

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
FACULDADE DE MEDICINA

**PADRÃO DIA-NOITE DE MORTE CARDIOVASCULAR NA
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

EMERSON FERREIRA MARTINS

ORIENTADOR: PROF. DR. DENIS MARTINEZ

Porto Alegre/RS

2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
FACULDADE DE MEDICINA

**PADRÃO DIA-NOITE DE MORTE CARDIOVASCULAR NA
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO**

EMERSON FERREIRA MARTINS

ORIENTADOR: PROF. DR. DENIS MARTINEZ

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
para obtenção do título de Mestre.*

Porto Alegre/RS

2014

CIP - Catalogação na Publicação

Ferreira Martins, Emerson

Padrão dia-noite de morte cardiovascular na apneia obstrutiva do sono / Emerson Ferreira Martins. -- 2014.

62 f.

Orientador: Denis Martinez.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Apneia do sono. 2. Doença cardiovascular. 3. Mortalidade. 4. Padrão dia-noite. I. Martinez, Denis, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria do Rosário e Cícero por todo carinho e empenho em minha educação, à minha irmã, Jade, pelo incentivo incondicional, e à minha esposa Lívía, por todo o apoio ao meu crescimento profissional.

Ao meu orientador Dr. Denis Martinez, inestimável professor, que me recebeu em seu grupo de pesquisas dando-me a oportunidade de conhecer um novo mundo, o qual admiro cada vez mais. Obrigado por todo empenho e ensinamentos.

Aos meus colegas pesquisadores do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Sono pelo companheirismo e aprendizado.

Aos alunos de iniciação científica Gabi, Gabriela, Karoline, Lauren, Raquel, Rodrigo e Pedro pelo grande auxílio nos diversos projetos desenvolvidos pelo nosso grupo, em especial a este sobre mortalidade. Muito obrigado.

À equipe do Núcleo de Informação de Saúde por cederem os dados sobre mortalidade para este trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares (UFRGS).

À nossa querida Sirlei pela simpatia, amor e compreensão, que tanto me ajudou quando eu mais precisava.

Às minhas queridas amigas Cintia e Alicia pelo grande apoio em todos os momentos dessa jornada.

A todos os amigos e conhecidos que direta ou indiretamente contribuíram para que eu sempre continuasse em frente.

*Somos feitos da matéria dos sonhos;
nossa vida pequenina é cercada pelo sono.*

William Shakespeare, A Tempestade, Ato IV, Cena I

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	7
REVISÃO DA LITERATURA	8
Apneia do sono.....	8
Diagnóstico da apneia do sono	10
Epidemiologia da apneia do sono	12
Consequências cardiovasculares da apneia do sono.....	14
Tratamento para apneia do sono	15
Mortalidade e apneia do sono	17
Horário de óbito e apneia do sono	35
ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO	38
JUSTIFICATIVAS	38
OBJETIVO GERAL.....	39
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
FINANCIAMENTO	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA	40
ARTIGO EM INGLÊS.....	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO.....	64

INTRODUÇÃO

Apneia obstrutiva do sono é reconhecidamente fator de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A incidência de eventos cardiovasculares tais como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral é elevada em pacientes com apneia do sono. Quanto maior a gravidade da apneia do sono maior é o risco de mortalidade, principalmente para indivíduos com índice de apneia-hipopneia acima de 30 eventos por hora. No entanto, terapia com pressão positiva contínua nesses pacientes pode eliminar a apneia do sono e suas consequências.

Na população geral, eventos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte súbita cardíaca ocorrem majoritariamente no período da manhã. Em pacientes com apneia do sono, morte súbita cardíaca ocorre com padrão circadiano, diferentemente da população em geral, com pico entre meia-noite e 6 horas da manhã.

Em ampla revisão da literatura, encontraram-se 58 estudos sobre mortalidade na apneia do sono publicados desde 1988. Horário de morte em pacientes com apneia do sono só foi mencionado em oito estudos e em apenas um foi abordado especificamente esse assunto.

O conhecimento sobre o padrão dia-noite de morte em pacientes com apneia do sono, apesar do potencial para auxiliar no cuidado desses pacientes, ainda é incipiente. A lacuna no conhecimento sobre horário de morte de pacientes com apneia do sono é particularmente digna de nota.

Este estudo visa a avaliar o padrão circadiano de mortalidade cardiovascular em pacientes com apneia do sono. Os dados são oriundos de casos consecutivos avaliados por polissonografia entre 1986 e 2014.

Este é o primeiro estudo avaliando a relação do horário de óbito cardiovascular com presença ou ausência de apneia do sono. Os resultados obtidos confirmam a ausência de padrão específico de hora da morte na apneia do sono.

REVISÃO DA LITERATURA

Apneia do sono

Durante o século 19 um tipo particular de paciente foi descrito pelos médicos: obeso, sonolento, ronco muito alto, sufocamentos repetidos e movimentos bruscos durante o sono.¹ A relação entre estes sintomas, entretanto, só foi descrita bem mais tarde.

Em 1890, Silas Weir Mitchell descreveu um homem de 56 anos que, durante o sono, respirava menos e menos até que ele finalmente parava de respirar completamente. O problema dele piorou ao longo do tempo até que o paciente "morreu de repente em um desses surtos de insuficiência respiratória".²

Burwell e cols. em 1956 descreveram um caso de obesidade e sonolência e chamaram de “uma síndrome pickwickiana” devido à semelhança do paciente com Joe (Figura 1), o menino gordo sonolento do livro de Charles Dickens escrito em 1836 – *The Pickwick Papers*.³ Essa foi a primeira vez em que foi utilizado o termo “pickwickiano” para descrever esses pacientes.⁴



Figura 1. Personagem Fat Boy Joe do livro de Charles Dickens *The Pickwick Papers*. Adaptado da referência 4.

Na década de 60, a verdadeira natureza do problema dos pacientes pickwickianos foi revelada com a utilização de métodos eletrofisiológicos de monitorização durante o sono, uma forma ainda incipiente de polissonografia.⁵ Esses estudos revelaram que os sintomas da sonolência excessiva diurna e as noites agitadas eram causados por interrupções intermitentes na respiração dos indivíduos durante o sono, resultando em hipoxemia episódica e repetida despertares durante a noite.

Em 1972, na Itália, por sugestão de um especialista respiratório e um neurologista pesquisador do sono, o primeiro simpósio sobre problemas respiratórios relacionados ao sono incluiu ambas as especialidades para discussão.⁶ Nesse encontro, novo conceito para esses pacientes começou a evoluir e futuramente foi chamado de “apneia do sono”.

Existem vários transtornos respiratórios relacionados ao sono. A apneia do sono engloba três categorias: obstrutiva, central e mista (ambas obstrutivas e centrais).⁷

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada pela oclusão repetitiva, total ou parcial, da via aérea superior durante o sono, exigindo um despertar para que a ventilação retorne ao normal (Figura 2). Como consequências essas obstruções resultam em despertares breves e dessaturação de oxigênio.^{8,9}

O colapso das paredes da faringe ocorre devido à complacência destes tecidos durante o sono. Os mecanismos que contribuem para o colapso da via aérea superior incluem: 1) redução da atividade dos músculos abdutores da faringe na transição da vigília para o sono¹⁰; 2) luz da faringe diminuída¹¹; 3) diminuição do volume de reserva expiratória pulmonar¹²; 4) instabilidade do controle ventilatório¹³; 5) deslocamento de líquidos das pernas em direção à região do pescoço no decúbito.¹⁴

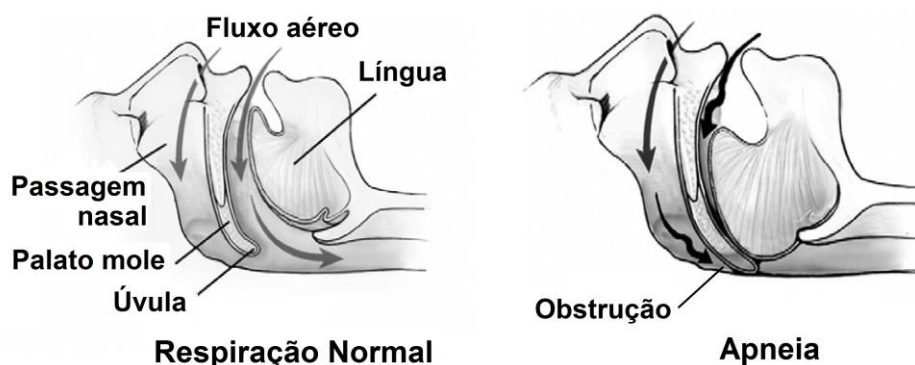


Figura 2. Desenho esquemático da faringe na respiração normal e na apneia obstrutiva do sono. Adaptado da referência 36.

A apneia central do sono (ACS) é causada por cessação temporária da atividade dos centros neurais reguladores da respiração. A cessação ocorre quando o estímulo ventilatório da PaCO₂ e da SaO₂ se reduzem abaixo do limiar de apneia, resultando em ausência de movimentos tóraco-abdominais.^{15, 16} Presença ou ausência de esforço respiratório é a diferença entre apneias centrais e obstrutivas (Figura 3).¹⁷ A ACS é prevalente em 33¹⁸ a 40%¹⁹ dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.^{20, 21}

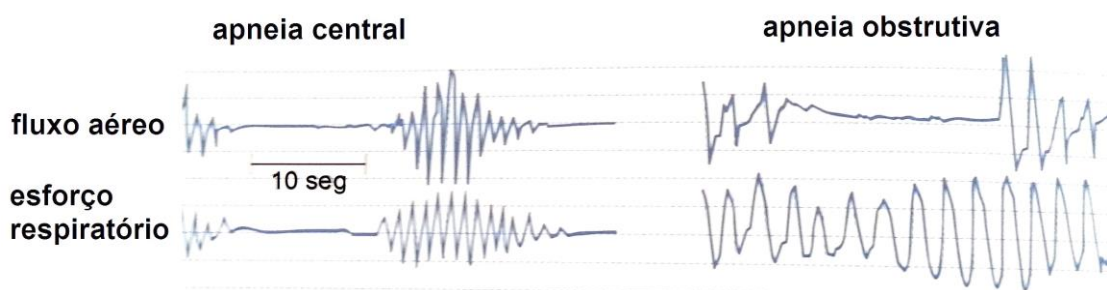


Figura 3. Diferença entre apneia obstrutiva e central em relação ao esforço respiratório. Adaptado da referência 22.

Diagnóstico da apneia do sono

A polissonografia é o exame padrão para o diagnóstico da apneia do sono.²³ A polissonografia tem alto custo e os laboratórios do sono onde o paciente deve passar a noite são limitados.

Para identificar casos de risco e com indicação de polissonografia utilizam-se questionários validados. Os principais são: 1) escala de sonolência de Epworth²⁴; 2) questionário de Berlin²⁵ e 3) STOP-BANG²⁶.

As apneias e hipopneias do sono se enquadram dentro dos transtornos respiratórios do sono. A apneia é definida como a total interrupção do fluxo aéreo para os pulmões por pelo menos 10 segundos e hipopneia (Figura 4) como a redução de cerca de 50% do fluxo acompanhada de dessaturação de oxigênio maior que 3% e/ou de evidência de despertares no eletroencefalograma.⁷

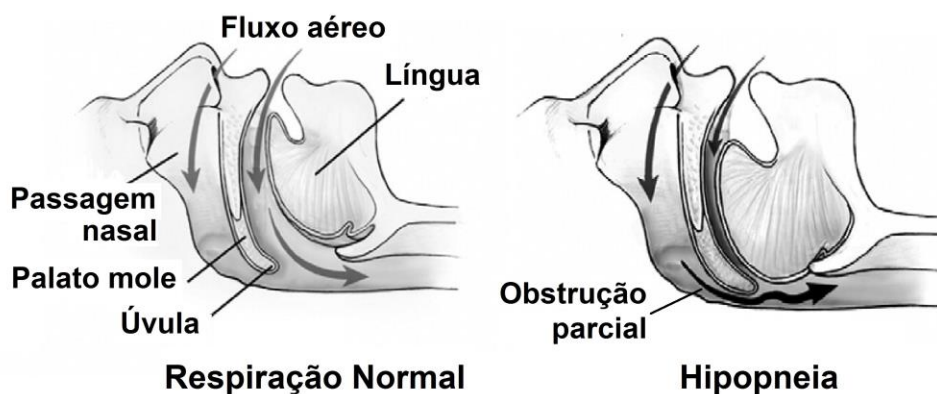


Figura 4. Desenho esquemático da faringe na respiração normal e na hipopneia obstrutiva do sono. Adaptado da referência 36.

A gravidade da apneia do sono pode ser classificada de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH). Obtêm-se o IAH dividindo o número total de episódios de apneias e hipopneias pelo número de horas totais de sono.

Outro critério diagnóstico para apneia do sono também inclui os chamados despertares relacionados ao aumento do esforço respiratório, devido à maior resistência das vias aéreas superiores (Respiratory effort-related arousal, RERA). Nos RERAs não se observa dessaturação de oxigênio. Somando os eventos de apneia e hipopneia + RERA e dividindo pelo tempo total de sono obtêm-se o índice de distúrbio respiratório (IDR).

Conforme a Academia Americana de Medicina do Sono considera-se o IAH ou IDR normal quando menor que 5 eventos/hora. Se o IAH ou IDR estiver entre 5 e 15 eventos/h, o caso será considerado leve; IAH ou IDR maior que 15 e menor que 30 eventos/h, moderado; e acima de 30 eventos/h, grave.

As apneias do sono são classificadas como síndromes na Classificação Internacional dos Transtornos do Sono.⁷ A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) compreende os sinais e sintomas aliados à presença significativa de apneias e hipopneias durante o sono. Os critérios para diagnóstico da síndrome, segundo a Academia Americana do Sono estão expostos no Quadro 1.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para a síndrome da apneia obstrutiva do sono no adulto
Critérios (A + B + D) ou (C + D)

A) No mínimo uma das seguintes queixas:

- Episódios involuntários de sono durante a vigília
- Sonolência excessiva diurna (SED)
- Sono não reparador
- Fadiga
- Insônia
- Acordar com pausas respiratórias, engasgos ou asfixia
- Relato de ronco alto e/ou pausas respiratórias no sono por observador

B) Polissonografia (PSG): cinco ou mais eventos respiratórios detectáveis (apneias e/ou hipopneias e/ou despertares esforço respiratório-relacionados)/hora de sono. Evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

C) PSG: 15 ou mais eventos respiratórios detectáveis (apneias e/ou hipopneias e/ou despertares relacionados a esforço respiratório)/hora de sono. Evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

D) O distúrbio não pode ser mais bem explicado por outro distúrbio do sono, doenças médicas ou neurológicas, uso de medicações ou distúrbio por uso de substâncias.

Epidemiologia da apneia do sono

Após os primeiros relatos de caso e caracterização dos pacientes com apneia do sono, surgiram estudos visando a quantificar a prevalência dessa nova doença na população.

Lavie em 1980, já relatava em seu estudo com 1502 trabalhadores industriais de Israel a prevalência de 5% de sonolência excessiva diurna. O autor interpretou que 1,5% deles sofriam de apneia do sono. Entretanto utilizou apenas questionários para avaliação da apneia do sono.²⁷

Os primeiros dados baseados em polissonografia vieram do estudo de Young e cols. publicados em 1993 no *The New England Journal of Medicine*. Seiscentas e duas pessoas, homens e mulheres de 30 a 60 anos, da coorte de Winsconsin (*Winsconsin Sleep Cohort Study*) foram avaliadas. Índice de apneia-hipopneia ≥ 5 eventos/hora foi encontrado em 24% dos homens e 9% das mulheres. No entanto, os autores acrescentaram três perguntas sobre sonolência como critério diagnóstico. Com isso, a prevalência caiu para 4% em homens e 2% em mulheres. Sexo masculino e obesidade foram fortes preditores de apneia do sono.²⁸

Bixler e cols., em 2001, analisaram 1000 mulheres e 741 homens nos Estados Unidos. Utilizando IAH ≥ 10 eventos/hora e sintomatologia diurna (sonolência diurna,

hipertensão ou outras complicações cardiovasculares) os autores encontraram prevalência de apneia do sono em 3,9% dos homens e 1,2% das mulheres.²⁹

Em 2004, foram publicados três estudos sobre a prevalência da apneia do sono. Cada um deles ofereceu dados sobre diferentes populações do mundo.

Na Espanha, Durán e cols. avaliaram 2148 indivíduos com idade entre 30 e 70 anos. Índice de apneia-hipopneia ≥ 5 eventos/hora foi prevalente em 26% dos homens e 28% das mulheres. A prevalência de apneia do sono foi de 19% em homens e 15% em mulheres quando utilizado o critério de índice de apneia-hipopneia ≥ 10 eventos/hora. Ao utilizarem IAH ≥ 10 associado a sonolência excessiva diurna, a prevalência caiu para 3,4% em homens e 3% em mulheres. Este estudo é o único a demonstrar maior prevalência de OSA em mulheres do que em homens. As mulheres também apresentavam mais sonolência do que homens.³⁰

Na Índia, Udwadia e cols. realizaram polissonografia em 250 homens entre 35 e 65 anos. A prevalência de índice de apneia-hipopneia ≥ 5 foi de 19,5%. Utilizando sintomas de sonolência essa prevalência caiu para 7,5%.³¹

Na Coreia, Kim e cols. avaliaram 457 homens e mulheres entre 40 e 69 anos. Índice de apneia-hipopneia ≥ 5 foi prevalente em 27% dos homens e 16% das mulheres. Ao associarem IAH ≥ 5 e sonolência excessiva diurna a prevalência diminuiu para 4,5% em homens e 3,2% em mulheres.³²

Em 2010, Tufik e cols.³³ publicaram estudo epidemiológico cuidadosamente aplicado na população de São Paulo. Avaliaram a prevalência de apneia do sono utilizando polissonografia em laboratório. O estudo incluiu 1042 pessoas de 20 a 80 anos (média de 42 anos). Os autores observaram índice de apneia-hipopneia ≥ 5 em 32,8% dos indivíduos. A prevalência de IAH ≥ 15 foi 24,8% em homens e 9,6% em mulheres. IAH ≥ 5 foi prevalente em 96% dos homens e 94% das mulheres com idade entre 70 e 80 anos.

Essa alta prevalência foi maior que a de estudos anteriores.³⁴ Os autores justificam essa diferença devido a diferentes metodologias aplicadas, diminuição das perdas, proporções maiores de índice de massa corporal (IMC) elevado, pontos de corte diferentes no IAH e inclusão de pessoas com mais de 70 anos.

Em 2013, Young e cols.³⁵ publicaram dados de 1520 indivíduos examinados entre 2007 e 2010. Esse estudo atualizou os dados do estudo de 1993²⁸, coletados entre 1988 e 1993. A faixa etária dos servidores públicos do *Winsconsin Sleep Cohort Study* era inicialmente entre 30 e 60 anos, passando no segundo relato para 30 a 70 anos. A

prevalência de IAH ≥ 5 e sonolência excessiva diurna cresceu de 4 para 14% em homens e de 2 para 12% em mulheres. Usando critério de IAH ≥ 15 a prevalência ficou em 13% para homens e 6% para mulheres. Os autores observaram aumento na prevalência da apneia do sono de 14 a 55% dependendo dos subgrupos analisados.

Os estudos de prevalência da apneia do sono têm ampla faixa de resultados utilizando o critério diagnóstico de IAH ≥ 5 , 14 a 27% entre homens e 9 a 28% entre mulheres. Ao utilizarem como critério IAH ≥ 5 + sintomas os dados variaram de 3,4 a 13% entre homens e de 1,2 a 6% entre as mulheres. Nota-se nos estudos mais recentes de Tufik e Young aumento substancial da prevalência da apneia do sono, certamente devido ao aumento de peso e idade da população.

Consequências cardiovasculares da apneia do sono

A principal causa de doenças cardiovasculares é a hipertensão. Apneia do sono é a principal causa identificável de hipertensão. A regra é que pacientes hipertensos permaneçam com seu quadro de apneia do sono não diagnosticado.³⁶

Os primeiros estudos da relação entre apneia do sono e hipertensão não conseguiram esclarecer o efeito de confundidores como sexo, idade, IMC, fumo, alcoolismo, etc. Em 2000, três estudos bem controlados foram publicados, constituindo-se em evidência de que hipertensão pode ser consequência de apneia do sono.

Nieto e cols. a partir de dados do *Sleep Heart Health Study* coletados entre 1995 e 1998, analisaram a relação apneia-hipertensão em 6132 pessoas. Observaram relação dose-resposta entre o IAH e presença de hipertensão. Pessoas com IAH normal, entre 1,5 e 4,9, já demonstravam associação com hipertensão em relação aos com IAH de 0 a 1,5.³⁷

Peppard e cols., a partir do *Wisconsin Sleep Cohort Study*, avaliaram os dados de 709 pessoas num seguimento mínimo de 4 anos. Demonstraram associação entre gravidade da apneia do sono e hipertensão. Mesmo com valores normais de IAH entre 0,1 e 4,9 a chance de ter hipertensão aumentou 42%.³⁸

Lavie e cols. investigaram os dados polissonográficos de 2677 pessoas entre 20 e 85 anos (média de 10 anos de acompanhamento). A chance de ter hipertensão nessa população aumentou 12% para cada aumento de 10 eventos apneicos.³⁹

Em 2003, após décadas de evidências sobre a associação entre apneia do sono e hipertensão, o JNC-7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) relatou: dentre as causas identificáveis de hipertensão, a primeira a se considerar é a apneia do sono.⁴⁰ Desde então, investigar apneia do sono passou a fazer parte das diretrizes para prevenção e manejo da hipertensão. Mais de uma década depois, a investigação de apneia do sono permanece pouco comum.

CAUSAS IDENTIFICÁVEIS DE HIPERTENSÃO

- Apneia dos sono
- Doença renal crônica
- Aldosteronismo primário
- Doença renovascular
- Terapia esteroide crônica
- Síndrome de Cushing
- Feocromocitoma
- Coarctação da aorta
- Doença da tireoide ou paratireoide

Quadro 2. JNC-7. Causas identificáveis de hipertensão. Adaptado da referência 40.

O papel da hipóxia intermitente⁴¹ e da fragmentação do sono na apneia do sono está bem estabelecido como causadores de problemas cardiovasculares.⁴² Pacientes com apneia do sono demonstram alto risco para diversas doenças cardiovasculares,^{43, 44, 45, 46} tais como arritmia cardíaca,^{47, 48} insuficiência cardíaca,⁴⁹ infarto do miocárdio^{50, 51} e acidente vascular cerebral.^{52, 53}

Tratamento para apneia do sono

Redução do peso corporal através de dietas é a maneira mais efetiva de reduzir a gravidade da apneia do sono,⁵⁴ diminuindo o ronco e melhorando a qualidade do sono. Mudanças no estilo de vida, hábitos alimentares saudáveis e atividades físicas beneficiam pacientes com apneia do sono.^{55, 56}

Abordagens cirúrgicas para tratamento da apneia do sono também trazem benefícios aos pacientes, como distração osteogênica para avanço mandibular^{57, 58, 59} e

tonsilectomia em casos das apneias serem geradas por hipertrofia tonsilar.^{60, 61} Traqueostomia também pode ser realizada em alguns casos.⁶²

O uso de aparelhos de pressão positiva contínua na via aérea (*continuous positive airway pressure* – CPAP) foi introduzido em 1981⁶³ para o tratamento de pacientes com apneia do sono e atualmente é o tratamento mais eficaz e de menor risco para a apneia do sono.⁶⁴ O aparelho consiste num rotor de pequenas dimensões que gera pressão aérea contínua. Uma máscara aplicada sobre o nariz garante que a pressão do ar inspirado mantenha aberta a faringe. A pressão é ajustada individualmente para manter a faringe permeável e eliminar eventos respiratórios como apneias e hipopneias, ronco e dessaturação da hemoglobina, durante todas as fases do sono e em qualquer posição corporal.^{64, 65, 66} A eficácia do CPAP foi testada em diversos estudos. Este tratamento só é eficaz se o doente aderir, mas a falta de adesão varia entre 10 e 50% dos casos. As causas de abandono do tratamento com CPAP estão ligadas a dificuldades de adaptação, alto custo do aparelho, intolerância a pressões elevadas e efeitos secundários como boca seca, rinite e dor mandibular.^{67, 68}

O equipamento deve ser usado todas as noites. Mesmo com adesão parcial o CPAP reduz a sonolência, melhora qualidade de vida, sintomas neurocognitivos,⁶⁹ e pressão arterial^{70, 71, 72} A terapia com CPAP também melhora a vitalidade, aspectos sociais e saúde mental.⁷³ Após o tratamento com CPAP, pacientes com AOS tiveram aumento nos estágios N3, N4 e no REM do sono.^{74, 75} CPAP também pode ser associado com significativos benefícios económicos reduzindo os gastos com cuidados de saúde.⁷⁶

Alternativa para tratamento de pacientes com apneia do sono é o uso de aparelho removível oral para o avanço da mandíbula.^{77, 78} Autores como Ryan⁷⁹, Gale et al.⁸⁰ e Kyung⁸¹ comprovaram, por meio de tomografia computadorizada na posição supina, em vigília, que o avanço mandibular, proporcionado pelo aparelho intraoral é capaz de ampliar tridimensionalmente o conduto faríngeo, mormente no plano lateral da região retropalatal e retroglossal, podendo este mecanismo ser o responsável pela redução significativa da gravidade da apneia do sono.⁸²

Em estudo de Anandam e cols.⁸³ foram acompanhados pacientes com apneia do sono grave por aproximadamente 6 anos. Para os pacientes sem adesão ao tratamento com CPAP foi indicado o aparelho de avanço mandibular. Após o seguimento do estudo os autores descreveram que o aparelho intraoral foi efetivo na redução do risco de eventos cardiovasculares fatais nesses pacientes com apneia do sono grave.

Mortalidade e apneia do sono

Pouco mais de uma década após sua descrição, já se percebiam desfechos potencialmente fatais em indivíduos com apneia do sono. As primeiras coortes geraram relatórios ainda na década de 80 e continuam ampliando a compressão da letalidade da apneia do sono. A dúvida sobre o risco de morte durante o sono também tem sido objeto de diversos relatos.

No primeiro relato existente sobre mortalidade da apneia do sono, Bliwise e cols.⁸⁴, em 1988, acompanharam por doze anos 198 idosos com média de idade de 67 anos, 69 homens e 129 mulheres. Do total, faleceram 20 idosos. Destes, oito, por doenças cardiovasculares. Os resultados do estudo demonstraram relação pouco consistente entre apneia do sono e mortalidade.

Ainda em 1988, três outros estudos foram publicados. Destes, dois^{85, 86} foram retrospectivos, com amostras pequenas, apenas com pacientes do sexo masculino. As análises não eram controladas para IMC.

No segundo estudo de 1988, He e cols.⁸⁵ analisaram retrospectivamente os dados de 385 homens diagnosticados entre 1978 e 1986. Nenhum homem tratado com CPAP ou traqueostomia faleceu. Os casos tratados cirurgicamente com uvulopalatofaringoplastia tiveram sobrevida similar à daqueles não tratados para apneia. Maior mortalidade foi associada a homens com mais de 20 apneias por hora (Figura 5).

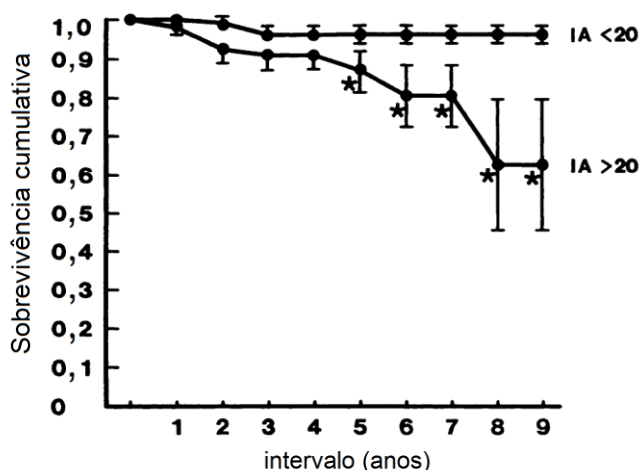


Figura 5. Taxa de sobrevivência cumulativa em pacientes não tratados com índice de apneia < 20 e > 20. IA = Índice de Apneia. Adaptado da referência 85.

No terceiro estudo, Gonzalez-Rothi e cols.⁸⁶ avaliaram apenas 91 pacientes com apneia do sono documentada polissonograficamente entre 1978 e 1986. Nesta coorte de baixo poder estatístico, não se observou diferença de mortalidade. Quatro pacientes faleceram no grupo sem apneia (11%), sete no grupo com apneia tratada (10%) e dois no grupo com apneia não tratada (9%).

O quarto estudo de 1988 foi conduzido por Partinen e cols. Os autores prospectivamente analisaram os dados de 198 pacientes acompanhados entre 1972 e 1980. Um grupo foi tratado com traqueostomia e outro com indicação para perda de peso. Do total, faleceram 14, todos homens e do grupo perda de peso. Pacientes com apneia do sono, submetidos a tratamento para perda de peso tiveram um risco de morte cinco vezes maior do que tratados com traqueostomia.⁸⁷

Em 1989, Ancoli-Israel e cols.⁸⁸ publicaram o último estudo da década de 80 sobre mortalidade e apneia do sono. Os autores avaliaram os dados de 233 idosos acompanhados entre 1984 e 1988, 82 homens e 151 mulheres. Da amostra, 43% tinham índice de apneia ≥ 5 eventos por hora e 70% tinham índice de apneia-hipopneia ≥ 5 . O total de óbitos foi 49 homens e 67 mulheres. Mulheres tiveram taxa de óbito de 44%, menor do que a dos homens, de 60%, com $P < 0.001$ na análise de Cox, controlando para sexo, idade, IMC e índice de apneia-hipopneia. Esse demonstrou ser fator de risco significativo para mortalidade em mulheres idosas.

No início da década de 90, Seppälä e cols.⁸⁹ avaliaram os dados de 460 homens com idade entre 35 e 76 anos que sofreram morte súbita. Este estudo foi baseado em questionários aplicados em familiares dos falecidos e relatórios de autópsia. Os autores observaram morte por causa cardiovascular em 40% dos indivíduos. Ronco relatado pelos familiares foi significativamente mais comum nos indivíduos com morte cardiovascular. Esses roncadores habituais faleceram mais frequentemente enquanto dormiam ($P < 0,05$). Além disso, o ronco habitual demonstrou ser fator de risco para morte no horário da manhã ($P < 0,01$). Critério para apneia do sono foi encontrado em 60% dos obesos roncadores. Apneia do sono deve ser considerada como causa de morte súbita, segundo os autores, quando o indivíduo possuir histórico de ronco habitual.

A relação entre apneia do sono e mortalidade em idosos foi discutida em dois trabalhos de 1995 e 1996. Estes estudos utilizaram desenhos prospectivos.

Em 1995, Mant e cols. recrutaram 163 idosos acima de 75 anos sem demência de um complexo de residentes aposentados em Sydney, Austrália, para realizar polissonografia. Essa coorte prospectiva teve seguimento de 4 anos. Preditores

significativos de mortalidade foram história de hipertensão, mal de Parkinson e outras doenças graves. O índice de apneia-hipopneia não foi um preditor de mortalidade nesta população de idosos sem demência.⁹⁰

Em 1996, Ancoli-Israel e cols.⁹¹ utilizaram dados de 426 indivíduos com idade entre 65 e 95 anos de San Diego, Estados Unidos. Nessa coorte de 9,5 anos, 121 faleceram, 99 homens e 92 mulheres. Idosos com índice de apneia-hipopneia >30 eventos por hora tiveram taxa de mortalidade significativamente maior que os demais (Figura 6).

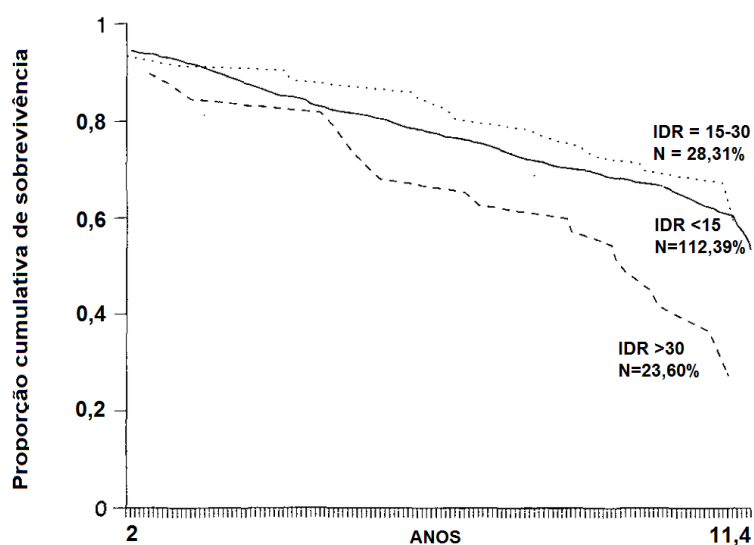


Figura 6. Sobrevivência estimada para idosos com IDR <15, IDR = 15-30 e IDR >30. Adaptado da referência 91.

No estudo de Lavie e cols.⁹² publicado em 1995, os autores analisam amostra populacional de 1620 adultos de Israel. Após 13 anos, 57 pessoas faleceram, 53 homens e 4 mulheres. A causa mais comum de morte foi infarto do miocárdio em 12 adultos. O índice de apneia foi preditor significativo para mortalidade geral, mas não para mortes por infarto e cardiopulmonar. Idade, IMC, hipertensão e índice de apneia foram preditores de morte por infarto. Os autores sugerem que apneia do sono afeta indiretamente a mortalidade desses pacientes por ser um fator de risco para hipertensão. Interessante notar que nesse estudo a taxa de mortalidade em indivíduos acima de 70 anos foi relatada como sendo mais baixa que a taxa na população em geral. No entanto, este achado foi contraditado em carta publicada por Baltzan e Suissa.⁹³ Os autores da carta reanalisaram os dados de Lavie e cols. demonstrando serem similares aos da população em geral.

Noda e cols.⁹⁴ estudaram 148 pessoas, 136 homens e 12 mulheres, entre 17 e 78 anos. O período de seguimento foi aproximadamente 10 anos. Do total, faleceram 15 indivíduos. Índice de apneia-hipopneia não foi preditor de mortalidade nessa coorte. Eles relataram hipertensão como única variável significativamente associada com menor sobrevida em pacientes de meia idade, mas não em indivíduos acima de 65 anos. Possível explicação para maior sobrevida em idosos pode ser devida à pequena amostra de indivíduos dessa faixa etária com apneia do sono.

Em 1996, Good e cols. acompanharam por um ano 47 pacientes com acidente vascular cerebral recente, 26 homens e 21 mulheres. Apneia do sono associada à dessaturação da oxihemoglobina arterial foi comum nesses pacientes em fase de reabilitação após o acidente vascular cerebral. Esta associação teve maior impacto sobre a mortalidade em um ano.⁹⁵

Lindberg e cols. em 1998 utilizaram questionários para avaliar ronco e sonolência excessiva diurna em 3100 homens com idades entre 30 e 69 anos. Após 10 anos, 213 homens haviam falecido. Dos óbitos, 88 foram por doenças cardiovasculares. Ronco sem sonolência não foi associado ao aumento da mortalidade. No entanto, a combinação entre as duas queixas agregava alta taxa de mortalidade, sendo dependente da idade (Figura 7).⁹⁶

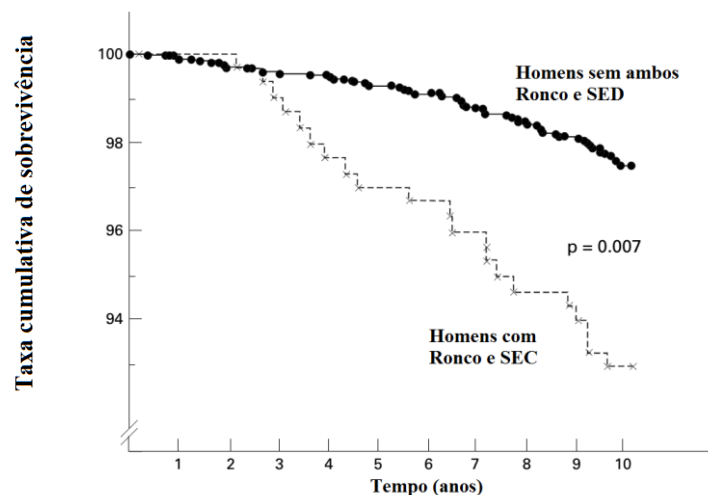


Figura 7. Análise de homens com relato de ronco de sonolência excessiva diurna (SED) e homens sem relato de ambos. Adaptado da referência 96.

Em 1998, Young e cols. analisaram os dados de 354 pacientes da clínica de distúrbios do sono da Universidade de Wisconsin. Foram analisados os dados entre os

anos de 1986 e 1989. Após cinco anos de seguimento, proporção de mortes foi similar entre homens e mulheres com índice de apneia-hipopneia < 5 eventos por hora (Figura 8A). Surpreendentemente, mulheres apresentaram mais mortes do que homens, ambos com índice de apneia-hipopneia ≥ 5 . Além disso, apenas mulheres com apneia do sono mostraram significativamente maior mortalidade do que a população em geral de Wisconsin (Figura 8B). Estes dados suportam a ideia de pior prognóstico para mulheres com apneia do sono não tratado do que para homens.⁹⁷

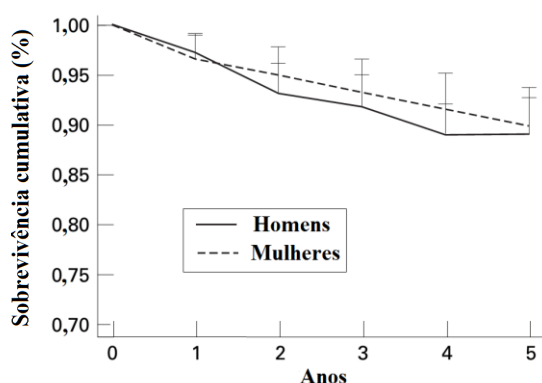


Figura 8A – Média cumulativa de sobrevivência de pacientes de clínica do sono com IAH < 5. Adaptado da referência 97.

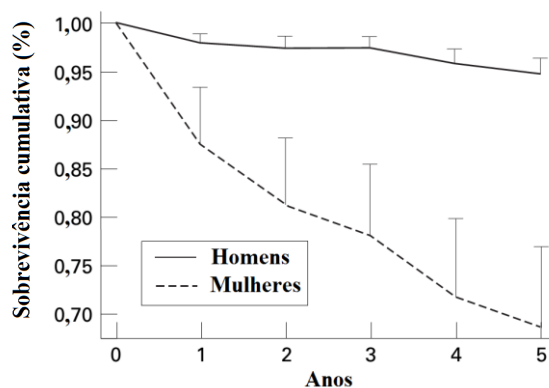


Figura 8B – Média cumulativa de sobrevivência de pacientes de clínica do sono com IAH ≥ 5 . Adaptado da referência 97.

Poceta e cols., em 1999, descreveram os dados de 142 pacientes com apneia do sono. Após três anos, 22 faleceram. Os autores encontraram associação entre comprometimento do estado de vigília e mortalidade em longo prazo nesses pacientes com apneia do sono.⁹⁸

A mortalidade relacionada à apneia do sono, em indivíduos com doenças como: acidente vascular cerebral, coronariopatia e insuficiência cardíaca passou a receber atenção a partir do ano 2000. O efeito do uso de CPAP sobre a mortalidade da apneia do sono também passou a ser enfoque de vários estudos nessa época, quando o tratamento se tornou mais generalizado.

Em 2000, Newman e cols.⁹⁹ avaliaram dados obtidos de questionários de 5.888 indivíduos entre 65 e 100 anos do *Cardiovascular Health Study Research Group*. A sonolência diurna foi o único sintoma de distúrbio do sono associado com a mortalidade por todas as causas, morbimortalidade por doença cardiovascular, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca. Essa associação foi mais forte em mulheres [Razão de risco

=1,66 (95% IC = 1,28-2,16)] do que em homens [Razão de risco=1,35 (95% IC = 1,03-1,76)].

Em 2000 e 2001, dois estudos avaliaram mortalidade em pacientes com apneia do sono e doença arterial coronariana. Ambos analisaram cinco anos de acompanhamento de pacientes com doença arterial coronariana confirmada com e sem apneia do sono.

No primeiro, Peker e cols.¹⁰⁰ seguiram 59 pacientes com idade entre 44 e 86 anos. Dos pacientes com apneia do sono 38% faleceram por causas cardiovasculares contra 9% dos sem apneia do sono (P=0,018). O índice de apneia-hipopneia >10 eventos por hora foi o único fator significativo em análise multivariada como preditor independente de mortalidade cardiovascular.

No segundo estudo, Moee e cols.¹⁰¹ 408 pacientes com idade até 70 anos e índice de apneia-hipopneia ≥ 10 demonstraram pior prognóstico nesses cinco anos. A associação do índice de apneia-hipopneia com eventos cerebrovasculares e infarto do miocárdio era independente de fatores de confusão.

Marti e cols.,¹⁰² em 2002, relataram os dados de sobrevivência de uma coorte histórica de 444 pacientes com apneia do sono entre 1982 e 1992. Os autores compararam a relação com mortalidade por todas as causas relacionada à apneia do sono. O tratamento com cirurgia, perda de peso ou CPAP reduziu a mortalidade por todas as causas. Em comparação com dados da população geral, mortalidade foi significativamente maior em pacientes não tratados (Figura 10). Ao contrário do achado acima referido de He e cols., em pacientes com menos de 50 anos, apneia não tratada teve risco maior do que nos mais idosos.

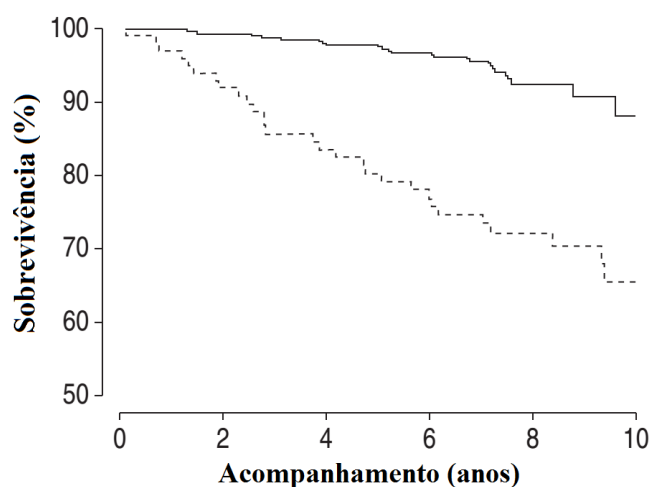


Figura 9 – Curva de sobrevivência de paciente com apneia do sono tratada (-) e não tratada (--). Adaptado da referência 102.

Dois estudos, em 2003 e 2004, avaliaram os dados de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva utilizando amostras diferentes. Os estudos focaram na relação entre insuficiência cardíaca congestiva e apneia do sono.

No primeiro, Ancoli-Israel e cols.,¹⁰³ coletaram dados entre 1985 e 1989 de 353 idosos, dos quais 32% tinham insuficiência cardíaca. Após 17,5 anos, os autores observaram 86% de óbitos. Na análise de sobrevivência, pacientes com insuficiência cardíaca associada à apneia do sono central tinham menor taxa de sobrevivência do que pacientes apenas com insuficiência cardíaca ou apneia central (Figura 10).

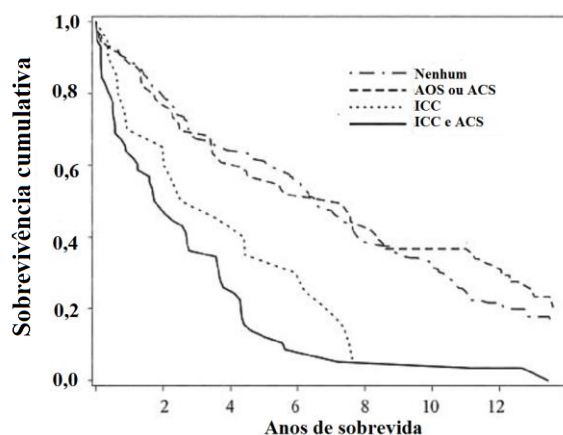


Figura 10 – Curva de sobrevivência de pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) ou apneia central do sono (ACS), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), e ICC e ACS. Adaptado da referência 103.

No segundo, Roebuck e cols.,¹⁰⁴ investigaram os dados de 78 pacientes candidatos a transplante por insuficiência cardíaca, os quais foram acompanhados por três anos. Os pacientes foram divididos em grupos de apneia central, obstrutiva ou sem transtornos respiratórios do sono. Ocorreu maior mortalidade no grupo com apneia central nos primeiros 500 dias, mas não em 52 meses. Dos 40% de óbitos, nenhuma significância estatística com relação a qualquer das variáveis de apneia do sono foi observada.

Acidente vascular cerebral e apneia do sono foram investigados em três estudos entre 2004 e 2005. Os dois publicados em 2004 focaram em indivíduos com acidente vascular cerebral recente. O acompanhamento nos três estudos foi entre 6 meses e 3 anos.

No primeiro, Parra e cols.,¹⁰⁵ avaliaram os dados de 161 pacientes que tiveram o primeiro acidente vascular cerebral. Após 2 anos, 22 pacientes faleceram, a maioria por

causas cardiovasculares. Apneia do sono foi fator prognóstico de mortalidade após o primeiro episódio de acidente vascular cerebral, independente de confundidores. Embora a razão de risco de 1,05 pareça baixa, ela indica aumento de 5% no risco de mortalidade para cada unidade de aumento do índice de apneia-hipopneia. Os pacientes tinham IAH de, em média, 21 eventos por hora.

No segundo, Turkington e cols.,¹⁰⁶ investigaram em 120 pacientes o índice de apneia-hipopneia 24 horas após o primeiro acidente vascular cerebral. O tempo de seguimento do estudo foi de 6 meses. Pacientes com índice de apneia-hipopneia > 10 eventos por hora tiveram maior taxa de mortalidade do que aqueles com índice de apneia-hipopneia < 10. Pacientes também com índice de apneia-hipopneia > 10 permaneceram mais tempo hospitalizados, em torno de 43 dias comparado a 24 dos com índice de apneia-hipopneia < 10 (Figura 11). Ocorrência de apneia do sono em 24 horas após primeiro acidente vascular cerebral foi associada à piora do quadro funcional destes pacientes, além de aumentar a probabilidade de morte.

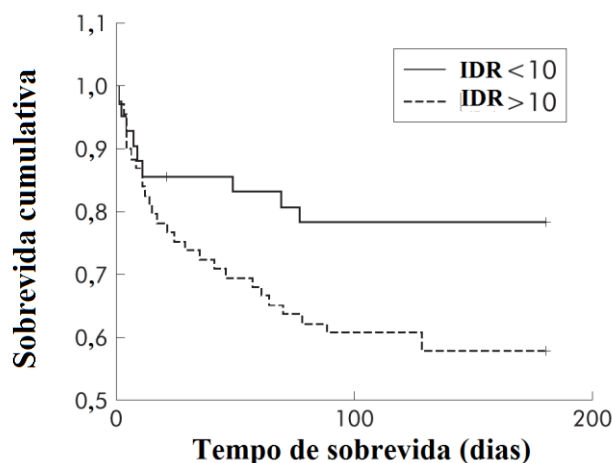


Figura 11 – Curva de sobrevivência de pacientes com IDR > 10 e IDR < 10. IDR = índice de distúrbio do sono. Adaptado da referência 106.

Em 2005, o estudo de Yaggi e cols.¹⁰⁷ marcou época por ter sido publicado no NEJM com dados de uma coorte de três anos. Entre 1997 e 2000, foram analisados os dados de 1022 pacientes, 697 com e 325 sem apneia do sono. No seguimento foram confirmados 88 acidentes vasculares cerebrais ou óbitos. Destes, 22 pacientes tiveram acidente vascular cerebral e 50 óbitos no grupo com apneia do sono. No grupo sem apneia do sono, 2 tiveram acidente vascular cerebral e 14 faleceram. Apneia do sono aumentou significativamente o risco de acidente vascular cerebral ou morte por

qualquer causa em pacientes com acidente vascular cerebral. Interessantemente, associação entre acidente vascular cerebral e morte nesses pacientes foi significativa mesmo após inclusão de casos tratados para apneia do sono.

Ainda em 2005, mais dois estudos de coortes numerosas foram publicados. O enfoque dos estudos foi mortalidade mediada pela apneia do sono em homens.

No primeiro, Marin e cols.,¹⁰⁸ avaliaram uma coorte de homens com idade em torno de 50 anos, seguidos de 1992 a 2003. A incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais foi investigada em cinco diferentes grupos: 264 controles saudáveis, 377 roncadores, 403 pacientes com apneia do sono leve-moderada, 235 pacientes com apneia do sono grave não tratada e 372 pacientes com apneia do sono grave tratados com CPAP. Após ajustar para os principais confundidores, indivíduos com apneia do sono grave não tratada tiveram maior incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais do que indivíduos dos outros grupos (Figura 12A-B). Simples ronco ou apneia do sono leve-moderada não demonstraram significativo aumento no risco de morbidade ou mortalidade cardiovascular.

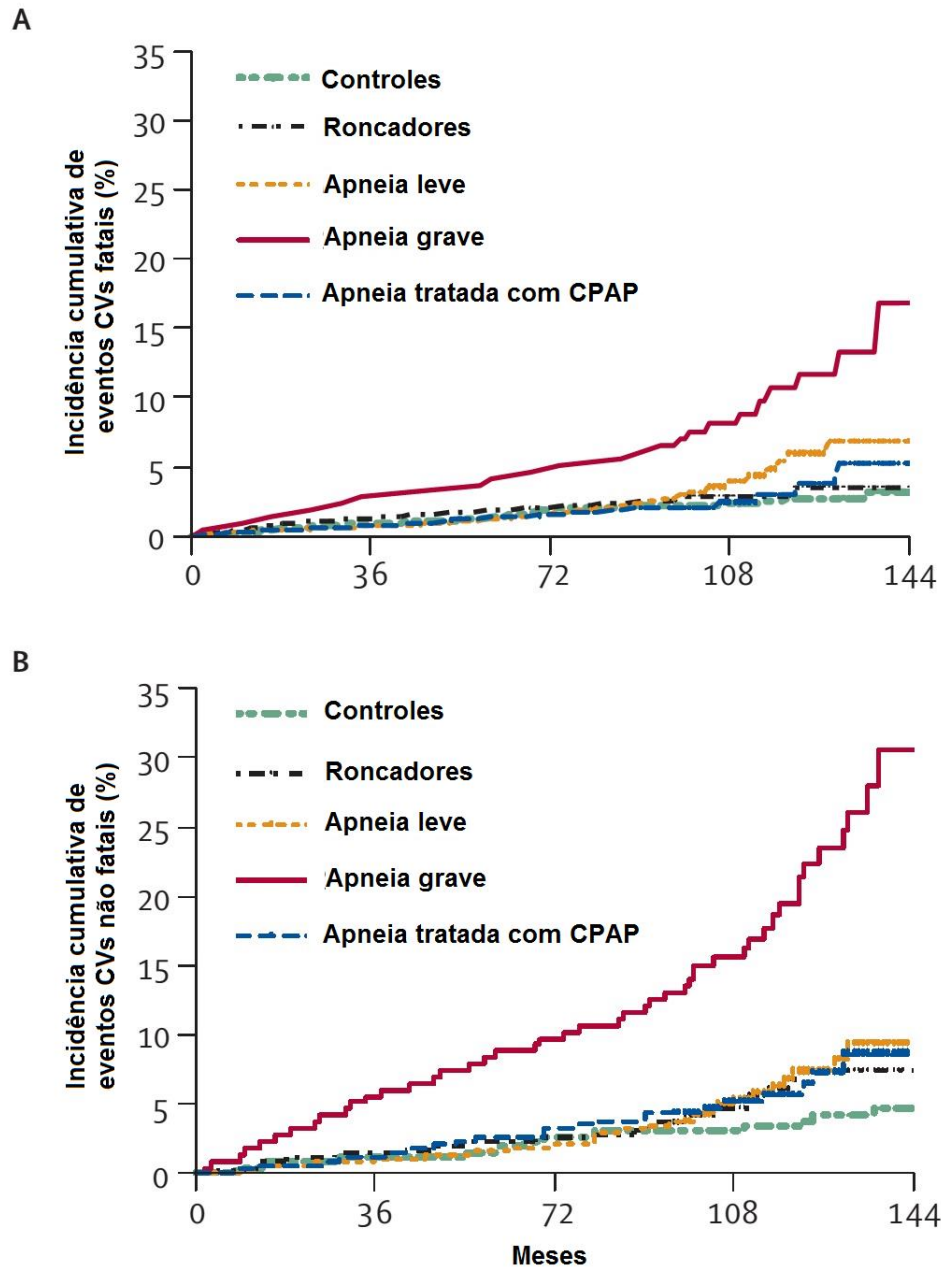


Figura 12 – Percentagem cumulativa de indivíduos com eventos cardiovasculares fatais (A) e não fatais (B). Adaptado da referência 108.

No segundo, Lavie e cols.,¹⁰⁹ avaliaram mais de 14 mil homens entre 20 e 93 anos que realizaram polissonografia entre 1991 e 2000. Do total, os registros de 372 óbitos foram encontrados. Homens com índice de apneia-hipopneia > 30 eventos por hora tiveram maior taxa de mortalidade do que homens com índice de apneia-hipopneia ≤ 10. Níveis moderados a graves de apneia do sono foram associados com alto risco de mortalidade por qualquer causa. Em comparação com a população em geral, esse alto risco de mortalidade foi encontrado especificamente em homens com idade < 50 anos.

Em 2007, dois estudos foram publicados com foco em pacientes com insuficiência cardíaca. Ambos foram estudos controlados analisando efeito da apneia do sono obstrutiva e central sobre a mortalidade nesses pacientes.

No primeiro, Javaheri e cols.¹¹⁰, acompanharam 88 pacientes com insuficiência cardíaca sistólica, 56 com e 42 sem apneia central por cerca de 4 anos. Pacientes com insuficiência cardíaca sistólica e apneia central demonstraram baixa sobrevivência. Além de apneia central, disfunção sistólica ventricular direita grave e pressão arterial diastólica baixa foram associadas independentemente à mortalidade desses pacientes.

No segundo, Wang e cols.¹¹¹ analisaram os dados de 164 pacientes com insuficiência cardíaca, acompanhados por cerca de 3 anos. Destes, 113 com apneia leve ou sem apneia do sono e 37 com apneia moderada a grave não tratada. Do total, faleceram 24% dos pacientes do grupo não tratado e 9% do grupo apneia leve ou sem apneia do sono (Figura 13). Apneia do sono não tratada foi associada ao aumento da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca.

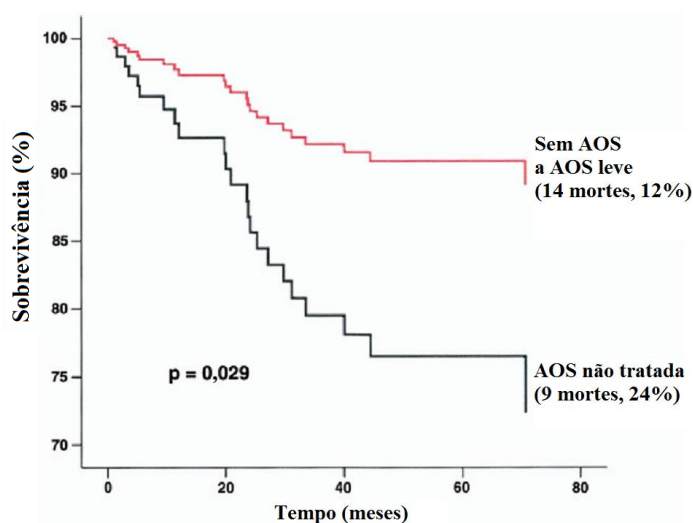


Figura 13 – Gráfico modelo de Cox entre indivíduos com leve ou sem apneia do sono e indivíduos com apneia do sono não tratada. Adaptado da referência 111.

Gami e cols.¹¹², em 2007, analisaram os dados de 316 pacientes examinados por polissonografia entre 2000 a 2004. Do total, 202 tinham apneia do sono. História familiar de morte prematura por doença arterial coronariana ocorreu em 11,8% dos pacientes com apneia do sono e em 6,0% dos pacientes sem apneia do sono, ou seja, duas vezes mais chance de ter histórico familiar de morte prematura por doença arterial coronariana do que aqueles sem apneia do sono.

Para estudar fatores que levam a mortalidade na apneia do sono dados coletados entre 1991 e 2000, Lavie et al.¹¹³, em 2007, investigaram 277 casos que faleceram, de um total de 10.981 homens com diagnóstico de apneia do sono. Estes foram pareados por idade com homens do grupo controle com apneia do sono que não haviam falecido no mesmo período. Os falecidos apresentavam mais obesidade e comorbidades. Em pacientes com menos de 62 anos, mortalidade foi associada à doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes e interação entre obesidade e gravidade da apneia do sono. Em idosos, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes e insuficiência cardíaca foram os preditores de mortalidade.

Em 2008, Sahlin e cols.¹¹⁴ acompanharam por 10 anos 132 pacientes em reabilitação após acidente vascular cerebral. Destes, 116 faleceram, 74% por causas cardiovasculares. Todos 23 pacientes com índice de apneia-hipopneia > 15 eventos por hora faleceram até o final do seguimento. O risco de morte foi maior dentre os pacientes com índice de apneia-hipopneia > 15 do que com índice de apneia-hipopneia < 15, independentemente de confundidores.

Dois estudos de coorte em 2008 e um em 2009 avaliaram mortalidade por todas as causas em pacientes com apneia do sono. Os três incluíram indivíduos entre 30 e 70 anos e seguimentos de no mínimo oito anos.

No primeiro, Marshall e cols.¹¹⁵, a partir da coorte australiana *Busselton Health Study* investigaram 14 anos de dados de mortalidade. Do total de 380 indivíduos da coorte, 18 tinham apneia do sono moderada a grave e 77 apneia leve. Destes, 33% faleceram no grupo de apneia moderada a grave e 6% no leve. Apneia do sono moderada a grave foi associada a maior mortalidade por todas as causas [Razão de risco = 6,24 (95% IC = 2,01-19,39)]. Apneia leve não se associou a mortalidade [Razão de risco = 0,47 (95% IC = 0,17-1,29)]. A taxa de mortalidade observada em apneia do sono grave é maior, por exemplo, do que a de fumante. Estes dados foram usados por Yegneswaran e Shapiro e cols.¹¹⁶ para ilustrar que insistir no uso de CPAP reduz mais mortalidade do que recomendar a cessação do tabagismo (Figura 14).

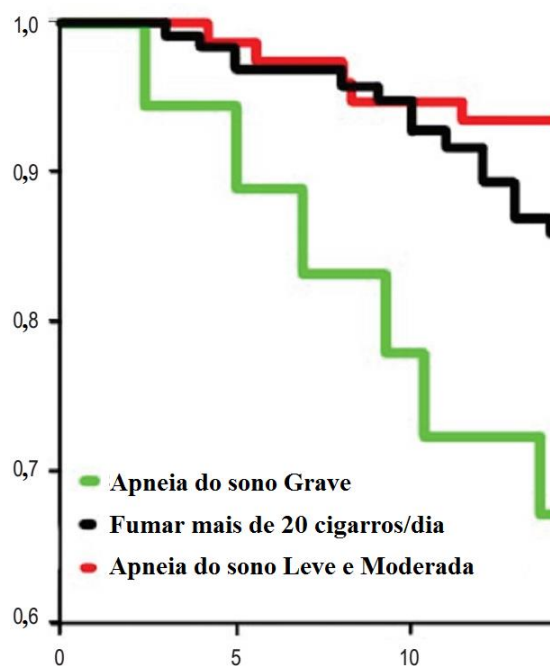


Figura 14 – Curva de sobrevivência comparando indivíduos fumantes e indivíduos com para apneia do sono não tratada. Adaptado da referência 116.

No segundo, Young e cols.¹¹⁷ acompanharam por 18 anos a população da amostra de 1522 indivíduos da *Wisconsin Sleep Cohort*. Do total, 365 tinham índice de apneia-hipopneia > 5 na entrada. No seguimento, 42% dos indivíduos com apneia grave contra 26% dos sem apneia do sono tiveram mortalidade cardiovascular. Apneia do sono grave não tratada foi fator de risco significativo de mortalidade por todas as causas [razão de risco = 3,8 (95% IC = 1,6-9,0)] e cardiovascular [razão de risco = 5,2 (95% IC = 1,4-19,2)] (Figura 15).

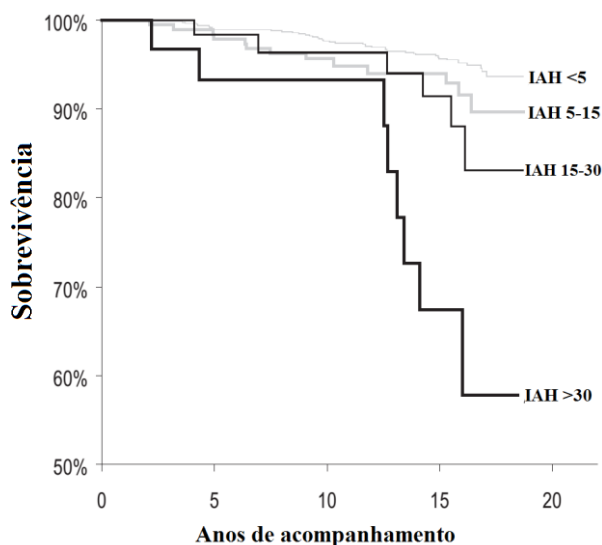


Figura 15 – Curva de sobrevivência comparando categorias da apneia do sono em indivíduos não tratados. Adaptado da referência 117.

No terceiro, Punjabi e cols.¹¹⁸ relataram o resultado do acompanhamento de 6441 indivíduos do *Sleep Heart Health Study* por, em média, 8 anos. Desses, 27% tinha apneia do sono moderada e 25% grave. No seguimento, 587 homens e 460 mulheres faleceram. Após análises ajustadas para confundidores, associação com mortalidade por todas as causas foi observada apenas naqueles com apneia do sono grave. Excesso de mortalidade foi altamente significativo em homens com idade abaixo de 70 anos.

O último estudo publicado em 2008 por Valham e cols.¹¹⁹ tratou do risco de acidente vascular cerebral em pacientes com doença arterial coronariana e apneia do sono. Essa coorte contou com 392 homens e mulheres com doença arterial coronariana confirmada. Dos 181 indivíduos com índice de apneia-hipopneia normal, 19% faleceram. Desses, 19% por infarto do miocárdio e 5% por acidente vascular cerebral. Dos restantes 211 indivíduos com índice de apneia-hipopneia ≥ 5 , 22% faleceram, 21% por infarto do miocárdio e 18% por acidente vascular cerebral. Apneia do sono não se relacionou à mortalidade por todas as causas nem por infarto do miocárdio. No entanto, associação com o aumento do risco de acidente vascular cerebral foi significativa.

Os três últimos estudos publicados na primeira década de 2000 trataram de pontos diferentes. Um investigou a relação entre CPAP e função pulmonar sobre mortalidade. Outro utilizou apenas indivíduos idosos. E por fim, outro analisou desfechos de mortalidade cardiovascular. Nesta época, a capacidade do tratamento da apneia do sono para reduzir mortalidade já estava claramente demonstrada.

No primeiro em 2009, Nakamura e cols.¹²⁰ analisaram retrospectivamente 4000 pacientes com apneia do sono. Após média de 62 meses, 135 indivíduos faleceram. As principais causas de morte foram infarto do miocárdio, 16% e doenças pulmonares, 15%. Pacientes com apneia grave, com provas de função pulmonar alterada e sem tratamento com CPAP tiveram taxa de mortalidade nove vezes maior do que pacientes com função pulmonar normal não tratada com CPAP.

No segundo também em 2009, Lavie e cols.¹²¹ acompanharam durante 5 anos 611 idosos. Do total, faleceram 75 durante o acompanhamento. Comparado com a taxa de mortalidade de uma coorte populacional, o número esperado de falecidos era 109. Idosos com apneia do sono moderada tiveram mais baixa taxa de mortalidade do que idosos pareados da coorte populacional. Essa vantagem de sobrevivência foi mostrada

principalmente em idosos com índice de apneia-hipopneia entre 20 e 40 eventos por hora.

No terceiro, Shah e cols.¹²² analisaram os dados de 390 pacientes acima de 50 anos durante 2,5 anos. Do total, 71% tinham apneia do sono. Dentre os pacientes com apneia do sono, 41 tiveram eventos coronários e 33 mortes cardiovasculares. Apneia do sono foi associada a aumento do risco de eventos coronários ou morte por doenças cardiovasculares. Análises isoladas de mortalidade de eventos fatais e não fatais não foram realizadas pelos autores.

Em 2011, Korostovtseva e cols.¹²³ analisaram os dados de 147 indivíduos com média de seguimento de 46 meses. Destes indivíduos, 42 com e 105 sem apneia do sono. Do total, faleceram 13, dos quais 11 eram homens. Pacientes com apneia do sono tiveram mais altas taxas de hospitalização por consequências cardiovasculares fatais e não fatais comparados a pacientes sem apneia do sono.

Ainda em 2011, dois estudos foram publicados com enfoque em idosos. Um analisou dados de idosos acima de 65 anos e o outro entre 71 e 87 anos.

No primeiro, Gooneratne e cols.¹²⁴ seguiram por 13,8 anos 289 idosos com e sem sonolência excessiva diurna. Do total, faleceram 160 indivíduos. Índice de apneia-hipopneia > 20 eventos por hora foi encontrado em 29% dos indivíduos com sonolência e 17% dos sem sonolência. Índice de apneia-hipopneia > 20 associada a sonolência aumentou 2,3 vezes o risco de mortalidade. Ter uma ou outra dessas condições não aumentou as taxas de mortalidade nesses indivíduos.

No segundo, Johansson e cols.¹²⁵ analisaram após 6 anos de acompanhamento os dados de 331 idosos entre 71 e 87 anos. Ao final, faleceram 47 indivíduos. Não houve diferenças na mortalidade dentre os diferentes graus de apneia do sono ou sem apneia do sono. Idosos acima de 75 anos com apneia do sono, segundo os autores, podem não ter associação com mortalidade. Em 2012, Johansson e cols.¹²⁶ reanalisaram a coorte de idosos, agora com 7 anos de acompanhamento. Os resultados demonstraram nenhuma associação novamente entre apneia do sono e mortalidade. No entanto, encontraram apneia central como marcador de doença cardiovascular sendo associada à alta mortalidade nesses idosos.

No final de 2011, dois estudos de base populacionais foram publicados. Através de questionários, ambos analisaram a presença de apneia do sono e sua relação com mortalidade.

No estudo de Marshall e cols.¹²⁷, 3953 pacientes do *Swedish Obese Subjects (SOS) Study* entre 37 e 60 anos foram avaliados quanto ao autorrelato de apneia do sono, em média durante 13 anos. Do total, 934 pacientes relataram apneia do sono. Destes, faleceram 12,5%. Apneia do sono relatada foi associada a mortalidade por todas as causas nessa coorte de obesos [razão de risco = 1,29 (1,01-1,65)].

No segundo estudo, Yeboah e cols.¹²⁸ analisaram os dados de 5338 indivíduos seguidos por 7,5 anos. Do total, 208 tiveram diagnóstico de apneia do sono dada por médico, 1452 roncoadores habituais, 3678 não eram nem roncoadores nem tinham apneia do sono. Até o final do seguimento, ocorreram 310 eventos cardiovasculares 189 óbitos. Apneia do sono foi associada a eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas nessa população.

No início de 2012, Campos-Rodriguez e cols.¹²⁹ publicaram o primeiro grande estudo sobre mortalidade em mulheres com apneia do sono. Entraram para a coorte entre 1998 e 2008, 1116 mulheres. Destas, 278 como controles com índice de apneia-hipopneia < 10, e 838 casos com índice de apneia-hipopneia ≥ 10, divididos em relação ao status de gravidade da apneia do sono e de tratamento. Ao final da coorte, faleceram 47 mulheres por doença cardiovascular, 3,6%, e 37 de causas não cardiovascular, 3,3%. Apneia do sono grave foi associada a maior mortalidade cardiovascular em mulheres. Tratamento com CPAP traz grandes benefícios na redução deste risco.

Pela primeira vez, também em 2012, Nieto e cols.¹³⁰ analisaram a relação entre apneia do sono e câncer, a partir do *Wisconsin Sleep Cohort*. Após 22 anos, do total de 1522 pacientes, faleceram 112. Destes, 50 foram atribuídos a câncer. Após controle de confundidores, apneia do sono foi associada com mortalidade por todas as causas e por câncer nessa coorte populacional, evidenciando um efeito dose resposta com a gravidade da apneia do sono.

Rich e cols.¹³¹, ainda em 2012, publicaram um estudo com banco de dados de polissonografias. Os dados para o seguimento variaram em média 6 anos. Foram investigados 75.305 indivíduos quanto ao status de óbito. Destes, faleceram 1645, os quais foram pareados por sexo, idade, IMC e índice de apneia-hipopneia com os restantes 73.660 indivíduos. Apneia do sono não foi associada a mortalidade quando controlada para sexo, idade e IMC. No entanto, em subgrupos de 10 anos apneia do sono foi associado a mortalidade por todas as causas em pacientes mais jovens, entre 21 e 40. Esta falta de associação foi possivelmente devida ao não controle de outros confundidores como: fatores de risco cardiovascular e tratamento para apneia do sono.

Em novembro de 2012 dois estudos sobre mortalidade e apneia foram publicados. No artigo de Bakker e cols.¹³², eles analisaram uma coorte de 53 pacientes com insuficiência cardíaca com seguimento de 10 anos. Do total, faleceram: 9 dos 17 indivíduos com insuficiência cardíaca apenas; 14 dos 21 indivíduos com insuficiência cardíaca associada a apneia obstrutiva do sono não tratada; 4 dos 7 indivíduos com insuficiência cardíaca associada a apneia obstrutiva do sono tratada; e 7 dos 8 indivíduos com apneia central. Mortalidade não foi associada a pacientes com insuficiência cardíaca + apneia do sono ou apenas insuficiência cardíaca. Pacientes com insuficiência cardíaca + apneia central demonstraram menor sobrevivência comparados a pacientes com as condições isoladas ou associadas à apneia do sono. Outro detalhe deste estudo foi o pouco tempo de uso de CPAP dos indivíduos incluídos, 2 horas. No artigo de Martínez-García e cols.¹³³, os autores avaliaram uma coorte de pacientes idosos em 1998 e 2009. Indivíduos sem apneia do sono foram considerados aqueles com índice de apneia-hipopneia <15, leve a moderado dentre 15 e 29, e grave maior que 30 eventos por hora. No total foram estudados 939 idosos e morreram 190. Destes, 100 morreram de causas cardiovasculares. A razão de risco para mortalidade foi de 2,25 (IC: 1,41-3,61) para indivíduos não tratados com CPAP.

Em 2013, foram publicados os resultados de quatro coortes entre 3 e 12 anos de seguimento. Destes, dois analisaram os fatores de risco para mortalidade em pacientes com apneia do sono. Um investigou morte súbita cardíaca e outro a sobreposição de apneia do sono e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Os estudos publicados por Muraja-Murro e cols.¹³⁴ e Lee e cols.¹³⁵, com seguimentos de 5 e 12 anos, respectivamente, demonstraram aumento da mortalidade associado à gravidade da apneia do sono de moderada a grave. No entanto, nos dois trabalhos verificaram-se vieses de seleção, não sendo estudos de base populacional.

Apneia do sono associada a doença pulmonar obstrutiva crônica foi investigada por Stanchina e cols.¹³⁶, no último trabalho de 2013. A partir de uma coorte de 3.396 de indivíduos com apneia do sono ou doença pulmonar obstrutiva crônica, acompanhados por três anos, 227 pacientes foram identificados com as duas doenças. A todos estes pacientes foram oferecidos terapia CPAP. Do total de pacientes, faleceram 17. Adesão ao CPAP foi de 66% dentre os pacientes sobreviventes e de 21% dentre os falecidos. Resultados demonstraram: mais tempo de uso de CPAP em pacientes com sobreposição das duas doenças foi associada com risco reduzido de morte após controlar para

confundidores tradicionais. Idade teve associação negativa em relação à sobrevivência e uso de CPAP.

Incidência e mortalidade por câncer em pacientes com apneia do sono foram relatadas por dois estudos em 2014. Os dois utilizaram tamanhos de amostra similares, porém obtiveram resultados diferentes.

No primeiro, Marshall e cols.¹³⁷ acompanharam durante 20 anos 400 residentes da corte *Busselton Health Study*, entre 1990 e 2010. Do total, 77 faleceram e 103 tiveram eventos cardiovasculares. Casos incidentes de câncer foram encontrados, após o seguimento, em 125 indivíduos. Desses, 39 foram a óbito por câncer. Apneia do sono moderada a grave foi associada com aumento do risco de mortalidade por todas as causas [razão de risco = 4,2 (1,9-9,2)], acidente vascular cerebral [razão de risco = 3,7 (1,2-11,8)], e câncer [razão de risco = 3,4 (1,1-10,2)]. Apneia leve, nessa população, foi associada à redução do risco de mortalidade [razão de risco = 0,5 (0,27-0,99)].

No segundo, Martínez-García e cols.¹³⁸ analisaram os dados de 5.427 indivíduos com mediana de seguimento de 4,5 anos. Do total, 369 faleceram. Desses, 90 foram a óbito por câncer. Efeito dose-resposta entre mortalidade e gravidade da apneia do sono foi encontrado apenas em pacientes com menos de 65 anos.

Ainda no início de 2014, Kendzerska e cols.¹³⁹, analisaram coorte histórica com mais de 10 mil pacientes, média de idade 50 anos, e acompanhamento médio de 6 anos. Desfechos cardiovasculares não foram associados à apneia do sono. Saturação de oxigênio < 90% foi a única variável capaz de prever mortalidade ou eventos cardiovasculares. A falta de associação possivelmente foi devida à falta de dados em relação ao uso de CPAP.

Dois outros estudos, no curso de 2014, investigaram risco de mortalidade em pacientes com apneia do sono com capacidade funcional prejudicada e sepse. Estes dois estudos foram os primeiros a relacionar estes fatores de risco para o aumento de morte em indivíduos com a apneia do sono.

No primeiro, Nisar e cols.¹⁴⁰ analisaram retrospectivamente uma coorte de pacientes com apneia do sono, dos quais 404 tiveram capacidade funcional prejudicada identificada. Pacientes com apneia do sono e capacidade funcional prejudicada tiveram 2,7 vezes mais probabilidade de morte do que pacientes com apneia do sono e capacidade funcional normal.

No segundo, Huang e cols.¹⁴¹, analisaram um total de 168 pacientes com apneia do sono que tiveram sepse entre 2000 e 2009. Estes pacientes com apneia do sono

foram pareados com 672 pacientes com sepse e sem apneia do sono. Faleceram 60% dos pacientes com apneia do sono e 48% dos controles. Análise de sobrevivência demonstrou mais alta mortalidade em pacientes com apneia do sono do que controles. Pacientes com sepse associada à apneia do sono podem ter desfechos hospitalares piores do que aqueles sem apneia do sono.

Horário de óbito e apneia do sono

Estudos anteriores já evidenciavam pico de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte súbita cardíaca em torno das 9 horas da manhã.^{142, 143, 144} Foi demonstrado também em meta-análise excesso incidente de 28% de infartos agudos do miocárdio e 23% de mortes súbitas cardíacas ocorrem no período entre 6 horas da manhã e meio-dia.¹⁴⁵

A preocupação com o horário de óbito de pacientes com apneia do sono surgiu no primeiro estudo sobre o risco de mortalidade publicado em 1988 por Bliwise e cols.⁸⁴. Dos 8 óbitos por doença cardiovascular, 4 pacientes faleceram no período de meia-noite às 6 horas da manhã. E de 11 óbitos por outras causas, 2 faleceram nesse mesmo período.

Em outro estudo ainda em 1988, Gonzalez-Roth e cols.⁸⁶ observou que nenhum óbito ocorreu no período de sono. Todos os pacientes com apneia do sono faleceram durante o dia. Destes, um paciente teve morte súbita enquanto dirigia seu carro. A maioria dos pacientes morreu devido a causas claramente determinadas por condições médicas anteriores. A hipótese de que pacientes com apneia do sono morrem durante o sono não foi encontrada nesse estudo.

Ancoli-Israel e cols.⁸⁸ em sua coorte de 1989 relataram o horário de óbito de idosos: 66% do grupo com apneia do sono faleceu na fase considerada pelos autores como de sono, entre 17h51min e 07h57min (P=0,02). Todas as idosas com índice de apneia-hipopneia > 50 faleceram durante a fase de sono.

Lavie e cols.⁹² em estudo de 13 anos com 1620 indivíduos não encontraram diferenças significativas nos horários de óbitos entre os períodos dia-noite. Descreveram apenas um óbito por acidente de automóvel às 04 horas da manhã. A causa da morte foi atribuível à sonolência, mas não foi atestada na certidão de óbito.

Em 1996, Ancoli-Israel e cols.⁹¹ voltaram a analisar os horários de óbito de 121 idosos. Identificaram que 26% dos indivíduos com índice de apneia-hipopneia ≥ 30 morreram entre 06 horas da manhã e meio-dia, comparado a 10% daqueles com índice de apneia-hipopneia 15-30 e 12% daqueles com IAH < 15 ($P=0,027$).

Noda e cols.⁹⁴ em 1998 publicaram uma coorte de 10 anos com 148 indivíduos. Após análise dos falecimentos, os autores descreveram apenas um óbito durante o sono sem causa atestada, sugerindo como causa apneia do sono grave não tratada.

Analisando 22 óbitos após três anos de seguimento, Poceta e cols.⁹⁸ não encontraram associação entre apneia do sono e horário da morte. No entanto, essa relação sugeria concentração de mortes entre as 09 e 13 horas (Figura 16).

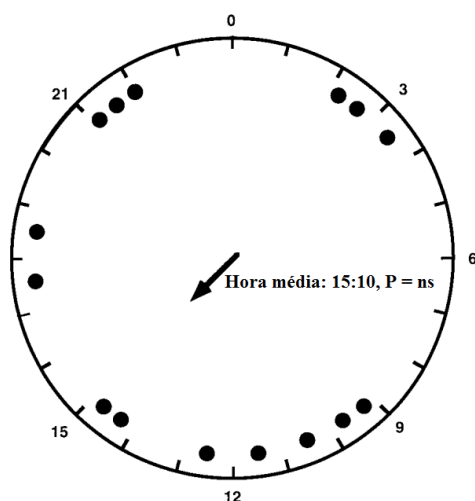


Figura 16 – Distribuição circadiana de óbitos de pacientes com apneia do sono. Cada ponto representa um paciente e a hora de óbito. Adaptado da referência 98.

Em 2001, Moee e cols.¹⁰¹ após análise das causas de óbito de pacientes com apneia do sono, descreveram que a distribuição dos horários de 15 mortes cardiovasculares foi aleatória.

Em 2005, no NEJM, Gami e cols.¹⁴⁶ publicaram o primeiro estudo sobre o horário de óbito de pacientes com apneia do sono. O padrão dia-noite de morte súbita foi analisado em 112 atestados de óbito de pacientes com polissonografia. Em pessoas com apneia do sono, o pico de morte súbita por causas cardíacas ocorreu entre meia-noite e 06:00h, diferente das pessoas sem apneia obstrutiva do sono e da população geral (Figura 17A). Esta diferença tornou-se ainda mais gritante quando analisado óbitos

entre 22:00 e 06:00h, 54% em pacientes com apneia do sono contra 24% dos pacientes sem apneia do sono (Figura 17B).

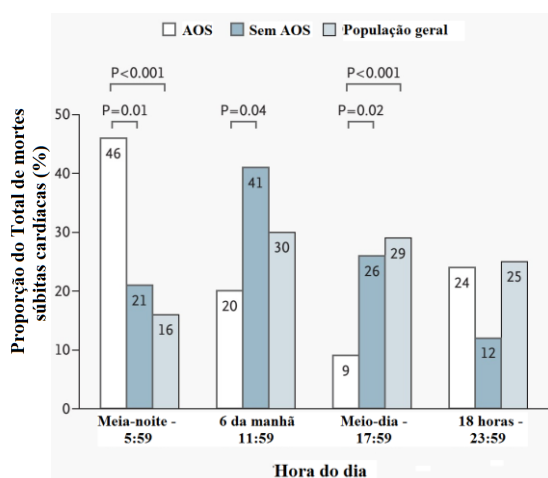


Figura 17A – Distribuição circadiana dividida em quatro períodos de ocorrência de morte súbita cardíaca em pacientes com e sem apneia do sono e na população em geral. Adaptado da referência 146.

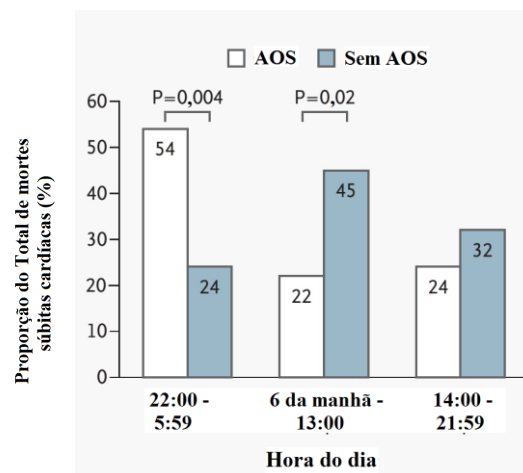


Figura 17B – Distribuição circadiana dividida em três períodos de ocorrência de morte súbita cardíaca em pacientes com e sem apneia do sono e na população em geral. Adaptado da referência 146.

Após o estudo de Gami e cols. nenhum outro estudo foi publicado analisando o horário de óbito de pacientes com apneia do sono. O mesmo Gami e cols. em 2013 publicaram um artigo sobre morte súbita e apneia do sono.

Nesse estudo Gami e cols.¹⁴⁷, retrospectivamente, a partir de 10.701 indivíduos, analisaram 142 pacientes com morte súbita cardíaca ou ressuscitada, durante acompanhamento médio de 5,3 anos. Dos 142 óbitos, 58 indivíduos foram por morte súbita de causa desconhecida, considerada com base na morte fora do hospital ou ausência de autópsia; 44 tiveram arritmia ventricular definitiva; 18 tiveram infarto do miocárdio agudo; 1 teve embolia pulmonar maciça; e 21 tiveram morte súbita ressuscitada. Idade acima de 60 anos, índice de apneia-hipopneia > 20, saturação média de oxigênio < 93% e saturação noturna de oxigênio < 78%, foram os melhores preditores de morte súbita cardíaca. Autores sugerem apneia do sono como novo fator de risco para morte súbita cardíaca. No entanto, os autores não relatam o horário de óbito desses pacientes e recorrem ao artigo de 2005 para sugerirem que pacientes com apneia do sono morrem no período da madrugada.

ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO

O projeto de pesquisa de número 07-478 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP – HCPA) e está de acordo com as Diretrizes e Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, previstas pela resolução 466/2012.

JUSTIFICATIVAS

- Até um terço dos adultos sofrem de apneia do sono;
- Pacientes com apneia do sono têm maior risco de mortalidade por causas cardiovasculares;
- Mortalidade cardiovascular em pacientes com apneia do sono não foi investigada no Brasil;
- Mortalidade cardiovascular apresenta padrão circadiano na população em geral;
- Horário de morte cardiovascular em pacientes com apneia do sono tem sido apenas mencionado em estudos de mortalidade;
- Não existem estudos sobre o padrão dia-noite de morte cardiovascular de pacientes com apneia do sono.

OBJETIVO GERAL

Analisar horários de óbito de pacientes falecidos com e sem apneia obstrutiva do sono que realizaram polissonografia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Investigar em pacientes falecidos:

- Variáveis demográficas dos pacientes;
- Causas dos óbitos;
- Padrão circadiano de morte cardiovascular.

FINANCIAMENTO

Projeto financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE – HCPA). E. F. M. recebeu bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- ¹ Lavie P. Nothing new under the moon. Historical accounts of sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med.* 1984; 144: 2025-8.
- ² Mitchell SW. Some disorders of sleep. *Am J Med Sci.* 1890; 100:109-27.
- ³ Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev.* 2008; 12: 5-17.
- ⁴ Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation--a Pickwickian Syndrome. 1956. *Obes Res.* 1994;2(4):390-7.
- ⁵ Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res.* 1966;1(2):167-86.
- ⁶ Symposium. 1972. Hypersomnia with periodic breathing, ed. P. Sadoul, E. Lugaresi. *Bull. Physio-P athol. Respir.* 8:967-1288
- ⁷ American Academy of Sleep Medicine: The International Classification of Sleep Disorders, 2nd edition, Diagnostic and Coding Manual. Hauri, PJ, (Ed), Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- ⁸ Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N England J Med* 2002;347(7):498-504.
- ⁹ Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90(1):47-112.
- ¹⁰ Orem J, Lovering AT, Dunin-Barkowski W, Vidruk EH. Tonic activity in the respiratory system in wakefulness, NREM and REM sleep. *Sleep* 25: 488 – 496, 2002.
- ¹¹ Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 1986;315(21):1327-31.
- ¹² Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Trinder J, Edwards JK, Schory K, White DP. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep* 26: 851– 856, 2003.
- ¹³ Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel RB, Katz ES, Schory K, Edwards JK, White DP. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 1225–1232, 2004.
- ¹⁴ White LH, Motwani S, Kasai T, Yumino D, Amirthalingam V, Bradley TD. Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;192:17-22.
- ¹⁵ Malhotra A, Owens RL. What is central sleep apnea? *Respir Care.* 2010;55:1168-78.
- ¹⁶ Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest.* 2007;131:595-607.
- ¹⁷ Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2002;347:498-504.
- ¹⁸ Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1101–1106.
- ¹⁹ Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation.* 1998;97:2154–2159
- ²⁰ Caples SM, Wolk R, Somers VK. Influence of cardiac function and failure on sleep-disordered breathing: evidence for a causative role. *J Appl Physiol.* 2005;99:2433-9.
- ²¹ Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation.* 2003;107:1822-6.

-
- ²² Dement WC. History of Sleep Physiology and Medicine. In: Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th Edition; edited by Meir H. Kryger, Thomas Roth, and William C. Dement, Elsevier Saunders; 2005.
- ²³ American Academy of Sleep Medicine, & Iber, C. (2007). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine.
- ²⁴ Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
- ²⁵ Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-91.
- ²⁶ Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):459-65B.
- ²⁷ Lavie P. Sleep habits and sleep disturbances in industrial workers in Israel: main findings and some characteristics of workers complaining of excessive daytime sleepiness. *Sleep*. 1981;4(2):147-58.
- ²⁸ Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- ²⁹ Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 1):608-13.
- ³⁰ Durán J, Esnaola S, Rubio R, Izutueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):685-9.
- ³¹ Udawadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(2):168-73.
- ³² Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, Lee S, Lee J, Lee S, Park C, Shin C. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(10):1108-13.
- ³³ Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441-6.
- ³⁴ Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:136-43.
- ³⁵ Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
- ³⁶ Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing Council. *Circulation* 2008;118:1080-111.
- ³⁷ Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000;283:1829-36.

-
- ³⁸ Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
- ³⁹ Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320:479-82.
- ⁴⁰ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
- ⁴¹ Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia - Revisited - The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2014. doi: 10.1016/j.smrv.2014.07.003. [Epub ahead of print] Review.
- ⁴² Torre-Bouscoulet L, Castorena-Maldonado A, Sada-Ovalle I, Meza-Vargas MS. Mechanisms of cardiovascular damage in obstructive sleep apnea. *Rev Invest Clin* 2008;60:502-16.
- ⁴³ Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:19-25.
- ⁴⁴ Lurie A. Cardiovascular disorders associated with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol*. 2011;46:197-266.
- ⁴⁵ Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003;290:1906-14.
- ⁴⁶ Lamberts M, Nielsen OW, Lip GY, Ruwald MH, Christiansen CB, Kristensen SL, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Gislason GH. Cardiovascular risk in patients with sleep apnea with or without continuous positive airway pressure therapy: follow-up of 4.5 million Danish adults. *J Intern Med* 2014.
- ⁴⁷ Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:910-6.
- ⁴⁸ Baranchuk A. Sleep apnea, cardiac arrhythmias, and conduction disorders. *J Electrocardiol*. 2012.
- ⁴⁹ Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(2):119-27.
- ⁵⁰ Lee CH, Khoo SM, Chan MY, Wong HB, Low AF, Phua QH, Richards AM, Tan HC, Yeo TC. Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. *J Clin Sleep Med*. 2011;7:616-21.
- ⁵¹ Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y, Shi DX, Lee LC, Kailasam A, Low AF, Teo SG, Tan HC. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest*. 2009;135:1488-95.
- ⁵² Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.

-
- ⁵³ Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, Aguilar MI, Snyder CR, Wingerchuk D, Demaerschalk BM. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist*. 2010;16:269-73.
- ⁵⁴ American Heart Association. "Restricting calories may improve sleep apnea, blood pressure in obese people." *ScienceDaily*. ScienceDaily, 2014. www.sciencedaily.com/releases/2014/09/140910190102.htm [Acessado em 20 de setembro de 2014.]
- ⁵⁵ Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M; Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:320-7.
- ⁵⁶ Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, Kokkarinen J, Randell J, Tukiainen H, Vanninen E, Partinen M, Tuomilehto J, Uusitupa M, Seppä J; Kuopio Sleep Apnea Group. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:688-96.
- ⁵⁷ Padmanabhan S, Chitharanjan AB, Ramkumar S, Nandakumar N, Ravindran C. Surgical-orthodontic management of severe sleep apnea. *J Clin Orthod*. 2011;45:507-12;516.
- ⁵⁸ Bouchard C, Troulis MJ, Kaban LB. Management of obstructive sleep apnea: role of distraction osteogenesis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2009;21:459-75.
- ⁵⁹ Wittenborn W, Panchal J, Marsh JL, Sekar KC, Gurley J. Neonatal distraction surgery for micrognathia reduces obstructive apnea and the need for tracheotomy. *J Craniofac Surg*. 2004;15:623-30.
- ⁶⁰ Verse T, Kroker BA, Pirsig W, Brosch S. Tonsillectomy as a treatment of obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Laryngoscope*. 2000;110:1556-9.
- ⁶¹ Mitchell RB. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography. *Laryngoscope*. 2007;117:1844-54.
- ⁶² Kim SH, Eisele DW, Smith PL, Schneider H, Schwartz AR. Evaluation of patients with sleep apnea after tracheotomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:996-1000.
- ⁶³ Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1:862-5.
- ⁶⁴ Giles TL, Lasserson TJ, Smith B, White J, Wright JJ, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001106.
- ⁶⁵ Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C; Positive Airway Pressure Task Force; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29:381-401.
- ⁶⁶ Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163:565-71.
- ⁶⁷ Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral Appliance therapy reduces blood pressure in obstructive Sleep apnea: a randomized, controlled Trial. *Sleep*, Winchester 2004; 27(5): 934-941.

-
- ⁶⁸ Milman RP, Redline S, Carlisle CC, Assaf A, Levinson PD. Daytime hypertension in obstructive Sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest*, 1991; 99: 861-866.
- ⁶⁹ Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, Williamson B, Windler S, McEvoy RD. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011;34(1):111-9.
- ⁷⁰ Claudia de Oliveira A, Martinez D, Massierer D, Gus M, Cadaval Gonçalves S, Ghizzoni F, Maria Steinhorst A, Beltrami Moreira L, Costa Fuchs S, Fuchs FD. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):345-7.
- ⁷¹ Rao M, Rajda G, Uppuluri S, Beck GR, Liu L, Bisognano JD. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a review of randomized trials. *Rev Recent Clin Trials*. 2010;5:35-42.
- ⁷² Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Ayas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2007;185:67-72.
- ⁷³ D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure—a prospective study. *Chest*. 1999;115(1):123-9.
- ⁷⁴ Rajagopal KR, Bennett LL, Dillard TA, Tellis CJ, Tenholder ME Overnight nasal CPAP improves hypersomnolence in sleep apnea. *Chest* 1986; 90:172-7
- ⁷⁵ Derderian SS, Bridenbaugh RH, Rajagopal KR. Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1988;94(5):1023-7.
- ⁷⁶ AlGhanim N, Comondore VR, Fleetham J, Marra CA, Ayas NT. The economic impact of obstructive sleep apnea. *Lung* 2008;186(1):7-12.
- ⁷⁷ Bloch KE. Alternatives to CPAP in the treatment of the obstructive sleep apnea syndrome. *Swiss Med Wkly* 2006;136(17-18):261-7.
- ⁷⁸ Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, et al. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004435.
- ⁷⁹ Ryan C, Lowe LL, Peat D, Fleetham JA, Lowe AA. A mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnea: effect on awake caliber of velopharynx. *Thorax*, London, v5, p 972-977, 1999.
- ⁸⁰ Gale DL, Sawyer RH, Woodcock A, Stone P, Thompson R, O'Brien K. Do oral appliances enlarge the airway in patients with obstructive sleep apnea? A prospective computerized tomographic study. *Eur J Orthod*, London, v 22, p 159-168, 2000.
- ⁸¹ Kyung SH, Park YC, Pae YK. Obstructive sleep apnea with the oral appliance. Experience pharyngeal size and shape changes in three dimensions. *Angle Orthod*, Appleton, v 75, p 15-22, 2004.
- ⁸² Haviv Y, Bachar G, Aframian DJ, Almoznino G, Michaeli E, Benoliel R. A 2-year mean follow-up of oral appliance therapy for severe obstructive sleep apnea; a cohort study. *Oral Dis*. 2014. doi: 10.1111/odi.12291. [Epub ahead of print]
- ⁸³ Anandam A, Patil M, Akinnusi M, Jaoude P, El-Solh AA. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. *Respirology*. 2013;18(8):1184-90.

-
- ⁸⁴ Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health*. 1988;78(5):544-7.
- ⁸⁵ He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*. 1988;94(1):9-14.
- ⁸⁶ Gonzalez-Rothi RJ, Foresman GE, Block AJ. Do patients with sleep apnea die in their sleep? *Chest*. 1988;94(3):531-8.
- ⁸⁷ Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest*. 1988;94(6):1200-4.
- ⁸⁸ Ancoli-Israel S, Klauber MR, Kripke DF, Parker L, Cobarrubias M. Sleep apnea in female patients in a nursing home. Increased risk of mortality. *Chest*. 1989;96(5):1054-8.
- ⁸⁹ Seppälä T, Partinen M, Penttilä A, Aspholm R, Tiainen E, Kaukianen A. Sudden death and sleeping history among Finnish men. *J Intern Med*. 1991;229(1):23-8.
- ⁹⁰ Mant A, King M, Saunders NA, Pond CD, Goode E, Hewitt H. Four-year follow-up of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. *Sleep*. 1995;18(6):433-8.
- ⁹¹ Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, Khazeni N, Chinn A. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep*. 1996;19(4):277-82.
- ⁹² Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, Rubin AH. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep*. 1995;18(3):149-57.
- ⁹³ Baltzan M, Suissa S. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors--a response to Lavie and collaborators. *Sleep*. 1997;20(5):377-80.
- ⁹⁴ Noda A, Okada T, Yasuma F, Sobue T, Nakashima N, Yokota M. Prognosis of the middle-aged and aged patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;52(1):79-85.
- ⁹⁵ Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke*. 1996;27(2):252-9.
- ⁹⁶ Lindberg E, Janson C, Svärdsudd K, Gislason T, Hetta J, Boman G. Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study. *Thorax*. 1998;53(8):631-7.
- ⁹⁷ Young T, Finn L. Epidemiological insights into the public health burden of sleep disordered breathing: sex differences in survival among sleep clinic patients. *Thorax*. 1998;53 Suppl 3:S16-9.
- ⁹⁸ Poceta JS, Loubé DI, Kellgren EL, Bizik K, Mitler MM. Mortality in Obstructive Sleep Apnea: Association with Impaired Wakefulness. *Sleep Breath*. 1999;3(1):3-8.
- ⁹⁹ Newman AB, Spiekerman CF, Enright P, Lefkowitz D, Manolio T, Reynolds CF, Robbins J. Daytime sleepiness predicts mortality and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(2):115-23.
- ¹⁰⁰ Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):81-6.
- ¹⁰¹ Moøe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 1):1910-3.
- ¹⁰² Marti S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, Sagalés T, Quesada P, Morell F. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1511-8.

-
- ¹⁰³ Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, Engler R, Cohen-Zion M, Marler M. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest*. 2003;124(4):1400-5.
- ¹⁰⁴ Roebuck T, Solin P, Kaye DM, Bergin P, Bailey M, Naughton MT. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J*. 2004;23(5):735-40.
- ¹⁰⁵ Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quintó L, Bechich S, García-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J*. 2004;24(2):267-72.
- ¹⁰⁶ Turkington PM, Allgar V, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax*. 2004;59(5):367-71.
- ¹⁰⁷ Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-41.
- ¹⁰⁸ Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
- ¹⁰⁹ Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J*. 2005;25(3):514-20.
- ¹¹⁰ Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(20):2028-34.
- ¹¹¹ Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(15):1625-31.
- ¹¹² Gami AS, Rader S, Svatikova A, Wolk R, Herold DL, Huyber C, Winnicki M, Somers VK. Familial premature coronary artery disease mortality and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;131(1):118-21.
- ¹¹³ Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. *J Sleep Res*. 2007;16(1):128-34.
- ¹¹⁴ Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, Franklin KA. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2008;168(3):297-301.
- ¹¹⁵ Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008;31(8):1079-85.
- ¹¹⁶ Yegneswaran B, Shapiro C. Which is the greater sin? Continuing to smoke or non-compliance with CPAP therapy? *J Clin Sleep Med*. 2011;7(3):315-6.
- ¹¹⁷ Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
- ¹¹⁸ Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000132.

-
- ¹¹⁹ Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation*. 2008;118(9):955-60.
- ¹²⁰ Nakamura HKT, Takara C, Tsukayama A, Tohyama K, Matsumoto T, Iseki K. A retrospective analysis of 4000 patients with obstructive sleep apnea in Okinawa, Japan. *Sleep Biol Rhythms*. 2009;7:103-12.
- ¹²¹ Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009;18(4):397-403.
- ¹²² Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14(2):131-6.
- ¹²³ Korostovtseva LS, Sviryaev YV, Zvartau NE, Konradi AO, Kalinkin AL. Prognosis and cardiovascular morbidity and mortality in prospective study of hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome in St Petersburg, Russia. *Med Sci Monit*. 2011;17(3):CR146-53.
- ¹²⁴ Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, Lam RW, Pack F, Staley B, Dinges DF, Pack AI. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. *Sleep*. 2011;34(4):435-42.
- ¹²⁵ Johansson P, Alehagen U, Ulander M, Svanborg E, Dahlström U, Broström A. Sleep disordered breathing in community dwelling elderly: associations with cardiovascular disease, impaired systolic function, and mortality after a six-year follow-up. *Sleep Med*. 2011;12(8):748-53.
- ¹²⁶ Johansson P, Alehagen U, Svanborg E, Dahlström U, Broström A. Clinical characteristics and mortality risk in relation to obstructive and central sleep apnoea in community-dwelling elderly individuals: a 7-year follow-up. *Age Ageing*. 2012;41(4):468-74.
- ¹²⁷ Marshall NS, Delling L, Grunstein RR, Peltonen M, Sjöström CD, Karason K, Carlsson LM, Hedner J, Stenlöf K, Sjöström L. Self-reported sleep apnoea and mortality in patients from the Swedish Obese Subjects study. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1349-54.
- ¹²⁸ Yeboah J, Redline S, Johnson C, Tracy R, Ouyang P, Blumenthal RS, Burke GL, Herrington DM. Association between sleep apnea, snoring, incident cardiovascular events and all-cause mortality in an adult population: MESA. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):963-8.
- ¹²⁹ Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012. 17;156(2):115-22.
- ¹³⁰ Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):190-4.
- ¹³¹ Rich J, Raviv A, Raviv N, Brietzke SE. All-cause mortality and obstructive sleep apnea severity revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147(3):583-7.
- ¹³² Bakker JP, Campbell AJ, Neill AM. Increased mortality risk in congestive heart failure patients with comorbid sleep apnoea: 10-year follow up. *Intern Med J*. 2012;42(11):1264-8.
- ¹³³ Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term

continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Nov 1;186(9):909-16.

¹³⁴ Muraja-Murro A, Eskola K, Kolari T, Tiihonen P, Hukkanen T, Tuomilehto H, Peltonen M, Mervaala E, Töyräs J. Mortality in middle-aged men with obstructive sleep apnea in Finland. *Sleep Breath.* 2013;17(3):1047-53.

¹³⁵ Lee JE, Lee CH, Lee SJ, Ryu Y, Lee WH, Yoon IY, Rhee CS, Kim JW. Mortality of patients with obstructive sleep apnea in Korea. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(10):997-1002.

¹³⁶ Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, Lee D, Corrao W, Malhotra A. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(8):767-72.

¹³⁷ Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the busselton health study cohort. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(4):355-62.

¹³⁸ Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Durán-Cantolla J, de la Peña M, Masdeu MJ, González M, Del Campo F, Serra PC, Valero-Sánchez I, Ferrer MJ, Marín JM, Barbé F, Martínez M, Farré R, Montserrat JM; Spanish Sleep Network. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Med.* 2014;15(7):742-8.

¹³⁹ Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med.* 2014;11(2):e1001599.

¹⁴⁰ Nisar SA, Muppidi R, Duggal S, Hernandez AV, Kalahasti V, Jaber W, Minai OA. Impaired functional capacity predicts mortality in patients with obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(7):1056-63.

¹⁴¹ Huang CY, Chen YT, Wu LA, Liu CJ, Chang SC, Perng DW, Chen YM, Chen TJ, Lee YC, Chou KT. Sleep apnoea patients have higher mortality when confronting sepsis. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(1):38-45.

¹⁴² Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985;313(21):1315-22.

¹⁴³ Mitler MM, Hajdukovic RM, Shafor R, Hahn PM, Kripke DF. When people die. Cause of death versus time of death. *Am J Med.* 1987;82(2):266-74.

¹⁴⁴ Marshall J. Diurnal variation in occurrence of strokes. *Stroke.* 1977;8(2):230-1.

¹⁴⁵ Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol.* 1997 Jun 1;79(11):1512-6. Erratum in: *Am J Cardiol* 1998;81(2):260.

¹⁴⁶ Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1206-14.

¹⁴⁷ Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(7):610-6.

ARTIGO EM INGLÊS

Obstructive Sleep Apnea and Day-Night Pattern of Cardiovascular Death

Emerson Ferreira Martins*, M.S.^{1,2}, Denis Martinez, M.D., Ph.D.^{1,2,4}, Fernando A. Boeira Sabino da Silva, M.S.³, Lauren Sezerá², Rodrigo da Rosa de Camargo², Cintia Zappe Fiori^{1,2}, Ph.D., Ruy Silveira Moraes, M.D., Ph.D.^{1,2,4}

¹ Graduate Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

² Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Department of Statistics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴ Department of Medicine, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

*** Corresponding author:**

Emerson Ferreira Martins

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Tel: +5551-3359-8289; Fax: +5551-3022-2282

E-mail: sonomartins@gmail.com

ABSTRACT

BACKGROUND: In the general population, cardiovascular events peak in the morning, usually attributed to a morning surge of sympathetic activity. Sudden cardiac death in obstructive sleep apnea patients has been reported to peak during the sleep period. The day-night pattern of cardiovascular death in obstructive sleep apnea is unknown.

METHODS: Death certificates from a general population group and from a sleep study group who had undergone full-night polysomnography were obtained from the state health department and analyzed regarding cause and time of death, between 1986 and 2014. The day-night pattern of cardiovascular death was investigated using circadian analysis statistical methods.

RESULTS: We analyzed the death certificates of 282,397 persons from the general population and 412 persons from the sleep laboratory. In the general population group, cardiovascular deaths presented a circadian pattern (Rayleigh test; $P < 0.001$), with a concentration of deaths in the morning and a peak at 10:00 a.m. In the sleep study group, the deaths of persons with obstructive sleep apnea were uniformly distributed over 24 hours, with no identifiable circadian pattern (Rayleigh test; $P = 0.7$). Persons without obstructive sleep apnea showed higher concentration of cardiovascular deaths in the morning (peak at 9:17 a.m.) as compared to persons with obstructive sleep apnea (47% vs. 21% respectively; $P = 0.02$).

CONCLUSIONS: In the general population and in persons without obstructive sleep apnea from the sleep laboratory, cardiovascular deaths occurred mainly in the morning period. This day-night pattern seems to be disrupted in obstructive sleep apnea patients with cardiovascular deaths occurring uniformly distributed over 24 hours.

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea is a recognized risk factor for cardiovascular disease and mortality.^{1,2} In individuals with apnea-hypopnea index above 30 events per hour, the mortality rate may be two³ to five times greater than in those with apnea-hypopnea index below 5 events per hour.⁴

Little has been mentioned about time of death in studies investigating mortality associated with obstructive sleep apnea. Only one study so far⁵ has specifically addressed time of sudden death in individuals with obstructive sleep apnea. The authors found a peak in sudden death from cardiac causes during sleeping hours – which contrasts with the nadir observed during sleeping hours in the general population.⁶ In the general population, sudden cardiac death, myocardial infarction, and stroke⁷ exhibit a day-night pattern characterized by a morning peak and an evening nadir.⁸ Additionally, a bimodal pattern of occurrence has been reported for non-fatal cardiovascular events, with a peak in the morning and another one in the evening.^{9,10} However, the circadian pattern of death from cardiovascular causes both in the general population and in the obstructive sleep apnea patients are far from resolved issues.

We hypothesized that, as reported for sudden cardiac death, the circadian pattern of cardiovascular death may be different in obstructive sleep apnea as compared to the general population. We thus investigated the day-night pattern of death from cardiovascular causes in the general population and in a sample of persons with documented obstructive sleep apnea study.

METHODS

Study population

We reviewed the database for death certificates of individuals with age ≥ 18 years in the state of Rio Grande do Sul Health Department between January 2010 and December 2014. No polysomnographic data were available for this population (general population group).

Additionally, a search was made for death certificates of individuals who had been submitted to overnight polysomnography in a university-affiliated sleep laboratory between 1985 and 2014 and who had previously authorized the anonymous use of their data by signed consent (sleep study group). Only persons with complete sleep study data were considered for the study. Patients with a diagnosis of central sleep apnea were excluded. Continuous positive airway pressure use was investigated by review of sleep laboratory records or by phone calls to relatives when feasible. General population and sleep study groups death certificates were reviewed by investigators blinded to clinical and polysomnographic characteristics. The study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Institutional Review Board (IRB0000921).

Polysomnography

Overnight polysomnography was performed using standard equipment (Berger, Meditron, São Paulo; Morpheo, Dolsch, Porto Alegre; or BrainNet, EMSA, Rio de Janeiro, Brazil). Patients arrived at the sleep laboratory around 9 p.m. The recording lasted from around 11 p.m. to 7 a.m. Sleep stages were identified based on electroencephalogram (C3-A2 and C4-A1 or F4-A1, O2-A1, and C4-A1), electro-oculogram (right and left eyes-A1), and electromyogram measures with submental electrodes. Breathing effort was measured by inductive plethysmography (Respirtrace, AMI, NY, USA or QRIP, Braebon, Kanata, Canada) and nasal cannula (EMSA sensor or Ultima PT2 Dual, Braebon, Kanata, Canada). Oxygen saturation (SaO₂) was evaluated using a pulse oximeter (Ohmeda, Englewood, NJ or XPOD, Nonin, Plymouth, MN, USA). Oxygenation was assessed by average and minimum oxygen saturation.

Polysomnography scoring changed over the years, as previously described.¹¹ Studies performed between 1985 and 2007 followed Rechtschaffen and Kales scoring rules.¹² After that, the criteria recommended by the American Academy of Sleep Medicine were employed.¹³

Apnea was defined as a fall $\geq 90\%$ in respiratory flow for 10 seconds or longer. Hypopnea was defined as a decrease $\geq 50\%$ in respiratory flow for 10 seconds or longer, associated with oxygen desaturation $\geq 3\%$ or with electroencephalographic arousal. To calculate apnea-hypopnea index, apnea and hypopnea events were added and divided by the total number of hours of sleep. An apnea-hypopnea index ≥ 5 established the diagnosis of obstructive sleep apnea. Apnea-hypopnea index < 5 indicated absence of obstructive sleep apnea. Severity of obstructive sleep apnea was classified according to American Academy of Sleep Medicine criteria. All records were analyzed by trained technicians and reviewed by sleep medicine specialists.

Mortality data

The following information was retrieved from death certificates: sex, age at the time of death, date, time, and causes of death. Causes of death were classified as: 1) cardiovascular: any disease of the circulatory system (chapter IX, codes I-00 to I-99 of the International Classification of Diseases – tenth revision), including acute myocardial infarction, and stroke; and 2) non-cardiovascular: death from any other cause, except trauma and self-inflicted or hetero-violence. Sudden cardiac death was considered when the time interval from onset of symptoms to death did not exceed 1 hour.

Statistical analysis

Variables were described as mean and standard deviation, or number and percentage. Means were compared using Student's t test and analysis of variance, and frequencies were compared by chi-square or Fisher exact test when appropriate.

The circadian pattern of time of death was represented in bar graphs, binned in four six-hour intervals, as follows: night – between midnight and 5:59 a.m., morning – between 6:00 a.m. and 11:59 a.m., afternoon – between noon and 05:59 p.m., and evening – between 6:00 p.m. and 23:59 p.m. A one-

sample chi-square test was used to compare the circadian pattern of cardiovascular and non-cardiovascular deaths with an equal probability distribution.

The Rayleigh test for circular data was used to detect presence of circadian pattern of death. The test identifies the acrophase of time of death, displayed as an angle within a circumference. The statistical significance of the vectorial representation of the acrophase indicates the presence of a circadian pattern.¹⁴

Direct plug-in methodology was used to select the bandwidth of a kernel for density estimation of time of death. The unknown functions that appear in expressions for the asymptotically optimal bandwidths were replaced with kernel estimates.¹⁵ A bandwidth was selected to produce a smooth estimate. The two-sample Kolmogorov-Smirnov test was used when comparing cardiovascular and non-cardiovascular time of death distribution, and the one-sample Kolmogorov-Smirnov test was used to compare time of death considering a uniform distribution in which deaths would be evenly distributed in every minute.

Analysis were performed using the Statistical Program for Social Sciences, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and the software R (Foundation for Statistical Computing v. 3.1.2, 2014). Findings with a probability of alpha error <5% were considered significant.

RESULTS

Characteristics of the general population group

General population data were extracted from 282,397 death certificates (52% males). The mean age on the day of death was 65±17 years for men and 72±18 years for women. Ethnic distribution was as follows: 87% Caucasian, 5% Afro-descendants, and 8% other ethnicities. There were 91,557 (32%) cardiovascular deaths, including 22,523 (7.9%) myocardial infarctions and 12,752 (4.5%) strokes. Only 5

certificates contained a diagnosis of sleep apnea. Of cardiovascular deaths, 67% occurred in hospitals, 24% at home, 2% in other healthcare facilities, 1% in public roads, and 6% in other locations.

Time of death in the general population group

Considering the four six-hour intervals used to analyze the circadian pattern of deaths, non-cardiovascular deaths were more frequent during the night period, and cardiovascular deaths more frequent during the morning period (**Figure 1**). There were no differences between non-cardiovascular vs. cardiovascular deaths for the afternoon and evening periods ($P = 0.4$ and 0.6 respectively).

The Rayleigh test identified the presence of circadian patterns for cardiovascular and non-cardiovascular death (both patterns $P < 0.001$). Cardiovascular and non-cardiovascular death patterns analyzed by estimated density analysis presented different behaviors. Time of cardiovascular death peaked at 10:00 a.m., and non-cardiovascular death at 05:58 a.m. (**Figure S1 A and B, supplementary material**).

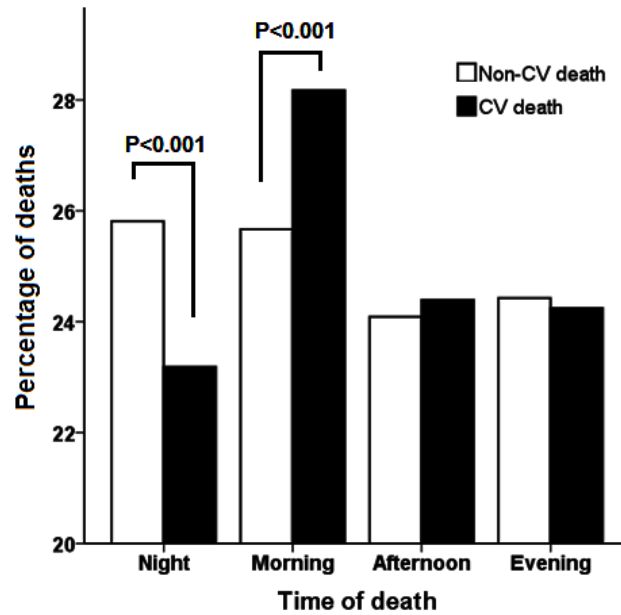


Figure 1. Day-night pattern of cardiovascular and non-cardiovascular deaths in the general population (n= 282,232) during four six-hour intervals.

Characteristics of the sleep study group

Of 23,489 patients who underwent polysomnography in the sleep laboratory, 615 deaths certificates were obtained. Twelve cases without information on the time of death, 8 individuals younger than 18 years of age, and 183 with trauma-related death were excluded. The clinical characteristics of 412 patients, according to presence or absence of obstructive sleep apnea and time of death, are reported in **Table 1**. Except for a male predominance in the obstructive sleep apnea group, no significant differences were observed. Regarding the location of the deaths, 77% died at the hospital, 16.3% at home, 0.5% at other health institutions, 0.2% on public roads, and 6% in other locations.

Table 1. Clinical characteristics and causes of death according to presence or absence of obstructive sleep apnea (OSA) and time of death

	Sleep study group (n = 412)			Time of death				P-value†
	OSA	Non-OSA	P-value	Night	Morning	Afternoon	Evening	
	365 (88)	47 (12)		112 (27)	109 (27)	102 (25)	89 (21)	0.60
Clinical characteristics								
Age*, years	62±12	61±14	0.46	61±13	63±12	62±12	63±12	0.51
Male sex	275 (75)	25 (53)	0.001	80 (71)	74 (68)	75 (73)	71 (80)	0.30
Body mass index, kg/m ²	30.7±6.5	29.1±6.6	0.12	30.9±7.2	30.9±6.8	30.1±5.3	30.0±6.3	0.68
Current and ex-smokers	210 (58)	27 (57)	0.83	66 (60)	60 (55)	57 (56)	54 (61)	0.84
Hypertension	167 (54)	17 (43)	0.18	42 (46)	45 (47)	51 (61)	46 (61)	0.06
Diabetes	34 (11)	4 (10)	0.56	11 (12)	5 (5)	13 (16)	9 (12)	0.11
Cause of death								
Cardiovascular	138 (38)	17 (36)	0.83	34 (30)	37 (34)	44 (43)	40 (45)	0.09
AMI	44 (12)	06 (13)	0.89	15 (13)	11 (10)	12 (12)	12 (14)	0.86
Stroke	30 (8)	07 (15)	0.13	4 (4)	10 (9)	14 (14)	9 (10)	0.07
Sudden death	20 (5)	01 (2)	0.72	4 (4)	6 (6)	4 (4)	7 (8)	0.38

Data shown as mean ± standard deviation, or number of cases and percentage (%).

AMI = acute myocardial infarction.

*Age at polysomnography.

†P-value: comparison between six-hour intervals.

Of the 412 deaths, 155 (38%) were cardiovascular and 257 non-cardiovascular. Two death certificates reported a diagnosis of sleep apnea and two more mentioned sudden cardiac death. Twenty-one sudden cardiac deaths were confirmed after contact with relatives of 132 of the 155 deceased from the cardiovascular death group. Relatives were also questioned about the continuous positive airway pressure use by the patients; 41 continuous positive airway pressure users and 56 non-users were identified. Additionally, patients who had undergone polysomnography to titrate pressure were

considered continuous positive airway pressure users. Thus, 101 continuous positive airway pressure users were identified; 51 from the non-cardiovascular and 50 from the cardiovascular death group.

Time of death in the sleep study group

In the overall sleep study group, including persons with and without obstructive sleep apnea, the distributions of cardiovascular and non-cardiovascular death were similar over the four six-hour intervals analyzed ($P=0.09$), and also by estimated density ($P=0.4$). When causes of death were analyzed separately, the Rayleigh test was unable to identify circadian pattern for cardiovascular ($n=155$; $P=0.7$) and non-cardiovascular ($n=257$; $P=0.9$) deaths.

Time of cardiovascular death analyzed in six-hour intervals (**Figure 2**) according to the presence or absence of obstructive sleep apnea showed higher mortality in the morning period for persons without obstructive sleep apnea (peak at 9:17 a.m.) compared to persons with obstructive sleep apnea (47% vs. 21%; respectively).

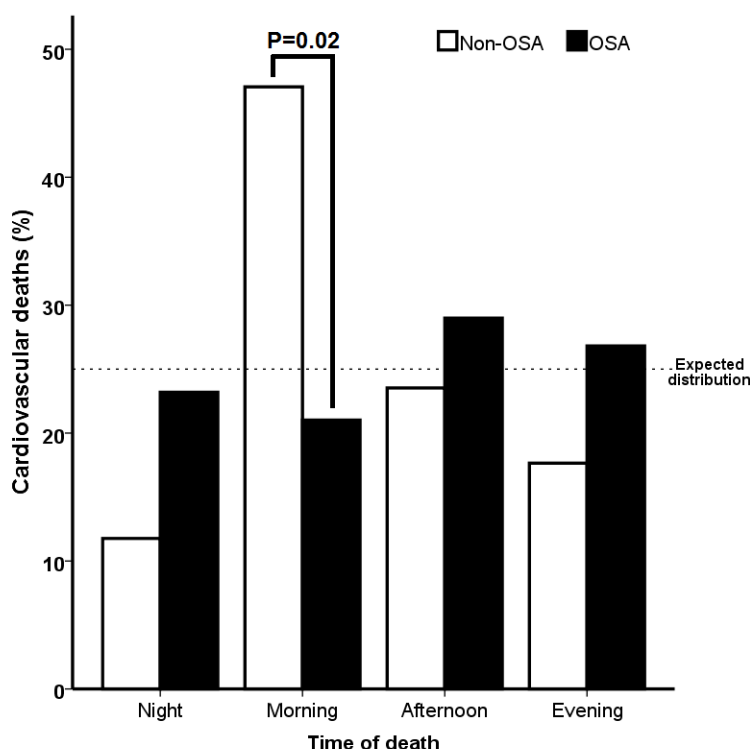


Figure 2. Day-night pattern of cardiovascular deaths in persons (n=155) with and without obstructive sleep apnea (OSA) during four six-hour intervals.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study comparing the day-night pattern of death from cardiovascular and non-cardiovascular causes in the general population and in persons from a large sample with sleep study. The data derived from thousands of death certificates, and the diagnosis of obstructive sleep apnea obtained by polysomnography, provide solid support to the findings. In the general population, occurrence of cardiovascular deaths was significantly higher during the morning period. In persons with obstructive sleep apnea, however, a uniform distribution was observed for time of cardiovascular deaths.

In our general population group, the existence of a circadian periodicity for cardiovascular and non-cardiovascular time of death was confirmed by the Rayleigh test. Cardiovascular deaths presented a peak at 10:00 a.m., and non-cardiovascular deaths at 5:58 a.m., as evidenced by kernel density estimate analysis (**Figure S1**). In agreement with our results, the circadian distribution of cardiovascular deaths reported in almost one million death certificates from Switzerland¹⁶ also presented a main peak in the morning (8-12 a.m.). However, that study has described a secondary peak in the afternoon (2-6 p.m.). Our results also match previous findings regarding cardiovascular events, such as myocardial infarction⁸ and stroke,⁹ which indicate a peak in mortality during the morning (6-12 a.m.).

Although obstructive sleep apnea has been associated with elevated cardiovascular mortality,¹⁻⁴ few studies on obstructive sleep apnea-related mortality have mentioned the time of death from cardiovascular causes. Small studies including only 13 and 15 deaths have reported that patients with obstructive sleep apnea died predominantly during the wake period.^{17,18} In 1989, Ancoli-Israel et al.¹⁹ reported a

predominance of deaths in the dark period for a group of 31 elderly with obstructive sleep apnea. In 1996, the same authors²⁰ found a random distribution of time of death when analyzing 121 death certificates. In other studies with samples of 22 to 57 deaths, no specific circadian pattern of death was observed in patients with obstructive sleep apnea.^{21, 22, 23, 24}

Only one study so far has been designed to specifically investigate time of death in persons with obstructive sleep apnea. Gami et al.¹³ investigated the circadian pattern of 112 deaths of persons who underwent polysomnography and died exclusively from sudden cardiac death, not including deaths from other cardiovascular causes as in the present study. In 78 persons with obstructive sleep apnea, the peak time of sudden cardiac death occurred between midnight and 6 a.m., and in persons without obstructive sleep apnea the time of death peaked in the morning hours, as in the general population. The main difference between the present study and the study by Gami et al. is the cause of death investigated. Our study included all deaths from cardiovascular causes, rather than only sudden cardiac death. Those authors observed an increase in nighttime deaths which we did not observe. It should be noted that the difficulty to define sudden death in the nighttime, when potential witnesses are either absent or asleep, may have compromised the accuracy of the nocturnal death certificates. Thus it is likely that under more controlled circumstances this difference would be less noticeable.

Publication bias is a possible reason for the paucity of data on time of death in obstructive sleep apnea. *Vis-à-vis* our findings, it is possible that some authors decided not to mention this topic after failing to find a specific circadian pattern of time of death.

The highest incidence of cardiovascular deaths during the morning has been related to autonomic dysfunction of the cardiovascular system due to heart disease,²⁵ morning time blood pressure surge, increased sympathetic activity,^{26, 27} increased platelet aggregation,²⁸ reduced fibrinolytic activity,²⁹ among others. The absence of a circadian pattern of death from cardiovascular causes in obstructive sleep apnea patients in the present study may have several possible explanations. In obstructive sleep apnea, repeated

oxygen desaturations and arousals result in oxidative stress and sympathetic hyperactivity during sleep and throughout the day.³⁰ Experimentally, cell circadian pattern can be altered by norepinephrine. Durgan et al,³¹ studying rat cardiomyocytes, demonstrated that circadian gene expressions were reinitiated after norepinephrine exposure, suggesting that norepinephrine acts as a *Zeitgeber* (timekeeper) for heart cells. In a certain way, the experimental norepinephrine challenge could be considered to mimic the surges in sympathetic activity observed during apnea sequences in obstructive sleep apnea. The repetitive norepinephrine release during the night could level the sympathetic morning surge associated to increased cardiovascular events. This could be responsible for disrupting the circadian pattern of cardiovascular death, attenuating the morning peak described in the general population. A similar behavior has been reported in diabetes mellitus patients regarding acute myocardial infarction.³² In patients with type 1 and type 2 diabetes lasting for longer than 5 years, i.e., those who are most likely to have autonomic dysfunction, myocardial infarction does not occur preferably in the morning, but is evenly distributed during the 24-hour period. This could be associated with a less marked early morning rise in blood pressure, probably secondary to a less pronounced nocturnal fall in blood pressure.³³ Thus, it seems plausible that central and cellular clock mechanisms via sympathetic hyperactivity might be involved in our finding of a disrupted day-night pattern of cardiovascular death in obstructive sleep apnea. The impaired autonomic system in obstructive sleep apnea may scatter cardiovascular vulnerability over 24 hours.

One limitation of this study is the possibility of selection bias for the sleep laboratory sample. These persons were referred to the sleep laboratory to assess a suspected sleep disorder, reducing the external validity of the results. Information bias may also be present since the cause and time of death recorded on death certificates were not confirmed by review of hospital or medical records. However, information on most cardiovascular deaths of patients from the sleep study group were confirmed by phone calls to relatives, and, in all cases, death certificate information was compatible with the description provided by

the relative. Another limitation was the retrospective character of the study that precluded collection of objective data on frequency and hours of continuous positive airway pressure use.

Strengths of the present study, as compared with previous studies available in the literature, are the large samples of both sleep laboratory patients and the general population, inclusion of individuals from both sexes, and confirmation of death certificate information of the sleep study group by matching date of birth and name of the mother. Also, blinding was preserved since diagnosis of obstructive sleep apnea and death certificates were analyzed by different investigators.

In summary, in the general population and in persons without obstructive sleep apnea, highest proportion of cardiovascular deaths occurred in the morning period. This pattern of cardiovascular death seems to be disrupted in persons with obstructive sleep apnea. Several reasons for this finding are plausible, but extensive research is still required to clarify these results.

Conflict of Interests

The authors declare that they have no conflict of interests regarding the present study.

Financial Support

Financial support was provided by the Brazilian Government (CAPES and CNPq grants) and the research incentive fund (FIPE) at Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

REFERENCES

1. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(8):686-717.
2. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365(9464):1046-53.
3. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009;6(8):e1000132.
4. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31(8):1071-8.
5. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Circadian pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352(12):1206-14.
6. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997;79(11):1512-6.
7. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29(5):992-6.
8. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev* 2012;16(2):151-66.

-
9. Casetta I, Granieri E, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian variability in hemorrhagic stroke. *JAMA* 2002;287(10):1266-7.
 10. D’Negri CE, Nicola-Siri L, Vigo DE, Girotti LA, Cardinali DP. Circadian analysis of myocardial infarction incidence in an Argentine and Uruguayan population. *BMC Cardiovasc Disord* 2006;6:1.
 11. Cassol CM, Martinez D, da Silva FA, Fischer MK, Lenz Mdo C, Bós ÂJ. Is sleep apnea a winter disease?: meteorologic and sleep laboratory evidence collected over 1 decade. *Chest* 2012;142(6):1499-507.
 12. Rechtschaffen A, Kales A, editors. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects.
 13. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, editors. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification.
 14. Batschelet E. Circular statistics in biology. London: Academic Press; 1981.
 15. Sheather SJ, Jones MC. A reliable data-based bandwidth selection method for Kernel Density Estimation. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 1991;53:683-90.
 16. Reavey M, Saner H, Paccaud F, Marques-Vidal P. Exploring the periodicity of cardiovascular events in Switzerland: variation in deaths and hospitalizations across seasons, day of the week and hour of the day. *Int J Cardiol* 2013 3;168(3):2195-200.
 17. Gonzalez-Rothi RJ, Foresman GE, Block AJ. Do patients with sleep apnea die in their sleep? *Chest* 1988;94(3):531-8.
 18. Noda A, Okada T, Yasuma F, Sobue T, Nakashima N, Yokota M. Prognosis of the middle-aged and aged patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry ClinNeurosci* 1998;52(1):79-85.

-
19. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Kripke DF, Parker L, Cobarrubias M. Sleep apnea in female patients in a nursing home. Increased risk of mortality. *Chest* 1989;96(5):1054-8.
 20. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, Khazeni N, Chinn A. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep* 1996;19(4):277-82.
 21. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 1988;78(5):544-7.
 22. Poceta JS, Loubé DI, Kellgren EL, Bizik K, Mitler MM. Mortality in Obstructive Sleep Apnea: Association with Impaired Wakefulness. *Sleep Breath* 1999;3(1):3-8.
 23. Moøe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1910-3.
 24. Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, Rubin AH. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995;18(3):149-57.
 25. Huikuri HV, Niemela MJ, Ojala S, et al. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation* 1994;90:121–26.
 26. Gosse P, Lasserre R, Minifié C, Lemetayer P, Clementy J. Blood pressure surge on rising. *J Hypertens* 2004;22(6):1113-8.
 27. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension* 1997;30:71–6.
 28. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987;316: 1514–18.

-
29. Andreotti F, Kluff C. Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol Int* 1991;8: 336–51.
30. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96(4):1897-904.
31. Durgan DJ, Hotze MA, Tomlin TM, Egbejimi O, Graveleau C, Abel ED, Shaw CA, Bray MS, Hardin PE, Young ME. The intrinsic circadian clock within the cardiomyocyte. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(4):H1530-41.
32. Rana JS, Mukamal KJ, Morgan JP, Muller JE, Mittleman MA. Circadian variation in the onset of myocardial infarction: effect of duration of diabetes. *Diabetes* 2003;52(6):1464-8.
33. Pecis M, Azevedo MJ, Moraes RS, Ferlin EL, Gross JL. Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(7):989-93.