade, sexo, NIHSS, comorbidades*	1,106 (0,742-1,649)	0,621
SOS, idade, sexo, NIHSS, comorbidades*, etiologia**	1,115 (0,742-1,678)	0,601

\*Alcoolismo, hipertensão, diabetes, acidente vascular cerebral (AVC) prévio, escala modificada de Rankin pré-AVC

\*\*Classificação etiológica do AVC

**Tabela 4.** Casos de AVC recorrente

	<b>Causa etiológica do AVC</b>	<b>Desfecho após 90 dias baseado no Rankin</b>	<b>Risco de Apneia do Sono baseado no escore SOS</b>	<b>Risco de Apneia do Sono baseado no escore STOP-Bang</b>
<b>Caso 1</b>	Cardioembólico	Bom	Baixo	Moderado
<b>Caso 2</b>	Oclusão de Pequenas Artérias	Ruim	Baixo	Moderado
<b>Caso 3</b>	Oclusão de Pequenas Artérias	Bom	Moderado	Moderado
<b>Caso 4</b>	Oclusão de Grandes Artérias	Bom	Moderado	Alto
<b>Caso 5</b>	Indeterminado	Ruim	Alto	Alto
<b>Caso 6</b>	Oclusão de Grandes Artérias	Ruim	Baixo	Moderado

**Tabela 5.** Associação entre o risco para Apneia do Sono e AVC ao despertar (WUS)

<b>Escore</b>	<b>OR não ajustado</b>	<b>95% IC</b>	<b><i>p</i></b>
SOS	1,075	(0,758-1,526)	0,68
STOP-Bang	1,098	(0,781-1,543)	0,59