

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**VARIAÇÃO SAZONAL DA APNEIA DO SONO: EVIDÊNCIA DE
UMA DÉCADA DE POLISSONOGRAMAS EM PORTO ALEGRE**

Cristiane Maria Cassol

Orientador: Prof. Dr. Denis Martinez

2010

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**VARIAÇÃO SAZONAL DA APNEIA DO SONO: EVIDÊNCIA DE
UMA DÉCADA DE POLISSONOGRAMAS EM PORTO ALEGRE**

Dissertação apresentada no Programa de Pós
Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul como requisito
parcial para a obtenção do título de mestre.

AGRADECIMENTOS

Para a elaboração do presente trabalho e para conclusão deste sonho, contei com o auxílio de muitas pessoas...

Em primeiro lugar, a minha família: meus pais, Vicente e Zélia, meu irmão Luciano, avós, Aldo e Aurélia, exemplos de integridade e presença constante.

De forma especial, ao meu orientador, o professor Dr. Denis Martinez, sempre presente, do início ao fim. Obrigada por auxiliar no meu crescimento, tanto pessoal quanto profissional. Agradeço por sua dedicação e competência.

Ao orientador do PPG da cardiologia, Dr. Luís Eduardo Rohde, pela confiança depositada.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por possuir um curso de pós-graduação gratuito e de excelência.

Ao Grupo de Pesquisas e Pós Graduação, instituições de fomento (FIPE/HCPA) pelo auxílio em nossos projetos de pesquisa e CAPES, por viabilizar a realização do deste mestrado com dedicação exclusiva.

Ao Ângelo José Gonçalves Bós, pela parceria estatística, não só neste trabalho, como em outros que conseguimos desenvolver em paralelo.

Ao Fernando Augusto Boeira Sabino da Silva, pela contribuição na parte estatística do método cosinor.

A Sirlei, secretária do PPG da Cardiologia, pela competência, carinho e boa vontade em todos os momentos.

Ao Rogério Rezende do 8º Distrito de Meteorologia do Instituto Nacional de Meteorologia (8º DISME/INMET) pelo fornecimento de médias mensais de temperatura, umidade, precipitação e pressão atmosférica.

Ao Felipe Norte Pereira da Fundação Estadual de Amparo Ambiental (PRO-AR/FEPAM), pelos dados de poluição atmosférica.

Ao Dr. Paulo Grassi, Cristina Schlottgen e Rosane Kozlowski do Núcleo de Informações em Saúde da Secretaria Estadual de Saúde pelo fornecimento dos dados de mortalidade circulatória e respiratória (NIS/SES-RS).

Aos amigos, em especial, Andreia Diel, Cristian Felipe, Deise Rambo, Évelin Lucas, Juliana Juk, Laura Rahmeier e Patrícia Zanirati pelas constantes provas de amizade.

A todas aquelas pessoas que de certo modo foram responsáveis pela minha formação: aos professores do programa, colegas de mestrado, em especial ao Eduardo Garcia; colegas do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Sono (LIPES); alunos de iniciação científica, em especial ao Tiago Cataldo Breitenbach e Carla Cristiane Kottwitz; funcionários da Clínica do Sono e da Unidade de Métodos Não Invasivos do HCPA. E a todos que, direta ou indiretamente, estiveram envolvidos na realização deste trabalho, bem como, outros trabalhos desenvolvidos ao longo deste período.

Novamente, muito obrigada a todos vocês!

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| AGRADECIMENTOS..... | 3 |
| ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS | 7 |
| ABREVIATURAS EM INGLÊS | 9 |
| RESUMO EM PORTUGUÊS..... | 10 |
| INTRODUÇÃO | 12 |
| REFERENCIAL TEÓRICO | 14 |
| SONO..... | 14 |
| SONO E SISTEMA CARDIORESPIRATÓRIO..... | 18 |
| POLISSONOGRAFIA..... | 19 |
| TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS DO SONO | 22 |
| APNEIAS DO SONO | 22 |
| SÍNDROME DA APNEIA-HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO | 24 |
| HISTÓRICO | 24 |
| DEFINIÇÃO DA SAHOS | 26 |
| DEFINIÇÃO DIAGNÓSTICA DE SAHOS..... | 27 |
| EPIDEMIOLOGIA DA SAHOS | 28 |
| FISIOPATOLOGIA DA SAHOS | 32 |
| QUADRO CLÍNICO DA SAHOS..... | 34 |
| CONSEQUÊNCIAS CARDIOVASCULARES DA SAHOS | 37 |
| MORTALIDADE NA SAHOS..... | 42 |
| EFEITO DO TRATAMENTO DA SAHOS | 47 |
| SAZONALIDADE..... | 51 |
| SAZONALIDADE DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SONO | 51 |

| | |
|--|-----|
| ANÁLISE DE COSINOR..... | 64 |
| ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO | 64 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 65 |
| ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS | 95 |
| Is sleep apnea a winter disease? Meteorological and sleep laboratory evidence collected over one decade. | |
| ABSTRACT..... | 99 |
| INTRODUCTION..... | 103 |
| METHODS AND MATERIALS | 104 |
| RESULTS | 108 |
| DISCUSSION | 109 |
| CONCLUSIONS..... | 113 |
| ACKNOWLEDGEMENTS | 114 |
| REFERENCES..... | 115 |
| FIGURES AND TABLES..... | 124 |

ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

AOS – apneia obstrutiva do sono

AS - apneia do sono

AVC – acidente vascular cerebral

ATP – adenosina trifosfato

CPAP - *continuous positive airway pressure*

DAC – doença arterial coronária

DM – diabetes mellitus

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica

ECG – eletrocardiograma

EEG – eletroencefalograma

EMG - eletromiografia

EOG - eletrooculograma

ESE - escala de sonolência de Epworth

FC – frequência cardíaca

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IA – índice de apneias

IAH – índice de apneia-hipopneia

IAM – infarto agudo do miocárdio

IC – intervalo de confiança

ICC – insuficiência cardíaca congestiva

IDR – índice de distúrbio respiratório

IMC – índice de massa corporal

HVE - hipertrofia ventricular esquerda

MAPA – monitorização ambulatorial da pressão arterial

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – odds ratio

PA – pressão arterial

PAD - pressão arterial diastólica

PAS - pressão arterial sistólica

PP – polissonografia portátil

PSG - polissonografia

REM – rapid eye movement

RR – risco relativo

SAHOS – síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono

SAS - síndrome da apneia do sono

SOL – sono de ondas lentas

TRS – transtorno respiratório do sono

VAS - via aérea superior

ABREVIATURAS EM INGLÊS

AHI: apnea-hypopnea index

BMI: body mass index

CVD: cardiovascular disease

CO: carbon monoxide

CW: cold weather

DBP: diastolic blood pressure

ESS: Epworth sleepiness scale

FEPAM: State Foundation for Environmental Protection

GLM: generalized linear models

OSA: obstructive sleep apnea

OAI: obstructive apnea index

PLM: periodic limb movements

PM 10: particulate air matter less than 10 μm in aerodynamic diameter

PSG: polysomnography

SaO₂: arterial oxygen saturation

SBP: systolic blood pressure

SO₂: sulfur dioxide

REM: rapid eye-movement

WW: warm weather

RESUMO EM PORTUGUÊS

Contextualização: Apneia do sono está associada com desfechos cardiovasculares. No Rio Grande do Sul, a mortalidade cardiovascular e respiratória é maior durante o inverno. Testou-se a hipótese de que o índice de apneia-hipopneia (IAH) de pacientes submetidos à polissonografia, para investigação de transtornos do sono, no inverno seria maior do que no verão.

Métodos: Estudo retrospectivo, realizado em Porto Alegre, de janeiro de 2000 a dezembro de 2009, através da análise de banco de dados com 7.523 pacientes, de ambos os gêneros, submetidos à polissonografia basal, de noite inteira, realizada em laboratório do sono. Dados meteorológicos, de poluição atmosférica e mortalidade, foram obtidos a partir do 8º Distrito de Meteorologia do Instituto Nacional de Meteorologia, Fundação Estadual de Proteção Ambiental e Secretaria Estadual de Saúde, respectivamente. A sazonalidade foi investigada através do método cosinor para identificar padrão oscilatório do IAH ao longo do ano.

Resultados: A análise de cosinor confirmou a existência de padrão circanual para o IAH, com acrofase em agosto e nadir em fevereiro. IAH nos seis meses mais frios foi $26.5 \pm 25.2/h$ e 23.4 ± 24.1 , nos meses mais quentes ($P < 0.0001$), mesmo após ajustar para gênero, idade e IMC. Maior mortalidade cardiorespiratória também foi evidente nos meses mais frios. O IAH correlacionou-se inversamente com temperatura ambiente, e diretamente com pressão atmosférica, umidade relativa do ar e níveis de monóxido de carbono.

Correlações com precipitação, material particulado < 10 micrômetros, dióxido sulfúrico e ozônio não obtiveram significância estatística.

Conclusões: Pacientes submetidos à polissonografia no período de inverno apresentaram mais transtornos respiratórios obstrutivos sono-relacionados do que nas outras estações. Este achado gera a hipótese de que o índice de apneia-hipopneia poderia estar associado com o reconhecido fenômeno epidemiológico relacionado ao frio, no qual há maior mortalidade cardiorespiratória.

Palavras-chave: apneia obstrutiva do sono, índice de apneia-hipopneia, polissonografia, doenças de inverno, sazonalidade, análise de cosinor

INTRODUÇÃO

A respiração e o sono são funções indispensáveis para a preservação da vida. As alterações respiratórias decorrentes do sono permitem a instalação de diversos distúrbios. Desde 1993, os transtornos respiratórios do sono passaram a ser reconhecidos como problema de saúde pública.¹ Recentemente, foi demonstrado que a incidência de apneia do sono estaria comparada com taxas de ocorrência de câncer de mama e cólon.^{2,3} Além da apneia do sono afetar a qualidade de vida, propiciar risco aumentado para acidentes de trabalho e trânsito, sua principal associação, e mais alarmante, se deve aos desfechos cardiovasculares.

O estresse térmico é o principal contribuinte para as variações sazonais. Partindo do pressuposto de que a apneia do sono está associada com desfechos cardiovasculares, outros fatores, não primariamente sazonais poderiam estar relacionados com os efeitos de baixas temperaturas e assim, coexistir para maior incidência de doenças e mortalidade cardiovascular no inverno.

Observa-se em laboratórios do sono, aumento na procura por polissonografias e diagnóstico de casos de apneia do sono com maior gravidade nos meses mais frios. Considerando-se a influência das estações sobre o sono, relevância do clima na saúde da população, a ausência de evidências prévias de efeito sazonal sobre a apneia do sono e de associação de apneia do sono com desfechos cardiorespiratórios, hipotetizou-se que condições meteorológicas e atmosféricas influenciariam a gravidade da apneia do sono, verificada pelo índice de apneia-hipopneia, em modelo estatístico analisado através do

método de cosinor. Dessa forma, o presente estudo reuniu dez anos de polissonografias para análise de influências sazonais no perfil de pacientes atendidos em Laboratório do Sono em Porto Alegre.

REFERENCIAL TEÓRICO

SONO

O sono constitui condição fisiológica caracterizada por abolição da consciência e aumento do limiar de resposta a estímulos do meio ambiente, ambos reversíveis. A função do sono poderia ser descrita como a de restaurar as condições que o cérebro apresentava no início da vigília precedente. O sono representa período de menor gasto energético, período no qual ocorre reposição de estoques de adenosina trifosfato (ATP),⁴⁻⁷ principal oportunidade de restauração para o coração, pelo aumento da atividade parassimpática e consequente, redução da frequência cardíaca (FC) e pós-carga.⁸ Os transtornos respiratórios do sono (TRS), entretanto, interferem no repouso cardíaco.

No passado, o sono era considerado estado homogêneo, passivo, de repouso. Esse conceito persistiu até o momento em que se passou a registrar a atividade cortical por meio de eletroencefalograma (EEG). Loomis e colaboradores, em 1935, realizaram a primeira tentativa de estagiamento do sono, ao mostrar a sucessão ordenada e cíclica de ondas cerebrais de diferentes amplitudes e frequências no EEG.⁹ Assim, desde a década de 60, sono é avaliado objetivamente através da polissonografia (PSG), método que combina EEG, eletrooculograma (EOG), eletromiograma (EGM), eletrocardiograma (ECG), avaliação da respiração e saturação de oxigênio arterial. Os novos métodos computadorizados de avaliação do sono permitiriam classificações mais sofisticadas,¹⁰ no

entanto, as sociedades do sono mantêm o padrão de estagiamento visual, definido por Rechtschaffen e Kales, em 1968.¹¹

A ciclagem entre sono e vigília é regulada por complexo mecanismo neurobiológico, o qual poderia ser entendido como a oscilação entre dois processos opostos, um promovendo o sono e o outro, a vigília. De forma simplificada, o sono pode ser dividido em duas fases: sono ortodoxo ou sincronizado – NREM (non-rapid eye movement) e o sono paradoxal ou dessincronizado – REM (*rapid eye movement*).

Em adultos, o sono noturno é constituído por quatro a seis ciclos bifásicos com duração média de 90 a 110 minutos cada, formado por duas fases diferenciadas, período de sono NREM, seguido de sono REM. Com a progressão dos ciclos ocorre redução do sono de ondas lentas, principalmente do estágio 3 e aumento nos períodos de sono REM.

A vigília representa de 1 a 13% do tempo total de sono, sendo caracterizada por ondas rápidas de baixa amplitude ao EEG, indicando grande atividade dos neurônios corticais. O padrão do sono é dessincronizado, com predomínio de ondas beta, rápidos movimentos oculares aleatórios e tônus muscular acentuado. Quando a pessoa está relaxada, em ambiente escuro, de olhos fechados, ocorrem ondas alfa. A vigília ocorre antes do início do sono, no despertar matinal e em breves períodos de acordar, em geral nas trocas de estágio e acompanhada de movimentos corpóreos. Na PSG, a vigília faz parte da arquitetura do sono e representa estágio do hipnograma. O primeiro estágio do sono ocorre após 5 a 15 minutos, e o tempo decorrido entre o ato de deitar e o adormecer é denominado

de latência do sono. Valores de normalidade para a latência do sono são considerados abaixo de 30 minutos.

Em humanos, o sono NREM é convencionalmente dividido em três estágios, de acordo com o aparecimento de ondas características no EEG. O estágio 1, mais superficial, até o mais profundo com ondas delta, também chamado de sono de ondas lentas (SOL), o estágio 3.

O estágio 1 inicia após alguns minutos do início do registro e constitui transição entre a vigília e o estágio 2. Também é observado após despertares em outros estágios do sono e frequentemente precede e segue períodos de sono REM. Por ser transicional, ocupa menos de 5% da noite. Ocorre atenuação da atividade elétrica cerebral, com ondas de menor frequência quando comparado a vigília. As ondas alfas são substituídas por ondas cerebrais teta, de menor voltagem e frequência mista. No EOG são observados movimentos lentos e intermitentes.

O estágio 2 representa o verdadeiro início do sono NREM. Apresenta sincronização da atividade elétrica cerebral, além da presença de ondas de baixa voltagem relativa e frequência mista, ocorrência de grafoelementos típicos, como os fusos do sono e complexos K, observados no EEG. A partir do surgimento dos fusos do sono é mais difícil acordar a pessoa e ela já admite que dormiu. Movimentos oculares lentos e rebaixamento do tônus muscular também podem estar presentes. O estágio 2 ocorre ao longo de toda a noite, por períodos variáveis, e corresponde de 45 a 55% do tempo total de sono.

As ondas aparecem dispersas no estágio 2 e vão formando grupos cada vez mais compactos, quando passam a representar mais de 20%, marcam o estágio 3, início do sono profundo, o sono de ondas lentas (SOL). Os movimentos oculares ficam escassos e o tônus muscular, cada vez menor. Ocupa em média 20% do tempo de sono e sua quantidade diminui acentuadamente com a idade, podendo estar ausente nos idosos.

O sono REM é definido pelo aparecimento concomitante das ondas teta, de baixa voltagem, semelhante ao estágio 1, com frequência mista e episódios de movimentos rápidos dos olhos característicos. As ondas teta assumem em alguns momentos, característica bífida, semelhante a dentes de serra, potencialmente útil para o reconhecimento do sono REM. Nessa fase do sono, fusos do sono e complexos K estão ausentes. Ocorre redução acentuada da EEM mentoniana. Essa atonia muscular atinge toda a musculatura do corpo, exceto o diafragma e os músculos oculomotores. O sistema nervoso central encontra-se em acentuada atividade e metabolismo, período de ocorrência dos sonhos. Os movimentos oculares ocorrem em intervalos irregulares e ocupam de 5 a 10% de todo o período de sono REM. Os períodos com presença de movimentos oculares e mínimos abalos musculares são denominados de REM fásico, e os períodos sem movimentos, apenas com atonia, de REM tônico. O sono REM ocorre em ciclos de 90 minutos e constitui 20 a 25% do tempo total de sono. A cada ciclo aumenta a duração do período REM, com predomínio no final da noite.

SONO E SISTEMA CARDIORESPIRATÓRIO

O processo de transição da vigília para o sono NREM é acompanhado por alterações fisiológicas, tanto na regulação respiratória quanto cardiovascular. A respiração durante a vigília é controlada pelo córtex cerebral, para responder à hipoxemia, hipercapnia e acidose. Devido à redução da consciência durante o sono, resultante da perda do sistema voluntário sobre a ventilação, com predomínio do sistema automático ou metabólico, ocorre o estado fisiológico de hipoventilação, resultante de diminuição da resposta ventilatória, aumento da contribuição da caixa torácica, apesar de hipotonia dos músculos respiratórios e aumento na resistência da VAS.¹²⁻¹⁵

A transição da vigília para o estágio 1 apresenta instabilidade no controle respiratório, gerando respiração periódica, ritmo semelhante à respiração de Cheyne-Stokes,¹⁶ caracterizada pela alternância entre períodos de hiperventilação e hipoventilação ou apneia. A ventilação tem frequência e amplitude respiratória regular durante os estágios profundos do sono NREM. Por outro lado, o sono REM é caracterizado por padrão respiratório irregular e aperiódico. É considerado o período de maior vulnerabilidade para a ocorrência de apneias do sono.

O sono NREM, considerado importante período de restauração cardiovascular, é caracterizado por predomínio da atividade parassimpática, conseqüentemente, com valores reduzidos de frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), débito cardíaco (DC), resistência vascular sistêmica (RVS), resultando em aumento na estabilidade elétrica cardíaca. Ao contrário, o sono REM, estágio caracterizado por instabilidade cardiovascular,

possui maior atividade simpática, com níveis elevados de FC de PA e arritmogênese.^{17,18} Dentre as variações do ritmo cardíaco, são descritas as bradicardias, batimento ventricular prematuro, assistolia ventricular, bloqueio atrioventricular e taquicardia.¹⁹

Fatores hemodinâmicos contribuem para a ocorrência de alterações durante o sono. O tempo de sono também modifica a atividade do sistema cardiovascular. Ao longo do sono, o indivíduo perde líquido e reduz o volume intravascular. Já a posição corporal no leito, aumenta o retorno venoso, pressões de enchimento cardíaco e tônus simpático, sendo que o decúbito dorsal desloca fluidos em sentido rostral, contribuindo para aumento da colapsabilidade da faringe, principalmente em indivíduos do gênero masculino.^{20,21}

POLISSONOGRAFIA

A PSG, exame no qual é registrado múltiplas variáveis fisiológicas durante o sono, constitui padrão áureo para diagnóstico de transtornos do sono. O estagiamento do sono é realizado através de EEG, EOG e EMG. São registrados também os dados de ECG, fluxo aéreo e movimentos torácicos e abdominais, saturação de oxigênio, os quais fornecem informações sobre o desempenho respiratório e quantificação o número de apneias e hipopneias ocorridas durante o sono. O método empregado no Laboratório do Sono já está descrito na literatura.²²

Os resultados das PSGs contêm informações padrão. A arquitetura do sono compreende as seguintes variáveis: tempo total no leito, tempo total de sono, eficiência do sono, latência ao sono NREM e REM, troca de estágios e número de movimentos

corpóreos. Já na análise da respiração, é observada a presença de ronco, tipo, número e a duração apneias e dessaturação arterial de oxigênio.

No entanto, este exame é complexo, exige local adequado, atendimento técnico permanente, e tem alto custo. Além disso, é possível que alguns pacientes tenham sono pior no laboratório do que em casa, com o índice de apneia-hipopneia (IAH) na PSG subestimando a gravidade da SAHOS, ou o paciente pode permanecer mais tempo na posição supina no laboratório, com a PSG superestimando a gravidade da doença.

A PSG é disponível apenas na minoria dos centros. Desse modo, outros métodos diagnósticos, como a polissonografia portátil (PP) tem sido propostos como método alternativo, para facilitar e tornar o diagnóstico da SAHOS mais precoce. Evidências de Lévy e colaboradores, em 1996, mostraram sensibilidade de 90% e especificidade de 75% para a PP.²³ Já Chiner e colaboradores, descreveram valores de 80% de sensibilidade e 89% de especificidade para o diagnóstico de SAHOS, quando a monitorização por oximetria de pulso foi comparada à polissonografia.²⁴ Assim, o simples registro da oximetria por toda a noite já apresenta acuidade suficiente para permitir a identificação de apneias.²⁵

O termo PP engloba grande variedade de dispositivos, diferindo basicamente em relação ao número de variáveis registradas, desde um único canal como oximetria de pulso até monitorização completa. Em 1994, os registros do sono foram categorizados em quatro tipos:²⁶

- **Tipo 1:** Polissonografia padrão, acompanhada por técnico e realizada em laboratórios do sono
- **Tipo 2:** Polissonografia portátil completa (mínimo de sete canais, incluindo EEG, ECG ou FC, EMG mento, EOC, fluxo aéreo, esforço respiratório e saturação de oxigênio)
- **Tipo 3:** Monitorização de apneia do sono portátil modificada (mínimo de quatro canais monitorados, incluindo ventilação ou fluxo aéreo – no mínimo dois canais de movimento respiratório ou movimento e fluxo aéreo - FC ou ECG e saturação de oxigênio)
- **Tipo 4:** Gravação contínua de um ou dois bioparâmetros (saturação de oxigênio ou fluxo aéreo)

Os monitores de PP, quando comparados à polissonografia padrão, apresentaram sensibilidade de 88 a 100% e especificidade de 79 a 88%.^{27,28} O aparelho de monitorização de variáveis ventilatórias (MVV), *Somnocheck*, quando comparado com a PSG obteve sensibilidade de 97% e especificidade de 100% para IAH \geq 10 eventos por hora, para diagnóstico de SAHOS.²⁹ Dessa forma, a utilização desses monitores, facilitaria e tornaria mais precoce a identificação de pacientes com SAHOS.^{30,31} O estudo de Tonelli e colaboradores,³² publicado no *Chest* no ano passado, avaliou a acurácia da PP para diagnóstico de SAHOS, comparado com a PSG padrão. A PP demonstrou sensibilidade de 96,1% (IC 95%: 92,5 - 99,8) e especificidade de 64,7% (IC 95%: 42,3-87,4) para detectar IAH \geq 5. Dessa forma, foi possível mensurar o desempenho do método em relação ao

padrão áureo, dentro e fora do laboratório do sono. Esse estudo corrigiu diversos defeitos metodológicos apontados pelo comitê ATS/ACCP/AASM nas publicações anteriores sobre PP, e representou considerável subsídio aos esforços internacionais na tentativa de facilitar o diagnóstico de SAHOS. Além disso, esse estudo foi considerado um dos melhores artigos publicados em 2009, na área do sono, na compilação do “Best of Sleep Medicine 2010”.³³

TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

Transtornos respiratórios do sono (TRS) constituem termo “guarda-chuva”, englobando qualquer perturbação respiratória sono-desencadeada ou que seja agravada por este. O sono causa perda do controle voluntário da respiração e do tônus muscular da faringe, o que produz aumento da resistência da VAS. O roncar no sono é o sinal universal, presente em todos os tipos de transtorno obstrutivo da VAS. Dependendo do grau de obstrução faríngea, pode surgir desde o simples roncar até hipopneias, apneias e hipoventilação alveolar com marcada hipoxemia.

APNEIAS DO SONO

As apneias podem ser classificadas em três tipos: centrais, obstrutivas e mistas.³⁴ As apneias centrais são dependentes de falha no automatismo ventilatório do tronco cerebral. A ventilação cessa por ausência de impulsos dos centros respiratórios e consequente imobilidade do fole torácico. Em geral, são decorrentes de fatores neurológicos.

Já nas apneias obstrutivas, o fluxo aéreo é resultante do colapso da VAS, normalmente decorrente de fatores mecânicos, apesar da persistência dos movimentos respiratórios repetidos para restabelecer a respiração. E na forma mista, a pausa respiratória inicia através de componente central e segue-se por aumento sucessivo do esforço respiratório contra a VA obstruída, característicos da apneia obstrutiva. Pode ocorrer mais de uma forma de apneia no mesmo paciente, e a classificação da síndrome é realizada conforme o tipo predominante. Apneias obstrutivas representam mais de 90% dos casos de síndrome da apneia do sono.³⁵

SÍNDROME DA APNEIA-HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

HISTÓRICO

O primeiro relato da SAHOS parece ter mais de 2.000 anos. Em torno do ano 360 a.C, no Ateneu, autor da *Deipnosophistae*,³⁶ coletânea de escritos gregos, relata sonolência e dificuldade em despertar Dionísio, tirano de Heracleia. O texto descreve sua respiração laboriosa e ruidosa durante o sono. O tratamento, prescrito por médico desconhecido, era baseado em finas e longas agulhas introduzidas até causar dor e o despertasse, para restabelecer a respiração.

Entretanto, relatos na literatura não médica já faziam referência à associação entre obesidade e sonolência diurna. Em 1836, Charles Dickens,³⁷ novelista inglês, publicou em sua obra, *Diário Póstumo do Clube de Pickwick*, a figura do personagem Joe, menino gordo e preguiçoso de faces avermelhadas, o qual passava a maior parte do tempo comendo ou dormindo em meio a situações cômicas. O quadro do personagem é semelhante aos atuais pacientes com SAHOS, no seu estágio mais grave. William Osler, no início do século XX, já ressaltava a existência desta síndrome.³⁸ Os quadros clínicos estavam intrinsecamente relacionados à obesidade como fator dominante, e usou pela primeira vez o termo *pickwickiano* para se referir a pacientes hipersonolentos e obesos que lembravam o garoto Joe da obra de Dickens.

Em 1956, na tentativa de explicar a doença do garoto Joe, Burwell e colaboradores³⁹ descreveram de forma científica, a *síndrome pickwickiana*, a qual englobava obesidade, hipersonolência, cianose, hipoventilação alveolar, policitemia e *cor pulmonale*. Em 1965,

os neurologistas franceses, Gastaut, Tassinari e Duran, após realização de estudo polissonográfico, observaram despertares repetidos, acompanhados por pausas respiratórias, nos pacientes pickwickianos.^{40,41} O mecanismo obstrutivo foi completamente esclarecido após realização de traqueostomia, no qual o registro polissonográfico confirmou o desaparecimento das apneias e despertares.⁴²

O ano de 1972 marcou no desenvolvimento dos estudos sobre TRS, com as pesquisas de Lugaresi e colaboradores,⁴³ sobre hipersonia com respiração periódica e aspectos polissonográficos da síndrome pickwickiana. No entanto, somente em 1973, o grupo de Stanford, com Christian Guilleminault, designou o termo atual: *síndrome da apneia obstrutiva do sono*.^{44,45}

DEFINIÇÃO DA SAHOS

Doença respiratória crônica, caracterizada por repetidos episódios de obstrução completa ou parcial da VAS durante o sono, apesar da manutenção dos esforços inspiratórios. A falta de adequada ventilação alveolar resulta em dessaturação arterial e, em casos mais graves, em hipercapnia.⁴⁶⁻⁴⁸

A SAHOS envolve sintomas de sono perturbado, além da obstrução respiratória. Na apneia, o colapso da faringe é total, causando despertar e hipoxemia; na hipopneia, a obstrução da faringe é parcial, todavia leva a despertar ou hipoxemia, semelhante à apneia. Apneias e hipopneias diferem apenas quanto ao grau de obstrução da faringe, pois têm fisiopatologia e impacto clínico semelhante.⁴⁹

A síndrome de resistência da via aérea superior (SRVAS) é constituída por despertares esforço respiratório relacionado, ou em inglês, *respiratory effort related- arousal (RERA)*. É caracterizada por eventos respiratórios com aumento de resistência da VAS, sem alteração na linha de base da saturação de oxigênio. A SRVAS foi incluída como parte da SAHOS pela perturbação no sono, provocada pelos despertares, apesar da diferença na distribuição em relação ao gênero e idade, quando comparada a SAHOS. A fisiopatologia e consequências são as mesmas das apneias e hipopneias, resultando em sonolência diurna e fadiga. A SRVAS, caracterizada pelos RERAs, pode ocorrer isoladamente em pessoas mais jovens ou ocorrer como parte da SAHOS.

Após a ocorrência da apneia, ao retornar o sono, a PaCO₂ poderá estar abaixo do limiar de apneia. Em ausência de estímulo para ventilar, os músculos relaxam, criando

condições para nova apneia se iniciar e se desenvolver até que o despertar a interrompa. O processo mórbido se instala quando o ciclo descrito ocorre de forma repetitiva e periódica.

DEFINIÇÃO DIAGNÓSTICA DE SAHOS

O número de apneias e hipopneias observado na noite da PSG é dividido pelo número de horas de sono para se obter o índice de apneia-hipopneia (IAH), indicador de gravidade da síndrome.

- IAH < 5 eventos/hora: normal
- IAH 5.0 - 14.9 eventos/hora: leve
- IAH 15 - 29.9 eventos/hora: moderada
- IAH \geq 30 eventos/hora: grave

Mesmo em paciente com IAH maior do que 30 eventos/h poderá dormir horas sem apneias, de acordo com o decúbito, estágio do sono e outros fatores ainda pouco entendidos.⁵⁰ No entanto, quando as apneias se encadeiam, ocorrem com frequência de mais de 60 por hora. A gravidade da doença depende em parte, de quantas vezes esse ciclo se repete. Em casos avançados, o sono do paciente se torna fragmentado por centenas de despertares recorrentes. Essas perturbações do sono determinam um dos principais sintomas da SAHOS, a sonolência diurna.

De acordo com a *International Classification of Sleep Disorders* publicada pela *American Academy of Sleep Medicine* em 1999,²⁰ o diagnóstico de SAHOS, pode ser feito sempre que ocorra IAH igual ou superior a 15 eventos por hora, independentemente da ocorrência de sintomas, ou sempre que o IAH for superior a 5 eventos obstrutivos por hora, associado à sintomas.

O diagnóstico de SAHOS é realizado de acordo com critérios clínicos (A ou B) e de exames diagnósticos (C). O indivíduo deve preencher os critérios A ou B e deve ter o critério C:

A. Sonolência diurna excessiva, não explicada por outras causas (narcolepsia, privação do sono, movimento periódico de membros, uso de álcool ou drogas, ou distúrbios de despertares não respiratório);

B. Dois ou mais dos seguintes, que não sejam explicados por outros fatores: engasgos (choking) ou gasping durante o sono, despertares recorrentes, sono não-restaurador, fadiga diurna, concentração comprometida;

C. IAH \geq cinco eventos obstrutivos por hora de sono na PSG.

EPIDEMIOLOGIA DA SAHOS

A prevalência da SAHOS varia de acordo com a população estudada.⁵¹ As diferenças de critério para diagnóstico da síndrome explicam as amplas diferenças encontradas na literatura. Lavie, em 1983, em estudo pioneiro na investigação da

epidemiologia da SAHOS, estimou a partir da utilização de questionários, prevalência de SAHOS em 1,2% de 1.502 trabalhadores industriais assintomáticos de Israel.⁵²

O estudo epidemiológico mais citado, publicado no *The New England Journal of Medicine* em 1993, foi realizado pelo grupo da Universidade de Wisconsin, liderado por Terry Young.⁵³ 602 participantes, pequena fração da coorte de funcionários públicos de Wisconsin, com idades entre 30 e 60 anos, realizaram PSG domiciliar. Foi estimado que 4% dos homens e 2% das mulheres apresentavam SAHOS, definida como IAH > 5 associado a sintoma de sonolência excessiva. É interessante notar como foi estabelecida a presença de sonolência. Considerando-se somente o IAH > 5 como “fora do limite da normalidade”, a prevalência de indivíduos afetados alcançaria prevalência de 24% nos homens e 9% nas mulheres. No entanto, o impacto do NEJM é tamanho que o artigo de Young tornou-se paradigma, verdade absoluta e irremovível. Encontra-se na literatura mais de 3.500 vezes a afirmação de que apneia do sono acomete “2 a 4% da população”.

O estudo de Tufik e colaboradores,⁵⁴ publicado recentemente, além de invalidar o paradigma da apneia do sono como doença de “2 a 4% da população”, originou informação valiosa sobre a relação da idade com a apneia do sono. O grupo de 1.042 indivíduos da população da cidade de São Paulo, selecionados rigorosamente a partir de dados do censo do IBGE de 2000, entre 20 e 80 anos (média de 42 anos), 55% de mulheres e 60% de indivíduos com IMC > 25 kg/m². Neste estudo, o mais adequado do ponto de vista epidemiológico entre os até hoje publicados, SAHOS foi observada em 32.8% dos participantes (IC 95%, 29.6 - 36.3). Essa é a maior prevalência já relatada na literatura. O achado mais impressionante, porém, é que entre indivíduos com idade acima de 70 anos,

apenas 4% dos homens e 6% das mulheres apresentaram IAH normal. Ou seja, 95% dos idosos exibem numerosas apneias no sono. O modelo de regressão logística multivariada identificou várias associações fortes e independentes para a presença de SAHOS: homens apresentaram maior associação (OR = 4.1; IC 95%, 2.9–5.8; P < 0.001) e obesos (OR = 10.5; IC 95%, 7.1–15.7; P < 0.001), aumentando com a idade, OR = 34.5 (95% IC, 18.5–64.2; P < 0.001) para indivíduos com 60 à 80 anos quando comparado com o grupo de 20–29 anos. O estudo também mostrou que 1% das mulheres de 20 a 30 anos apresentou IAH > 5 enquanto acima dos 70 anos 94% das mulheres têm IAH acima desse limite. Assim, os dados geram a hipótese de que a apneia é consequência do envelhecimento, o qual leva a perda da estabilidade do controle da respiração.⁵⁵

Hoje, o diagnóstico de SAHOS baseia-se em critérios cada vez mais amplos. Os mais recentes, da AASM, de 2005,^{56,57} foram os utilizados por Tufik e colaboradores. Os critérios da AASM agora incluem a presença de RERAs no IAH. Além disso, não exigem mais a presença de qualquer sintoma para diagnóstico, quando IAH > 15/h. O grupo de Tufik e colaboradores realizaram o primeiro estudo epidemiológico com processo amostral probabilístico, com a menor taxa de desistências para realização de PSG, e com técnicas e critérios clínicos atuais na interpretação dos exames. Certamente, a inclusão de indivíduos mais idosos, com alta prevalência de sobrepeso influenciou os resultados. Por outro lado, Young em 1993,⁵³ definiu de forma inédita, arbitrária, não validada, que SAHOS implica em sentir sonolência *sempre* ou *quase sempre* ou *nunca sentir-se descansado mesmo dormindo muitas horas*. Já, Tufik e colaboradores empregaram escalas validadas e

amplamente usadas para definir sonolência e fadiga. Sabe-se, entretanto, desde as primeiras descrições, que apneia do sono pode causar insônia entre tantos outros sintomas.

Confirmando a alta prevalência de SAHOS em idosos observada por Tufik e colaboradores, o *Epidemiologic Sleep Study* do grupo de San Diego, publicado em 1991, encontrou IAH > 5 em 70% de 235 idosos institucionalizados,⁵⁸ o que já representava dado preocupante do ponto de vista de saúde pública, mas pouco generalizável. Mais tarde, esses autores mostraram que o tratamento da SAHOS com CPAP melhorava a cognição de idosos com demência.⁵⁹

Os dados de Tufik enquadram-se no padrão mundial. Na Espanha, 26% dos homens e 28% das mulheres apresentam IAH \geq 5 e 14% dos homens e 7% das mulheres, IAH \geq 15 eventos por hora.⁶⁰ Outra população com alta prevalência de SAHOS desde a década de 90 é a australiana. Bearpark e colaboradores, no Busselton Health Survey, com PSG domiciliar, relataram que 10% dos indivíduos apresentavam IAH > 10 eventos por hora.⁶¹ Esses dados são pouco citados, entretanto, o que parecia ser uma peculiaridade genética da população australiana foi corroborado por Tufik e colaboradores. Por outro lado, onde o sobrepeso ainda não atingiu proporções majoritárias, como na população asiática, a prevalência de SAHOS é 4,5 % nos homens e 3,2% nas mulheres.⁶²

FISIOPATOLOGIA DA SAHOS

A SAHOS é crônica, multifatorial, evolutiva e tem causas de cunho anatômico e funcional.⁶³ Vários fatores de risco têm sido fortemente associados a SAHOS. Gênero masculino, idade, raça, anormalidades crânio-faciais, história familiar, obesidade, como deposição de gordura na região cervical, hipoplasia de maxila ou mandíbula, macroglossia, hipertrofia de tonsilas ou adenóides, uso de álcool e tabagismo, entre outros. A SAHOS pode ocorrer em qualquer faixa etária, no entanto seu pico de incidência situa-se entre os 50 e 60 anos de idade. O gênero masculino é duas vezes mais acometido, provavelmente por razões anatômicas e funcionais, associadas à distribuição da gordura corporal. A SAHOS em mulheres, ocorre principalmente no período pós-menopausa, demonstrando influência protetora de estrógenos na fisiopatologia do colapso da faringe durante o sono.⁶⁴⁻⁹⁰

A traqueostomia foi crucial para o entendimento da fisiopatologia da doença. Os pacientes melhoravam após uma noite de sono sem apneias, assim ratificando o papel da obstrução da faringe na gênese da sonolência diurna excessiva. Ao tornar nítida a causa das apneias, a traqueostomia deu foco à discussão sobre o seu mecanismo. O colapso da faringe é o fenômeno central da doença.⁹¹⁻⁹³

A faringe consiste num tubo de aproximadamente dez centímetros dos quais cinco centímetros da oro e hipofaringe representam a porção colapsável da VAS. Sem ossos ou cartilagens para sustentar esse segmento, a luz da faringe se mantém permeável através da ação de músculos. A permeabilidade resulta do equilíbrio entre a pressão inspiratória

negativa e a força muscular abdução da faringe. Em circunstâncias normais, o sono provoca relaxamento muscular parcial, a resistência da VAS aumenta, sem, entretanto, permitir oclusão. A tensão muscular remanescente garante a estabilidade. Se prevalecer a pressão negativa, a redução da luz da faringe poderá aumentar a resistência ao fluxo aéreo acima do limite tolerável da fisiologia.

Se as paredes apenas se tocam, surge o roncar no sono. Se o colapso da faringe for subtotal, ocorrem hipopneias, quando a ventilação pode manter-se com volume insuficiente, lentamente provocando asfixia. Quando o colapso for total, nas apneias, a asfixia ocorre rapidamente e na sequência, ocorre o aparecimento de despertar na tentativa de restabelecer a ventilação.

Durante cada episódio de apneia, a inspiração forçada contra a via aérea ocluída é acompanhada de pressão negativa no espaço pleural. À medida que a apneia se prolonga, acentuam a hipoxemia e a hipercapnia, levando à vasoconstrição pulmonar, com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar transitória. A estimulação do sistema nervoso simpático pode provocar aumento significativo da PA durante o sono,⁹³ mesmo em indivíduos com PA normal durante a vigília. O fenômeno de hipoxemia recorrente, repetido centenas de vezes durante a noite, leva ao desenvolvimento de estresse oxidativo,⁹⁵⁻⁹⁷ com formação de radicais livres, decorrente dos episódios repetitivos de hipoxemia-reoxigenação,⁹⁸ e ativação de processo inflamatório,⁹⁹⁻¹⁰⁴ considerado como importante fator para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares nesses pacientes.¹⁰⁵⁻

¹⁰⁸ Os efeitos da SAHOS se dão por dano oxidativo a lipídios¹⁰⁸ e proteínas,¹⁰⁹ tornando-a doença sistêmica.¹¹⁰

QUADRO CLÍNICO DA SAHOS

As principais manifestações da doença são de dois tipos: aquelas que ocorrem durante o sono e as que ocorrem durante a vigília. Durante o sono, as principais manifestações são ronco, apneias e despertares repetidos. Durante a vigília, se destaca a sonolência diurna excessiva, responsável por risco aumentado de acidentes de trânsito e de trabalho.¹¹¹⁻¹¹⁵

O ronco, geralmente a primeira e principal manifestação clínica e preditiva da SAHOS,^{116,117} é referido em até 96% dos casos.¹¹⁸⁻¹¹⁹ Com o passar dos anos, torna-se mais ruidoso, indicando crescente estreitamento das estruturas da VAS até culminar com sua oclusão total e o surgimento da apneia.

A entrevista clínica com objetivo de identificar pacientes para serem investigados com polissonografia constitui ferramenta útil, pois poderia ser utilizada por qualquer profissional e não significaria custo adicional para as instituições de saúde e seus pacientes. Pesquisadores mostraram a insuficiência de dados clínicos isolados para o diagnóstico de SAHOS (sensibilidade de 60% e especificidade de 63%), porém, serviriam como guia para a indicação de PSG.¹²⁰

A sonolência apresenta várias dimensões.¹²¹ Alguns questionários têm sido testados para avaliação do grau de sonolência. A escala de sonolência de Epworth, instrumento amplamente utilizado, alcança valor máximo de 24, e valores acima de 10 pontos são considerados anormais. Essa escala já foi validada em estudos com PSG, mostrando relação entre o escore aferido pelo questionário e TRS diagnosticado pela PSG.^{122,123} Gus e

colaboradores, ao aplicar esse questionário no contexto da hipertensão arterial sistêmica (HAS), observaram linearidade entre gravidade da hipertensão e valores aumentados no escore.¹²⁴

No entanto, alguns estudos mostraram inexistir correlação entre escala de sonolência e o IAH, entretanto, em outras pesquisas, tal associação foi variável. Nesta escala, 28% dos casos com SAHOS leve e 35% com SAHOS grave têm escore anormal.¹²⁵ Pelo critério de sonolência usado no estudo epidemiológico de Young e colaboradores de 1993,⁵³ a proporção de sonolentos seria ainda menor.

O Questionário de Berlim é outro instrumento utilizado para a identificação de pacientes com probabilidade elevada de apresentar apneia do sono.^{126,127} São avaliados o relato de ronco, sonolência diurna ou fadiga, a presença de obesidade e HAS. Sua utilidade na identificação de pacientes em atendimento em nível primário foi avaliada, encontrando-se sensibilidade de 86% para detectar SAHOS, definida por IAH > 5.

Outras consequências da fragmentação do sono, além da sonolência excessiva diurna, são sono não reparador, fadiga, alterações cognitivas, deterioração intelectual, alterações do humor, depressão, ansiedade, irritabilidade, agressividade, diminuição da libido e impotência sexual.^{128,129} Todavia, as consequências mais temidas são os desfechos cardiovasculares.¹³⁰

Os TRS estão associados à obesidade por mecanismos ainda controversos. Os portadores de TRS obesos seriam mais sintomáticos, simulando a grande prevalência de obesidade.¹³¹ A impressão clínica de associação causal pode emanar apenas do

agravamento que a obesidade acarreta na SAHOS. Além disso, há evidências de que a SAHOS seria manifestação da síndrome metabólica.¹³² A obesidade está presente em 50 a 80% dos indivíduos com critérios diagnósticos para SAHOS. Por outro lado, a prevalência de SAHOS entre os portadores de obesidade é de 40% a 60%.^{133,134}

A obesidade associada à SAHOS é tipicamente de distribuição centrípeta. A obesidade central é componente da síndrome metabólica e o acúmulo de gordura na região cervical, especialmente na região submentoniana, como marcador de gordura perifaringeana, propicia o colapso da via aérea e os episódios de obstrução ao fluxo de ar.¹³⁵⁻¹³⁷ Tem sido também destacado o elo entre SAHOS, circunferência da cintura^{138,139} e do pescoço.¹⁴⁰⁻¹⁴³

A consequência de uma única apneia é ínfima. No entanto, é plausível que ao longo de anos, os efeitos das alterações hemodinâmicas e metabólicas sejam cumulativos. Centenas de repetições desse fenômeno poderiam desempenhar papel etiológico para gênese de doença cardiovascular e/ou agravamento de cardiopatia pré-existente.

CONSEQUÊNCIAS CARDIOVASCULARES DA SAHOS

Resultados do *Sleep Heart Health Study*, coorte com mais de 6.000 participantes e do *Wisconsin Sleep Cohort*,^{146,147} com mais de 700 sujeitos, constituem as principais fontes de evidência de que desfechos cardiovasculares com elevada morbimortalidade estão associados aos TRS. A SAHOS tem como consequência tanto eventos cardíacos agudos quanto condições cardiovasculares crônicas.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Entre as doenças associadas à SAHOS, a HAS é a mais importante, por participar na gênese de quase todos os desfechos cardiovasculares. Segundo a OMS, 60% dos acidentes vasculares encefálicos e 50% dos infartos são atribuíveis à HAS.¹⁵¹

A elevação cíclica da PA em cada episódio de apneia se deve a hipóxia aguda e a pressão negativa gerada pelo esforço inspiratório contra a VAS ocluída, a qual desencadeia ativação dos quimiorreceptores e aumento da ativação simpática periférica, renal e adrenal. Essa ativação simpática pode ser comprovada pelos níveis aumentados de norepinefrina e pelos registros eletroneurográficos da atividade do simpático no nervo fibular, medida direta do tônus do nervo simpático. O aumento da PA ocorre de forma aguda em cada evento obstrutivo e com o passar do tempo o paciente apresentará hipertensão crônica sustentada. As maiores elevações da PA são observadas no momento do despertar, ao término da apneia.

Carlson e colaboradores apontaram a diminuição da sensibilidade do barorreflexo como possível causa do desenvolvimento de HAS em pacientes com SAHOS.¹⁵² Os barorreceptores carotídeos poderiam se dessensibilizar pelo estímulo proveniente das

variações curtas e repetidas de PA durante as apneias, por meses ou anos. O descenso da PA durante o sono constitui processo fisiológico restaurador e a ausência dessa variabilidade representaria importante fator de risco para dano em órgãos alvo.¹⁵³⁻¹⁵⁷ Pacientes com SAHOS apresentam descenso pressórico noturno prejudicado e, conseqüentemente, HAS sustentada durante o dia.¹⁵⁸

A HAS pode ser a base para as demais conseqüências cardiovasculares das apneias e está comprovadamente relacionada à hipóxia intermitente, uma vez que, várias das alterações bioquímicas, hematológicas e fisiológicas encontradas na HAS podem ser explicadas pelos TRS.^{159,160} No entanto, existem numerosos fatores comuns entre as duas entidades, confundindo a relação de causa-efeito.¹⁶¹

Os modelos em animais, sem os fatores de confusão habituais em humanos, colaboraram para comprovar a participação das apneias do sono na gênese da HAS. O modelo que melhor simulou o que ocorre durante a apneia do sono foi desenvolvido por Eliot Phillipson, no Canadá.¹⁶² Nesse experimento, cães traqueostomizados foram monitorados constantemente por telemetria, através de sensores de EEG e EMG. Cada vez que o sistema computadorizado detectava que os animais haviam adormecido, uma válvula fechava a traqueostomia, simulando o que ocorre com os pacientes de SAHOS pelo fechamento da faringe. Quando a hipóxia se instalava, os animais acordavam e, imediatamente, o computador abria a válvula, assim como no paciente que desperta para restabelecer a ventilação. Submetidos ao ensaio constantemente, ao longo de três meses, os cães desenvolveram HAS diurna e noturna. Após a interrupção do experimento, foi necessário período de um a três meses para retornar ao normal. Para confirmar que o efeito

se devia as apneias e não aos despertares repetidos, seis meses depois, o grupo de cães foi exposto a ruído intenso provocando despertares na mesma taxa das apneias. No entanto, nesse experimento, os animais desenvolveram HAS apenas noturna enquanto durou a exposição.¹⁶³

A década de 80 marcou os primeiros estudos de SAHOS e HAS em humanos. Lavie e colaboradores estudaram 50 hipertensos de ambos os gêneros, entre 30 e 60 anos, e encontraram prevalência de SAHOS em 26% da amostra.¹⁶⁴ Já o grupo de Fletcher, ao comparar 46 hipertensos com 34 controles, encontraram IAH > 10 AH/hora em 30% dos hipertensos e apenas 7% dos controles.¹⁶⁵

Os primeiros estudos populacionais, ocorridos uma década depois, já controlaram para possíveis fatores de confusão. Estudo realizado em 147 servidores públicos do estado de Wisconsin diagnosticou SAHOS em 53 indivíduos. No grupo com SAHOS, 36% eram hipertensos, comparados com 13% no grupo dos roncadores sem SAHOS e 7% no grupo dos não-roncadores sem SAHOS. Além disso, maior prevalência de HAS em pacientes com SAHOS foi independente de gênero, idade e do elevado IMC.¹⁶⁶

Outros resultados da coorte de Wisconsin referem ao seguimento, por pelo menos quatro anos, de 709 indivíduos com estudo polissonográfico e monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).¹⁶⁷ Os autores identificaram associação tipo dose-resposta, entre o IAH e a presença de HAS, independente de tradicionais fatores de risco como idade, gênero, diferentes indicadores de obesidade, tabagismo e consumo de álcool. O risco foi evidente mesmo em indivíduos com IAH considerado normal, entre 0,1 a 4,9 AH/hora, com

probabilidade 42% maior para a presença de HAS no seguimento, quando comparado aos que apresentaram IAH igual a zero na avaliação inicial.

O ano 2000 marcou a publicação de três grandes estudos, totalizando mais de 9 mil pessoas, os quais solidificaram a base epidemiológica para a aceitação da SAHOS como causa de HAS. O maior estudo transversal realizado até o momento utilizou os dados da avaliação basal do *Sleep Heart Health Study*, estudo de coorte da relação entre TRS e doenças cardiovasculares.^{168,169} Na amostra de 6.132 pessoas, observou-se crescente prevalência de HAS com aumento do IAH > 5. Outro estudo de coorte, o *Wisconsin Sleep Cohort Study*, avaliou 709 pacientes, encontrando resultados semelhantes, com significativa relação entre IAH crescente e o risco de HAS.¹⁷⁰ Já o estudo transversal, realizado com 2.677 participantes, demonstrou significativa associação entre HAS e SAHOS, identificando elevação de 11% no risco de HAS para cada aumento de 10 pontos no IAH.¹⁷¹ A partir desses resultados, comprovou-se a existência de relação direta e independente entre o grau de TRS e o risco para desenvolvimento de HAS.¹⁷²

Silverberg e colaboradores apontaram prevalência de 30% a 80% de SAHOS em pacientes hipertensos.¹⁷³ O sétimo relatório do Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure - JNC-7,¹⁷⁴ ao analisar estudos disponíveis até 2003, após conclusão da existência de associação direta e independente entre SAHOS e HAS, levou os membros de comitês nacionais e internacionais a destacar a apneia do sono como a primeira causa identificável de HAS. Apesar disso, a SAHOS permanece frequentemente subdiagnosticada nos serviços de HAS.¹⁷⁵

A SAHOS contribui também para a ocorrência de HAS resistente ao tratamento. Os primeiros autores a chamar a atenção para esse fato foram Lavie e colaboradores,¹⁷⁶ ao avaliar 393 pacientes em uso de antihipertensivos dentre 1.485 pacientes com SAHOS diagnosticada pela PSG. Eles observaram maior gravidade da SAHOS nos pacientes sem controle adequado da PA. Foi sugerido que o aumento na produção de aldosterona seria responsável para o aparecimento de HAS resistente.^{177,178} A hipótese desses pesquisadores seria que o excesso de aldosterona agravaria a SAHOS por promover o acúmulo de fluídos no pescoço, o que contribuiria para aumento da resistência da VAS. Logan e colaboradores,¹⁷⁹ em 2001, a partir de delineamento transversal, sem grupo controle, encontraram SAHOS, definido como IAH \geq 10 eventos por hora, em 83% de 41 adultos com HAS resistente (96% dos homens e 65% das mulheres), submetidos PSG e MAPA de 24 horas.

Estudo realizado no ambulatório de HAS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), por Gonçalves e colaboradores, foi o primeiro com grupo controle na literatura, realizado através de MAPA e PP. O estudo evidenciou a SAHOS independentemente associada com HAS resistente, mesmo após ajustar para gênero, idade, IMC e duração da HAS. Os autores encontraram prevalência de SAHOS, definida como IAH \geq 10, em 71% dos hipertensos resistentes e 38% dos hipertensos com PA controlada.¹⁸⁰ Esse estudo foi considerado pioneiro por Acelajado e Calhoun em recente revisão.¹⁸¹

MORTALIDADE NA SAHOS

He e colaboradores, em 1988, publicaram o primeiro relato sobre AOS e mortalidade, após seguimento de oito anos de 385 participantes do gênero masculino, e observaram maior mortalidade no grupo com índice de apneia (IA) > 20 eventos por hora do que no grupo com IA < 20, principalmente nos pacientes com idade inferior a 50 anos. Em relação ao tratamento, nenhum dos pacientes tratados com CPAP nasal ou traqueostomia morreu. No entanto, oito pacientes tratados com uvulopalatofaringoplastia foram a óbito.¹⁸² No mesmo ano, Partinen e colaboradores confirmaram esse achado com grupo de 198 pacientes com SAHOS - 71 tratados com traqueostomia e 127, tratados com redução de peso. O grupo tratado de forma conservadora apresentou risco quase 5 vezes maior de mortalidade vascular num seguimento de cinco anos.¹⁸³

Em 1995, Lavie e colaboradores avaliaram 1.620 pacientes de ambos os gêneros com diagnóstico de SAS e observaram 57 mortes, mais da metade devido a causas cardiorespiratórias. IA, idade, IMC, HAS e doença cardiopulmonar constituíram preditores significantes de mortalidade. Os resultados desse estudo reforçaram a hipótese de que AOS afeta a mortalidade, por constituir fator de risco para HAS.¹⁸⁴ Em 2005, o mesmo grupo de Israel, acompanhou quase quinze mil homens, referidos a partir de laboratório do sono, em comparação com a população geral, com o objetivo de avaliar se o aumento na gravidade da AOS estaria associado com maior risco de mortalidade. Aproximadamente cinco anos depois, foram observadas 372 mortes e a taxa de mortalidade apresentou associação dose-resposta com a gravidade da síndrome. A análise proporcional de Cox mostrou influência do índice de distúrbio respiratório (IDR) e IMC no risco dos óbitos, todavia sem interação

entre eles. Ao comparar a mortalidade de pacientes com a forma moderada a grave da síndrome em relação a população em geral, somente homens com idade inferior a 50 anos apresentaram taxas elevadas. No entanto, segundo os autores, a limitação do estudo foi consequência da falta de informações sobre possíveis fatores de confusão e efeitos do tratamento.¹⁸⁵ Dois anos após, Lavie e colaboradores investigaram novamente preditores de mortalidade em apneicos, com delineamento caso-controle. Dos 10.981 pacientes avaliados, 331 morreram e 277 deles foram pareados por idade, gênero e tempo de estudo com os pacientes vivos. A análise multivariada mostrou associação entre DPOC, DM e IMC com todas as causas de mortalidade. Os autores hipotetizaram que a gravidade da AOS afetaria a mortalidade através da sua interação com obesidade e doença pulmonar.¹⁸⁶

Já o grupo de San Diego, de Ancoli-Israel, estudou a relação entre morbimortalidade e TRS numa comunidade de idosos. 426 participantes com IDR \geq 30 eventos por hora, forma grave da doença, tiveram significante menor sobrevida. Todavia, na análise de riscos proporcionais de Cox, apenas idade, doença cardiovascular e pulmonar foram preditores independente de mortalidade. Similar ao estudo anterior, os investigadores sugeriram associação secundária entre os fatores de risco e TRS.¹⁸⁷ Outro estudo do mesmo grupo realizado em 2003, com o objetivo de avaliar associação entre AS e doença cardiovascular, acompanhou 353 idosos. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) apresentaram forma mais grave de AS do que aqueles sem doença cardíaca, além de apresentar menor sobrevida. No entanto, devido ao delineamento do estudo, os autores encontraram dificuldades para esclarecer questões relacionadas à causa e efeito.¹⁸⁸

O estudo de coorte observacional, realizado por Yaggi e colaboradores, acompanhou 1.022 pacientes durante quase quatro anos. Pacientes com IAH ≥ 5 eventos/hora foram diagnosticados com SAHOS (68% dos pacientes, IAH médio de 35 eventos/hora) e aqueles pacientes com IAH < 5 foram considerados como grupo controle. Na análise bruta, SAHOS foi associada com acidente vascular cerebral (AVC) ou morte por qualquer causa (RR 2,24; IC 95% 1,30-3,86, P = 0,004). Mesmo após ajustar para possíveis fatores de confusão (idade, gênero, raça, IMC, DM, hiperlipidemia, fibrilação atrial e HAS), a síndrome manteve associação significativa com AVC ou morte (RR 1,97; IC 95 % 1,12-3,48, P = 0,01), novamente, considerada fator de risco independente para mortalidade.¹⁸⁹

Outro estudo, também publicado em 2005, por Gami e colaboradores, sugeriu ocorrência de eventos cardíacos agudos durante a noite em pacientes com TRS, após revisão de PSG e atestados de óbito a partir de causas cardíacas de 112 moradores de Minnesota, no período entre 1987 e 2003. No intervalo da meia-noite às seis da manhã, morte súbita de origem cardíaca ocorreu em 46% dos indivíduos com AOS, em comparação com 21% das pessoas sem a síndrome. Além disso, os resultados apresentaram relação linear entre a gravidade da AOS e maior a probabilidade de morte súbita durante madrugada (RR 2,57; IC 95%, 1,87-3,52). Esses dados evidenciaram diferente padrão circadiano de eventos cardiovasculares na AOS, em comparação com a população geral.¹⁹⁰

Em 2008, dois estudos prospectivos de base populacional, *Busselton Health Study* e *Wisconsin Cohort Study*, foram publicados na mesma edição da revista *Sleep* e demonstraram que a apneia do sono na forma moderada à grave e não tratada está associada

com maior risco de mortalidade, mesmo após controlar para potenciais fatores de confusão. Segundo os autores, estudos populacionais, no entanto, têm a desvantagem de número reduzido de casos de doença na forma moderada e grave.

Busselton Health Study, estudo australiano de base populacional, de Marshall e colaboradores,¹⁹¹ acompanhou por aproximadamente 14 anos, 380 participantes após realização de PSG domiciliar no início do estudo. 18 indivíduos apresentaram AOS moderada à grave (IDR ≥ 15), sendo que destes, 6 foram à óbito e 77 sujeitos foram diagnosticados com a forma leve da doença (IDR 5–15), com 5 mortes durante o seguimento. AOS na forma moderada à grave foi independentemente associada com maior risco para mortalidade por todas as causas (RR ajustado 6.24, IC 95% 2.01-19.39) do que sem AOS (n=285, 22 mortes). A associação permaneceu significativa mesmo após ajustar para gênero, idade, PA, colesterol, IMC, DM, angina e tabagismo. No entanto, de acordo os pesquisadores, o poder estatístico do estudo poderia estar limitado em função do pequeno tamanho amostral.

Diferente no estudo australiano, o *Wisconsin Cohort Study* buscou especificamente por mortalidade cardiovascular. Young e colaboradores¹⁹² realizaram seguimento de 18 anos, de 1.522 participantes que realizaram PSG domiciliar para diagnóstico de TRS. A gravidade dos TRS foi descrita pelo IAH e os pontos de corte foram definidos como 5, 15 e 30 eventos por hora identificados como leve, moderada e grave, respectivamente. O risco de mortalidade por todas as causas, ajustados para idade, sexo, IMC e outros fatores, permaneceu significativamente aumentado conforme a gravidade dos TRS. A taxa de risco ajustada para a mortalidade por todas as causas de TRS grave versus sem TRS foi de 3 (IC

95% 1.4-6.3). Após a exclusão de participantes em uso de CPAP (n = 126), o RR ajustado para mortalidade por todas as causas com TRS grave versus sem TRS foi de 3,8 (IC 95% 1.6-9.0) e o RR ajustado para doença cardiovascular mortalidade foi de 5,2 (1.4-19.2). Esses achados evidenciaram que a terapia com CPAP estaria protegendo contra mortalidade cardiovascular. Além disso, os resultados permaneceram inalterados após levar em consideração os sintomas de sonolência diurna.

Mais recentemente, Punjabi e colaboradores em 2009, publicaram resultados do seguimento médio de oito anos de 6.441 participantes do *Sleep Heart Health Study*, um dos maiores estudos prospectivos de base populacional. Além do seu tamanho amostral, ressalta-se a amplitude geográfica e a representação étnica desta coorte. Os investigadores encontraram que AOS, estava associada com todas as causas de mortalidade, além de mortalidade cardiovascular, principalmente por doença arterial coronária (DAC). Essa associação persistiu mesmo após controlar para potenciais fatores de risco, como idade, gênero, obesidade, raça, tabagismo e condições médicas prevalentes. Em comparação com aqueles sem TRS, o risco ajustado para a mortalidade por todas as causas em pacientes com grau leve, moderada e grave foi 0,93 (IC 95%: 0,80-1,08), 1,17 (IC 95%: 0,97-1,42) e 1,46 (95% IC 95%: 1,14-1,86), respectivamente. Após estratificar por gênero e idade, o risco para mortalidade foi estatisticamente significativo em homens com idade entre 40 e 70 anos (2,09; IC 95%: 1,31-3,33). Esses resultados demonstram que homens com TRS na forma grave têm o dobro do risco de mortalidade do que homens, da mesma faixa etária, sem TRS. Esse estudo corroborou com vários estudos prévios, além de proporcionar entendimentos sobre potenciais mecanismos da associação entre AOS e mortalidade.¹⁹³

EFEITO DO TRATAMENTO DA SAHOS

A evidência sobre o efeito da redução dos níveis pressóricos com tratamento da SAHOS baseia-se em três meta-análises que mostraram redução significativa da PA com o uso de aparelho de CPAP (*continuous positive airway pressure*), o qual constitui a forma de tratamento mais eficaz e está bem estabelecido na literatura.^{194,195} O emprego noturno do aparelho, elimina ou reduz drasticamente os eventos obstrutivos, com conseqüente melhora dos sinais e sintomas da síndrome. O ajuste da pressão ideal a ser administrada é feito através da realização de nova PSG, a qual determinará o valor em que ficam abolidas as apneias.

A demonstração definitiva de que SAHOS participaria da gênese da HAS seria a comprovação de que a eliminação das apneias reverteria hipertensão. Em 2003, Logan e colaboradores¹⁹⁶ demonstraram intensa redução da PA em 11 indivíduos com hipertensão resistente; a PAS caiu de 138 para 126 mmHg e a PAD, de 78 para 73 mmHg. Inexplicavelmente, porém, a maioria dos trabalhos busca o efeito do tratamento com CPAP sobre a PA em indivíduos normotensos ou de hipertensos tratados e controlados. Alguns autores analisaram o efeito da terapia em indivíduos com SAHOS leve ou moderada e com 15%¹⁹⁷ ou 25%¹⁹⁸ dos hipertensos, todos em tratamento. Nos casos incipientes de SAHOS, a adesão ao aparelho de CPAP normalmente é baixa. Ironicamente, estudos deste tipo são adequados para a conclusão de que quando os indivíduos não têm SAHOS, nem HAS, a terapia com CPAP, não altera a PA.

O estudo observacional de Marin e colaboradores, com seguimento de dez anos, comparou a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais numa amostra de

roncadores, pacientes com AOS não tratados, pacientes com AOS tratados com CPAP e homens saudáveis recrutados a partir da população em geral, pareados por idade e IMC com os pacientes tratados. A presença de AOS foi determinada através de PSG, e sua gravidade, por meio do IAH. Pacientes com AOS na forma grave da doença, e não tratados, apresentaram maior incidência tanto de eventos cardiovasculares fatais quanto não fatais, quando comparados com pacientes não tratados com a forma leve a moderada (0,55, $P = 0,02$ e 0,89, $P < 0,0001$), roncadores (0,34, $P = 0,0006$ e 0,58, $P < 0,0001$), os pacientes tratados com CPAP (0,35, $P = 0,0008$ e 0,64, $P < 0,0001$), e os participantes saudáveis (0,3, $P = 0,0012$ e 0,45, $P < 0,0001$). A análise multivariada, ajustada para potenciais fatores de confusão, revelou que homens com AOS grave, não tratados têm risco quase três vezes de maior de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, e o tratamento com CPAP reduziria esse risco.¹⁹⁹

Campos-Rodriguez e colaboradores analisaram se a adesão à terapia com CPAP, numa coorte histórica de 871 homens de meia idade, com SAHOS grave, influenciaria as taxas de mortalidade. Para isso, os pacientes foram divididos em categorias de acordo com o tempo diário de uso da terapia (<1 h/d, 1-6 h/d, ou > 6 h/d). Durante o seguimento de aproximadamente cinco anos, as taxas de mortalidade foram maiores em pacientes com menor adesão ao tratamento, quando comparados com aqueles tratados com adesão moderada ou efetiva. Foram observadas 46 mortes no período e doença cardiovascular constituiu a principal causa de óbito. Na análise multivariada, HAS e idade foram preditores independentes para mortalidade, além de todas as categorias de adesão.²⁰⁰

Em 2007 foram publicadas três meta-análises de ensaios clínicos randomizados, nas quais o efeito do CPAP na redução da PA em pacientes com SAHOS foi avaliado. Alajmi e colaboradores fracassaram ao mostrar queda significativa de PA ao analisar em conjunto 10 ensaios de CPAP efetivo controlados com CPAP subterapêutico, pílulas de placebo ou cuidado usual. Entretanto, ao analisar separadamente seis estudos que incluíram casos de SAHOS com IAH > 30, evidenciaram redução de 3,03 mmHg na PAS e de 2,03, na PAD.²⁰¹

Já na meta-análise de Haentjens e colaboradores com a inclusão de 12 ensaios controlados de CPAP efetivo versus CPAP subterapêutico ou pílulas de placebo, e o efeito sobre a PA aferida através de MAPA de 24 horas, no período de 1981 a 2006. Os autores descreveram redução bruta significativa, em média, de 1,69 mmHg da PA média de 24 horas com o CPAP terapêutico. Esses autores mostraram que ocorrem quedas maiores de PA para pacientes com SAHOS grave, cada aumento do IAH em 10 pontos, além da adesão ao tratamento - para cada hora a mais de uso de CPAP, estão relacionados à redução significativa da PA.²⁰²

Bazzano e colaboradores,²⁰³ realizaram a maior meta-análise publicada em 2007, de estudos publicados entre 1980 e 2006, totalizando 818 pacientes com SAHOS. Foram analisados 16 ensaios clínicos randomizados com CPAP subterapêutico, pílulas de placebo ou cuidado usual, 10 artigos constavam também na revisão de Haentjens. Apesar de incluir estudos de ICC e de admitir que o grande número de indivíduos com obesidade dificultaria extrapolações para a população geral de hipertensos, os autores consideraram seus achados como prova da eficácia terapêutica do uso de CPAP, ao observar redução de 2,46 mmHg na

PAS, de 1,83 mmHg na PAD e de 2,22 mmHg na PAM, valores significativos na redução de riscos de desfechos clínicos primordiais. É importante salientar a inclusão de mais estudos, dessa forma, o efeito observado foi maior do que aquele descrito por Haentjens e colaboradores.

Além do efeito sobre a PA, o emprego de CPAP pode ter outros benefícios cardiovasculares como redução na hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Cloward e colaboradores avaliaram, através de ecocardiografia, 25 pacientes com SAHOS grave pela PSG antes e seis meses após o início do tratamento com CPAP. Embora a prevalência de HAS fosse de 53%, havia HVE em 83% dos pacientes. Na análise por intenção de tratar houve redução média da espessura septal de 13 mm para 12,3 mm ($P < 0,02$). Apesar das limitações do estudo, como a ausência de grupo-controle, os autores sugeriram efeito benéfico do CPAP sobre a regressão da HVE.²⁰⁴

Devido ao desconforto produzido por esse aparelho, a adesão ao tratamento em curto prazo se situa entre 50 a 80% dos pacientes, sendo maior naqueles com SAHOS grave, história de ronco e sonolência diurna.²⁰⁵ Apesar de aparentemente frustrante, tal adesão é comparável a outras terapias de doenças crônicas.²⁰⁶ Aparelhos intra-orais também são indicados para o tratamento em casos leves da síndrome.²⁰⁷⁻²⁰⁹ Em casos moderados e graves, CPAP continua sendo o método mais indicado.

SAZONALIDADE

SAZONALIDADE DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SONO

Várias doenças têm apresentado padrão sazonal. A sazonalidade para desfechos cardiovasculares, já está bem estabelecida na literatura, em diversas populações, há algumas décadas, com pico de incidência no inverno, principalmente para DAC, infarto agudo do miocárdio (IAM), AVE, arritmias ventriculares, admissões hospitalares e mortalidade.²¹⁰⁻²²⁸ Todavia, alguns pesquisadores observaram resultados contraditórios.²²⁹⁻

232

A maioria dos estudos tem atribuído o aumento das taxas de mortalidade no inverno, principalmente devido à redução na temperatura.^{233,234} No entanto, vários mecanismos explicatórios têm sido sugeridos para explicar a maior ocorrência nos meses mais frios: alterações hematológicas, volume plasmático, viscosidade sanguínea, agregação plaquetária, estresse hemodinâmico, hipercoagulabilidade, aumento na atividade simpática, FC, PA, aumento da resistência vascular sistêmica, maior demanda de oxigênio pelo miocárdio e metabolismo corporal, atividade do sistema renina-angiotensina, fibrinogênio plasmático, proteína C reativa e alterações nos níveis de colesterol.²³⁵⁻²⁴² Outros fatores relacionados ao período de inverno, frequentemente citados como patogênicos, são infecções respiratórias, e fatores de risco relacionados com estilo de vida, tais como maior ingestão de alimentos e bebidas alcoólicas, ganho de peso, bem como diminuição da atividade física, altas taxas de depressão e ansiedade.²⁴³⁻²⁴⁶

Condições climáticas, como temperatura, pressão atmosférica, umidade relativa do ar, precipitação, número de horas de radiação sol, além de fatores relacionados com poluição atmosférica, material particulado menor do que 10 μm (PM 10), monóxido de carbono, dióxido de enxofre (SO_2) e ozônio também têm sido sugeridos como participantes da gênese de eventos cardiorespiratórios.

A utilização de atestados de óbitos tem permitido observação de padrões sazonais de mortalidade cardiovascular. Entretanto, ainda parece incerto se a observação é devido à variação na prevalência de IAM, ou de outros potenciais fatores contribuintes para o desfecho fatal. O relatório do *Second National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI)* publicado em 1996 por Ornato e colaboradores, foi realizado a partir da revisão de atestados de óbitos, durante três anos, em 1.474 hospitais americanos, para verificar existência de padrão sazonal nas taxas de admissão hospitalar por IAM. Nesse período, foram relatados 83.541 casos, com maior ocorrência no inverno ou primavera do que no verão ($P < 0.05$), com tendência similar para ambos os gêneros, pacientes com idade inferior ou igual e superior a 70 anos, além de inexistir diferenças nos resultados entre os estados americanos do norte e do sul.²¹⁶

Registros finlandeses de IAM mostraram associações entre aumento mortalidade a partir de DAC e baixas temperaturas. Segundo Näyhä, apesar da diminuição de mortalidade no inverno a partir de DAC nas últimas décadas, ainda representa aproximadamente 6% das mortes anuais na Finlândia.²⁴⁶ Dados do *National Weather Service* de Minnesota, entre 1979 e 2002, de Gerber e colaboradores, reforçaram a hipótese de que risco aumentado de DAC e morte súbita cardíaca está diretamente relacionado com temperatura, com maior

incidência no inverno. No entanto, no estudo inexistiu associação entre baixas temperaturas e IAM.²⁴⁷

Estudo realizado na Escócia através de atestados do *Scottish Morbidity Record Scheme*, para verificar variação sazonal em hospitalizações e mortes a partir de IC. No período entre 1990 e 1996, 75.452 homens e 81.269 mulheres foram hospitalizados devido a IC. Houve significativamente maior número de internação hospitalar no inverno em comparação com o verão ($P < 0.0001$), sendo 15 a 18% maior do que a média de internações nesse período. No entanto, foi similar para ambos os gêneros, principalmente em idosos. Segundo os autores, um quinto das hospitalizações foi atribuível ao agravamento de doenças respiratórias. Da mesma forma, mortalidade foi maior em dezembro do que julho (OR 1.25, $P < 0.001$).²⁴⁸

O estudo de Pimentel e colaboradores, realizado em Porto Alegre, avaliou variação sazonal de arritmias ventriculares e sua correlação com temperatura ambiente em pacientes submetidos à realização de Holter. Os autores observaram aumento relativo de 40% na proporção de pacientes com taquicardia ventricular no verão em relação ao inverno e tendência de aumento da sua proporção conforme elevação da temperatura ($r = 0,57$; $P = 0,052$). Os autores justificaram esse aumento devido a alterações comportamentais, características do verão.²⁴⁹

No Brasil, na cidade de São Paulo, Sharovsky e colaboradores demonstraram de modo consistente, aumento da mortalidade por IAM durante o inverno e sua correlação com a temperatura ambiente, após investigar atestados de óbitos ocorridos entre 1996 e

1997.²⁵⁰ Os autores citaram inclusive, estudo de realizado em 1941, por Chiaverini e colaboradores, no qual também encontram maior frequência de mortalidade devido a DCV em São Paulo. Sharovsky e colaboradores sugeriram que baixas temperaturas não são essenciais para a grande variação sazonal na mortalidade devido a IAM observado. Esse fato pode ser explicado pelo baixo uso de aquecedores e pobres condições de moradia. Além disso, Sharovsky e colaboradores introduziram o conceito de *triggers*, os quais seriam fatores de risco para eventos coronários causando alterações fisiopatológicas, como HAS, aumento na coagulação sanguínea ou vasoconstrição. Ainda segundo o autor, na presença de placa aterosclerótica vulnerável, tais gatilhos poderiam levar à instabilidade da placa e consequente insuficiência coronária aguda. Dois anos após, o mesmo grupo de pesquisadores,²⁵¹ estudou associação entre temperatura, umidade, pressão atmosférica e poluição do ar – dióxido de enxofre, monóxido de carbono e material particulado inalável e mortalidade atribuídas por IAM. Foram observados aproximadamente doze mil eventos fatais no período entre 1996 a 1998. Os autores observaram associação entre temperatura e mortalidade ($P < 0.0001$), com menor incidência de óbitos por IAM com temperaturas entre 21,6 e 22,6°C. Reduções da temperatura abaixo desse valor se associaram com aumento significativo de eventos. Já a elevação da temperatura, embora também associada à maior probabilidade de eventos, apresentou risco de menor magnitude. O dióxido de enxofre apresentou correlação positiva com o número de mortes. Por outro lado, a umidade aparentemente apresentou efeito protetor. Esse estudo mostrou importantes associações entre temperatura, poluentes atmosféricos e mortalidade em clima subtropical, mesmo após ajustar para potenciais fatores de confusão. Em 2007, outra publicação do grupo, mostrou associação entre DCV e condições meteorológicas, entre 1996 a 2000, em formato em

forma de U, evidenciando maiores taxas de mortalidade nas temperaturas mais baixas, principalmente em idosos.²⁵²

Murphy e colaboradores estudaram sazonalidade nas hospitalizações e mortes devido à fibrilação atrial na Escócia entre 1990 e 1996 e observaram maior número de admissões no inverno comparado com o verão, principalmente em idosos ($P < 0.0001$). A mortalidade apresentou resultados similares. No entanto, tal pico de eventos não foi relacionado com temperaturas mais baixas e infecções respiratórias.²⁵³

Estudo australiano de análise de séries temporais realizado por Weerasinghe e colaboradores, através de atestados de óbitos e dados meteorológicos, para verificar magnitude de variações sazonais na mortalidade por DAC, e aumentos nas taxas de óbitos antes ou após os feriados de Natal e Ano Novo. Observaram sazonalidade evidente para mortalidade coronária, com pico em julho. Dados de mortalidade não mostraram aumento de mortes por DAC antes ($P = 0.626$) ou após ($P = 0.813$) o período festivo de dezembro. Houve maior incidência de mortalidade coronária no inverno, o qual reflete as infecções respiratórias características da estação e o efeito direto do frio.²⁵⁴ Outro estudo australiano, através de banco de dados, no período entre janeiro de 1997 e novembro de 2004, examinou existência de sazonalidade entre clima e DCV, IC e causas de mortalidade. Mortes em todos os grupos de DCV aumentaram significativamente no inverno. O maior aumento foi de 23.5% para IC. O modelo de mortes DCV mostrou melhor correlação com clima do que mortalidade por IC. Os autores concluíram que apesar do inverno na Austrália ser mais sutil do que em outros países, ocorre da mesma forma, aumento da incidência de

doenças no inverno. Também sugeriram que PA aumentada e falta de vitamina D nesse período, poderiam ser as causas para tal aumento.²⁵⁵

No estudo retrospectivo canadense de Moineddin e colaboradores, englobando período de dez anos, através da análise de série temporais para avaliar a presença de sazonalidade na procura por serviços de atenção primária. Os resultados mostraram claro padrão sazonal para todas as condições respiratórias, com aumento três vezes maior no inverno, principalmente de crianças e mulheres adultas. Modelos multivariados quantificaram interações entre vírus sincicial respiratório e influenza desencadeada pela asma ($P = 0.0060$), DPOC ($P = 0.0038$), pneumonia ($P = 0.0001$), e doenças respiratórias ($P = 0.0001$).²⁵⁶

Langford e Bentham, em estudo realizado entre os anos de 1968 a 1988, encontraram correlações negativas altamente significantes entre temperatura e taxas de mortalidade a partir de todas as causas para bronquite crônica, pneumonia, doença cardíaca isquêmica e cerebrovascular. O modelo estatístico desenvolvido para comparar taxas de mortalidade de condições da época com aquelas esperadas no futuro, com condições climáticas mais quentes, resultantes do aquecimento global. Os autores sugeriram que elevações na temperatura deverão desencadear redução do excesso de mortalidade no inverno, sendo esperada a redução de 9000 mortes a cada ano a partir do ano 2050.²⁵⁷

Woodhouse e colaboradores mensuraram a magnitude da variação sazonal da PA em idosos e observaram tanto PAS quanto PAD estavam mais elevadas durante o inverno, além de apresentar correlação inversa com temperatura ambiente. Houve aumento de quatro

vezes na proporção de indivíduos com PA maior do que 160/90 mmHg no inverno em comparação com o verão. A análise de regressão mostrou significativa diferença sazonal tanto na pressão sistólica quanto na diastólica. Após ajustar para o efeito da temperatura, a diminuição em um grau Celsius na temperatura do quarto foi associado com aumento de 1.3 mmHg na PAS e 0.6 mmHg na PAD.²⁵⁸ Youn e colaboradores hipotetizaram a influência de rigidez arterial com alterações na PA entre inverno e verão. O perfil sazonal de PA foi estudado ao longo de 2 anos com rigidez arterial e variáveis clínicas (idade, gênero, tabagismo, duração da HAS, medicação anti-hipertensiva e IMC). Tanto PAS quanto a PAD foram significativamente maiores no inverno quando comparado com as outras estações. A velocidade de onda de pulso, indicador clínico de rigidez arterial, esteve correlacionada somente com as diferenças observadas na PAS ($r = 0.272$, $P = 0.012$). Os autores concluíram sobre a existência de possível associação entre rigidez arterial e variação sazonal da PA. Também consideraram que esses achados poderiam explicar parcialmente o maior risco cardiovascular nos pacientes com aumento de rigidez arterial.²⁵⁹

Pesquisadores de Israel, Hermoni e colaboradores²⁶⁰ verificaram sazonalidade e status funcional tanto no inverno quanto no verão nos mesmos pacientes. A amplitude da variação sazonal da mortalidade, principalmente do IAM e morte súbita apresentou dose-resposta com aumento da idade, causa de maior incidência de mortalidade cardiovascular e respiratória em idosos. Também, é estimado que a resposta termorregulatória reduza com a idade.^{261,262} Douglas e colaboradores, hipotetizaram que mortalidade estaria influenciada por doenças respiratórias e observaram sazonalidade para todas as causas de mortes, exceto para doenças oncológicas. Em contraste, os autores citam que a sazonalidade aumenta com

a idade. No estudo foi verificada maior flutuação sazonal para mortalidade por doenças coronárias e cerebrovasculares.²⁶³

Olson e colaboradores²⁶⁴ hipotetizaram que pacientes com fibrose pulmonar idiopática e/ou fibrose pulmonar apresentariam maiores taxas de mortalidade durante o inverno, independente de infecção reconhecida. O objetivo desses pesquisadores era determinar se taxas de mortalidade a partir de fibrose pulmonar idiopática ou fibrose pulmonar exibiria variação sazonal, durante a primavera de 1992 até o outono de 2003. A taxa de mortalidade entre todas as pessoas com fibrose pulmonar foi 17.1% maior no inverno ($P < 0.0001$) do que no verão. Esses achados persistiram mesmo após o diagnóstico de pneumonia ser excluído da análise, bem como quando somente registro, nos quais fibrose pulmonar foi à causa adjacente de morte.

Poluentes atmosféricos aumentariam o risco de TRS através de sua influência sobre o controle ventilatório nervoso central, contribuindo para respostas inflamatórias nasais e faríngeas e consequente aumento da resistência da VAS.²⁶⁵

Zanobetti e colaboradores publicaram recentemente, o primeiro estudo sobre associação entre PM 10 e TRS, utilizando dados do *Sleep Heart Health Study*, em indivíduos a partir de 39 anos. O estudo foi realizado em sete cidades americanas. Os pesquisadores hipotetizaram que elevações na poluição atmosférica poderiam aumentar o risco de TRS e hipoxemia, através de efeitos inflamatórios na via aérea e existência de efeitos independentes de altas temperaturas sobre TRS e eficiência do sono. Os pesquisadores observaram aumento na gravidade dos TRS e diminuição da eficiência do

sono, associadas com aumentos na concentração de PM 10. Entretanto, tal constatação foi observada no verão.²⁶⁶

Em relação à sazonalidade do sono, o número de publicações é impressionantemente menor. Além disso, a maioria dos estudos tem mostrado aspectos sobre arquitetura do sono e sua correlação com variáveis climáticas, principalmente evidenciando sua dependência com temperatura externa.

Askenasy e Goldstein citaram que a maioria dos estudos sugeriu que a exposição ao frio induz aumento do sono REM, enquanto outros mostraram que o aumento da temperatura aumentaria o tempo de SOL e diminuiria o tempo de sono REM.^{267,268} Segundo esses pesquisadores, Weitzman e colaboradores, em 1975, “não encontraram qualquer alteração significativa sono-dependente na arquitetura do sono”. Dessa forma, Askenasy e Goldstein realizaram análise transversal em 615 homens após realização de PSG, em clínica do sono, durante o período de janeiro de 1990 a dezembro de 1993, em Israel. Os pacientes foram divididos em relação às queixas de sono, sendo que 331 apresentaram TRS, 239, disfunção erétil e o restante relataram outros transtornos do sono. O método de cosinor foi utilizado para análise de ritmo circadiano em relação aos meses. Os quatro anos foram analisados juntos em relação às estações. Os resultados mostraram sazonalidade significativa apenas para o sono REM. Tanto o tempo, quanto a percentagem de sono REM diminuíram durante o verão e outono em relação ao inverno e primavera. Ao contrário, a latência ao sono REM diminuiu significativamente durante o inverno e outono. Fatores conhecidos que afetam o tempo de sono REM, tais como idade, IAH ou tipo de diagnóstico não influenciaram significativamente o modelo sazonal. Os autores salientaram

o fato de o estudo ter sido realizado em uma única noite, desta forma, os resultados deveriam ser interpretados como mostrando “tendência geral para a diferença intersazonal do tempo de sono REM, o que poderia exceder as diferenças interindividuais”. Achados desses pesquisadores geraram suposições de que o sono REM mostra ritmo estação-dependente. Também, esse estudo evidenciou algumas divergências com estudos anteriores realizados em condições climáticas extremas, no qual tempo de sono REM diminuiu em clima polar e aumentou em climas subáridos. Explicação para essa possível discrepância: estudos em condições climáticas extremas – evidências de que o efeito da temperatura por si só, mais do que o ritmo dependente da estação. Outra explicação poderia ser o clima em Israel, subtropical, ser predominantemente quente em dez meses do ano, assim os indivíduos mostraram resposta acentuada durante dezembro e janeiro, meses de frio, pelo fato de não estarem acostumadas às condições climáticas do inverno.²⁶⁹

Herer e Lavie, em 1997, não replicaram os achados supracitados, ao mostrar estabilidade do tempo de sono REM, ao contrário do estudo de Askenasy e Goldstein que encontraram sazonalidade para o sono REM. O estudo também foi realizado na população de Israel, a partir de laboratório do sono, para investigar composição dos estágios de sono num grupo de 706 homens. No entanto, todos os pacientes tinham suspeita de apneia do sono. O principal efeito do IAH foi verificado na latência do sono. Pacientes com IAH maior do que 40 eventos por hora tiveram maior latência do sono do que aqueles com menor gravidade. Além disso, os autores observaram interações entre os parâmetros do sono com a gravidade da apneia do sono e idade dos pacientes. Também concluíram que a idade avançada dos pacientes diminui a eficiência do sono e tempo de sono REM, e

pacientes com apneia do sono com maior gravidade, mostraram maiores latências do que poderia ser esperado, pois os despertares consequentes da apneia alterariam a composição dos estágios de sono.²⁷⁰

Lavie e colaboradores constataram que os despertares decorrentes da fragmentação das apneias do sono desencadeariam irritação da VAS por processos alérgico-inflamatórios adjacentes e conseqüentemente, a sonolência diurna nos pacientes com rinite alérgica deveria ser a suspeita de TRS.²⁷¹ No ano seguinte, em 1982, McNicholas e colaboradores, publicaram estudo sobre apneias obstrutivas durante o sono em 10 pacientes, de ambos os gêneros, com rinite alérgica sazonal. Os resultados indicaram que, principalmente em homens, apneias obstrutivas observadas durante o sono foram significativamente mais frequentes e longas durante o período de obstrução nasal, além de estar associada com maior número de despertares sono-relacionado, desencadeando alterações na arquitetura do sono. Esse estudo teve grande importância clínica, uma vez que mostrou associação entre rinite alérgica e apneias obstrutivas do sono durante o período de exacerbação da sua doença, apesar dos participantes do estudo ser mais jovens, com IMC normal, sem doenças cardiorespiratórias concomitantes, fatores frequentemente observados naqueles acometidos pela síndrome. Apesar do estudo não possuir grupo controle, apoiou a hipótese de que obstrução nasal desempenharia importante papel na SAHOS.²⁷² Todavia, alguns estudos apresentaram controvérsias em relação à significância da obstrução nasal causada pelos processos alérgicos em pacientes com SAHOS.^{273,274}

Outro estudo, publicado em 2004, por Stuck e colaboradores, assumiu que rinite alérgica levaria a sonolência diurna e deterioração do sono noturno em voluntários

saudáveis comparados com não alérgicos. No entanto, inexistiram alterações significativas nos parâmetros do sono. Além disso, os efeitos de rinite alérgica pareceu ser mais pronunciado em pacientes com TRS prévio e em idosos com outras comorbidades alérgicas-relacionadas.²⁷⁵

Kohsaka e colaboradores investigaram tempo de sono e parâmetros EEG do sono em 10 homens saudáveis nas quatro estações sob condições controladas. A fase do sono noturno foi atrasada cerca de a hora e meia no inverno, quando comparada com a de verão. A duração do sono de ondas lentas diminuiu e o sono REM aumentou significativamente no inverno em comparação com o verão. A sazonalidade no tempo de sono pode ser explicada pelo tempo do fotoperíodo, no entanto, as mudanças nos parâmetros do EEG do sono são de maior complexidade.²⁷⁶

Okamoto-Mizuno e Tsuzuki estudaram os efeitos da estação sobre o sono e temperatura da pele em voluntários idosos saudáveis. Foram realizadas mensurações no verão, inverno e outono e os níveis de atividade foram avaliados através de actígrafo durante cinco dias consecutivos, bem como a mensuração da temperatura dos quartos dos participantes. O tempo total de sono e a eficiência do sono diminuíram no verão e a vigília aumentou ($P < 0.003$; $P < 0.00$; respectivamente) em relação ao outono e inverno. Os autores justificaram as alterações no sono através das flutuações na temperatura da pele.²⁷⁷

Øyane e colaboradores hipotetizaram que a dependência de alterações na duração do sono seria característica central do transtorno afetivo sazonal. Os autores analisaram associações entre sazonalidade, sono subjetivo e duração do sono de 8.860 participantes, de

ambos os gêneros, de meia idade. Queixas de sono como insônia e sonolência diurna aumentada foram mais prevalentes nos grupos com alta e intermediária sazonalidade. Sazonalidade foi associada com menor duração do sono e aumento da necessidade subjetiva de sono.²⁷⁸

Muliol e colaboradores, em 2008, publicaram sobre sono e processos alérgicos. Pacientes com doenças respiratórias crônicas, geralmente têm prejuízo na qualidade de sono e conseqüentemente aumenta a frequência de exacerbações e gravidade dos sintomas, com diminuição da qualidade de vida. Durante as últimas décadas, vários estudos têm mostrado que, em adição aos sinais de ‘espirros’, alergias respiratórias, rinite alérgica – secreções nasais, e obstrução nasal, a rinite alérgica tem impacto importante na qualidade de vida tanto de adultos quanto de crianças. Em 2001, a *ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)* relatou, baseado na nova classificação de gravidade sobre o impacto de rinite na qualidade de vida, a inclusão de transtornos do sono. Assim, pacientes com rinite alérgica poderiam sofrer de distúrbios do sono.²⁷⁹

ANÁLISE DE COSINOR

O método cosinor foi proposto por Franz Halberg no ano de 1979.²⁸⁰ A análise permite identificar ritmicidade no comportamento das variáveis. Assim, é realizada análise da frequência de períodos presentes dentro da série de dados, ajuste de valores da variável resposta a uma função cosenoidal harmônica para posteriormente, representá-las graficamente.

O método é definido a partir de três parâmetros: mesor, amplitude e acrofase. Sendo que o mesor (m) representa o nível médio da oscilação, acrofase (\emptyset) é ângulo de máximo valor para a função cosenoidal e amplitude (A) consiste na extensão da oscilação a partir do mesor.²⁸¹

ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP-HCPA). A pesquisa foi realizada segundo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Os pacientes assinaram termo autorizando utilização dos dados para pesquisa desde que preservado o anonimato.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Phillipson EA - Sleep Apnea. A Major Public Health Problem. *N Eng J of Med* 1993;328:1271-73.
2. Thornton JD, Chandriani K, Thornton JG, Farooq S, Moallem M, Krishnan V, Auckley D. Assessing the prioritization of primary care referrals for polysomnograms. *Sleep*. 2010;33(9):1255-60.
3. Parish JM. Sleep-related problems in common medical conditions. *Chest*. 2009;135(2):563-72.
4. Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med* 2003;254:6-12.
5. Porkka-Heiskanen T, Kalinchuk A, Alanko L, Urrila A, Stenberg D. Adenosine, energy metabolism, and sleep. *Scientific World Journal*. 2003;3:790-8.
6. Kong J, Shepel PN, Holden CP, Mackiewicz M, Pack AI, Geiger JD. Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to sleep. *J Neurosci* 2002;22(13):5581-7.
7. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol* 2004;73:379-96.
8. Verrier RL, Harper RM, Hobson JA. Cardiovascular physiology: central and autonomic regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. Pp. 192-202.
9. Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Further observations on potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 1935;82:198-200.

10. Penzel T, Conradt R. Computer based sleep recording and analysis. *Sleep Med Rev.* 2000;4(2):131-148.
11. Rechtschaffen A, Kales AA. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects.* Washington, DC: Public Health Service, 1968.
12. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Resp Dis* 1978;19:909.
13. Orem J, Kubin L. Respiratory physiology: central neural control. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*, edited by Kryger MH, Roth J, and Dement WC. Philadelphia, PA: Saunders, 2005.
14. 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.
15. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol* 2007;102: 547–556.
16. Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and cheyne-stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5: 226–236.
17. Somers VK, Dyken ME, Mark AI, Abboud FM. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328:303.
18. 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; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. 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. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008 2;118(10):1080-111.

19. Chan KH, Wilcox I. Obstructive sleep apnea: novel trigger and potential therapeutic target for cardiac arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Jul;8(7):981-94.

20. Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, Chan CT, Floras JS, Bradley TD. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174: 1378–1383.

21. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):241-6.

22. Martinez D, Basile BR. Sibutramine does not worsen sleep apnea syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Sleep Med*. 2005;6(5):467-70.

23. Lévy P, Pépin JL, Brambilla C et. al. Accuracy of oximetry for detection of respiratory disturbances in sleep apnea syndrome. *Chest* 1996; 109: 395-399.

24. Chiner E, Signes-Costa J, Arriero JM et al. Nocturnal oximetry for diagnosis of sleep apnoea hypopnoea syndrome: a method to reduce the number of polysomnographies. *Thorax* 1999; 54: 968-971.

25. Series F, Kimoff RJ, Morrison D, Leblanc MH, Smilovitch M, Howlett J, Logan AG, Floras JS, Bradley TD. Prospective evaluation of nocturnal oximetry for detection of sleep-related breathing disturbances in patients with chronic heart failure. *Chest* 2005;127:1507-14.

26. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1994;17(4):372-7.

27. Fleury B, Rakotonanahary D, Hausser-Hauw C, et al. A laboratory validation study of the diagnostic mode of the autaset system for sleep-related respiratory disorders. *Sleep* 1996;19:502-5.
28. Mayer P, Meurice JC, Phillip-Joet F, et al. Simultaneous laboratory based comparisons of ResMed Autaset with polysomnography in the diagnosis of sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Resp J* 1998;12:770-5.
29. Ficker JH, Wiest GH, Wilpert J, et al. Evaluation of a portable recording device (Somnocheck) for use in patients with suspected obstructive sleep apnoea. *Respiration* 2001;68:307-12.
30. Li CK, Flemons WW. State of home sleep studies. *Clin Chest Med* 2003;24:283-95.
31. Boehlecke B. Controversies in monitoring and testing for sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:372-80.
32. Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, Gus M, Abreu-Silva EO, Moreira LB, Fuchs FD. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-6.
33. Lee-Chiong, T. Best of Sleep Medicine 2010. An Annual Collection of Scientific Literature.
34. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005;99(6):2440-50.
35. Guilleminault C. Treatments in Obstructive Sleep Apnea. In: Guilleminault C, Partinen M. Obstructive Sleep Apnea Syndrome Clinical Research and Treatment. 1988;99:118.
36. <http://en.wikipedia.org/wiki/Athenaeus>
37. Dickens C. Los papeles póstumos del Club Pickwick. Traducción de José María Valverde, Madrid. Editorial Mondadori, 2004.

38. Osler W. The principles and practice of medicine. 6ª edición. Nueva York: Appleton; 1905:431.
39. 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.
40. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res* 1: 167–186, 1966.
41. Gastaut H, Duron B, Tassinari CA, Lyagoubi S, Saier J. Mechanism of the respiratory pauses accompanying slumber in the Pickwickian syndrome. *Act Nerv Super.* 1969;11(3):2095.
42. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Brignani F. Effect of tracheotomy in hypersomnia with periodic respiration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971;30: 373–374.
43. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Cirignotta F, Ambrosetto G, Baturic P. Hypersomnia with periodic breathing: periodic apneas and alveolar hypoventilation during sleep. *Bull Physiopathol Respir (Nancy).* 1972;8(5):1103-13.
44. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science.* 1973;181(102):856-8.
45. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976;27:465-484.
46. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002;347:498-504.
47. Chuang LP, Chen NH, Li HY, Lin SW, Chou YT, Wang CJ, Liao YF, Tsai YH. Dynamic upper airway changes during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2009;129(12):1474-9.

48. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112. Review. Erratum in: *Physiol Rev.* 2010;90(2):797-8.
49. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-89.
50. Chung JW, Enciso R, Levendowski DJ, Westbrook PR, Clark GT. Patients with positional versus nonpositional obstructive sleep apnea: a retrospective study of risk factors associated with apnea-hypopnea severity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(5):605-10.
51. Malhotra A, White DP. Obstructive Sleep apnoea. *Lancet* 2002; 360(9328): 237- 45.
52. Lavie P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. *Sleep.* 1983;6(4):312-8.
53. 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(17):1230-5.
54. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6.
55. Martinez D. Effects of aging on peripheral chemoreceptor CO₂ response during sleep and wakefulness in healthy men. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;162(2):138-43.
56. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester, IL, 2005.
57. Meier H. Kryger, Thomas Roth, William C. Dement. Principles and practice of sleep medicine. Ed Elsevier Saunders. Fourth edition. 2005.
58. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Butters N, Parker L, Kripke DF. Dementia in institutionalized elderly: relation to sleep apnea. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(3):258-63.

59. Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, Corey-Bloom J, Fiorentino L, Natarajan L, Liu L, Ayalon L, He F, Loreda JS. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(11):2076-81.
60. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta 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;163:685–89.
61. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, Sullivan C. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(5):1459-65.
62. 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.
63. American Thoracic Society/American Sleep Disorders Association. Statement on health outcomes research in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):335-41.
64. Kirkness JP, Schwartz AR, Schneider H, Punjabi NM, Maly JJ, Laffan AM, McGinley BM, Magnuson T, Schweitzer M, Smith PL, Patil SP. Contribution of male sex, age, and obesity to mechanical instability of the upper airway during sleep. *J Appl Physiol* 2008;104: 1618–1624.
65. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005;99:1592–1599.
66. Strohl KP, Redline S - Recognition of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279-89.
67. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.

68. Hachul H, Bittencourt LR, Andersen ML, Haidar MA, Baracat EC, Tufik S. Effects of hormone therapy with estrogen and/or progesterone on sleep pattern in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;103(3):207-12.
69. Cheng MH, Hsu CY, Wang SJ, Lee SJ, Wang PH, Fuh JL. The relationship of self-reported sleep disturbance, mood, and menopause in a community study. *Menopause.* 2008;15(5):958-62.
70. Eichling PS, Sahni J. Menopause related sleep disorders. *J Clin Sleep Med.* 2005;1(3):291-300.
71. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1181-5.
72. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Robbins JA. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1186-92.
73. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999;54:323-8.
74. Krishnan V, Collop NA. Gender differences in sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12(6):383-9.
75. Hora F, Nápolis LM, Daltro C, Kodaira SK, Tufik S, Togeiro SM, Nery LE. Clinical, anthropometric and upper airway anatomic characteristics of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2007;74(5):517-24.
76. Rao MN, Blackwell T, Redline S, Stefanick ML, Ancoli-Israel S, Stone KL; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Association between sleep architecture and measures of body composition. *Sleep.* 2009;32(4):483-90.

77. Simpson L, Mukherjee S, Cooper MN, Ward KL, Lee JD, Fedson AC, Potter J, Hillman DR, Eastwood P, Palmer LJ, Kirkness J. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010;33(4):467-74. Erratum in: *Sleep*. 2010;33(8):preceding 1003. Hillman Fanzca, David R [corrected to Hillman, David R].
78. 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.
79. Ware JC, McBrayer RH, Scott JA. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep*. 2000;23(2):165-70.
80. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev*. 2003;7(5):377-89.
81. Riha RL. Regional fat distribution and sleep apnea: sex makes a difference. *Sleep*. 2010;33(4):419-20.
82. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, Loring SH, White DP. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1388–1395.
83. Scharf SM, Seiden L, DeMore J, Carter-Pokras O. Racial differences in clinical presentation of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2004;8(4):173-83.
84. Villaneuva AT, Buchanan PR, Yee BJ, Grunstein RR. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2005;9(6):419-36.
85. Genta PR, Marcondes BF, Danzi NJ, Lorenzi-Filho G. Ethnicity as a risk factor for obstructive sleep apnea: comparison of Japanese descendants and white males in São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(8):728-33.

86. Lee RW, Vasudavan S, Hui DS, Prvan T, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA. Differences in craniofacial structures and obesity in Caucasian and Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010;33(8):1075-80.
87. Chang ET, Shiao GM. Craniofacial abnormalities in Chinese patients with obstructive and positional sleep apnea. *Sleep Med*. 2008;9(4):403-10.
88. Scharf SM, Seiden L, DeMore J, Carter-Pokras O. Racial differences in clinical presentation of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2004;8(4):173-83.
89. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2003;289(17):2230-7.
90. Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V. Pharyngeal size in snorers, non-snorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1986;315:1327–1331.
91. Lee RW, Sutherland K, Chan AS, Zeng B, Grunstein RR, Darendeliler MA, Schwab RJ, Cistulli PA. Relationship between surface facial dimensions and upper airway structures in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010;33(9):1249-54.
92. Togeiro SM, Chaves CM Jr, Palombini L, Tufik S, Hora F, Nery LE. Evaluation of the upper airway in obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res*. 2010;131:230-5.
93. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003;26:15-9.
94. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009;33: 1467–1484.
95. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 27: 123–128, 2004.

96. Carpagnano GE, Foschino-Barbaro MP, Resta O, et al. Oxidative stress and cardiovascular complications in sleep apnea. *Chest*. 2005;127(6):2294.
97. Thomas RJ, Weiss MD, Mietus JE, Peng CK, Goldberger AL, Gottlieb DJ. Prevalent hypertension and stroke in the Sleep Heart Health Study: association with an ECG-derived spectrographic marker of cardiopulmonary coupling. *Sleep*. 2009;32(7):897-904.
98. Chung S, Yoon IY, Shin YK, Lee CH, Kim JW, Ahn HJ. Endothelial dysfunction and inflammatory reactions of elderly and middle-aged men with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2009;13(1):11-7.
99. Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter JN. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev*. 2007;8(2):119-27.
100. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27(8):1507-11.
101. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):392-9.
102. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, Antoniadou M, Serasli E, Papoti S, Hatzizisi O, Kyriazis G, Tzouveleki A, Maltezos E, Tsara V, Bouros D. Inflammatory markers in middle-aged obese subjects: does obstructive sleep apnea syndrome play a role? *Mediators Inflamm*. 2010;2010:675320.
103. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112: 2660–2667.
104. Barceló A, Barbé F. Oxidative stress and sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Broncopneumol*. 2005;41(7):393-9.
105. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003;26:15-9.

106. Schneider H, Schaub CD, Chen CA, Andreoni KA, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL, O'Donnell CP. Neural and local effects of hypoxia on cardiovascular responses to obstructive apnea. *J Appl Physiol* 2000;88: 1093–1102.
107. Braga B, Poyares D, Cintra F, Guilleminault C, Cirenza C, Horbach S, Macedo D, Silva R, Tufik S, De Paola AA. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med*. 2009;10(2):212-6.
108. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7:35-51.
109. Klein C, Martinez D, Hackenhaar FS, Medeiros TM, Marcolin ML, Silveira FS, Wainstein MV, Gonçalves SC, Benfato MS. Carbonyl groups: Bridging the gap between sleep disordered breathing and coronary artery disease. *Free Radic Res*. 2010;44(8):907-12.
110. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Postgrad Med J*. 2009;85(1010):693-8.
111. Findley LJ, Fabrizio M, Knight H, Norcross B, LaForte A, Surrat P. Driving simulator performance in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:529-530.
112. Rodenstein D. Sleep apnea: traffic and occupational accidents—individual risks, socioeconomic and legal implications. *Respiration*. 2009;78(3):241-8.
113. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(6):573-81.
114. Vennelle M, Engleman HM, Douglas NJ. Sleepiness and sleep-related accidents in commercial bus drivers. *Sleep Breath*. 2010;14(1):39-42.
115. Swanson LM, Arnedt JT, Rosekind MR, Belenky G, Balkin TJ, Drake C. Sleep disorders and work performance: findings from the 2008 National Sleep Foundation Sleep in America poll. *J Sleep Res*. 2010 Sep 30.. [Epub ahead of print]

116. Ulualp SO. Snoring and obstructive sleep apnea. *Med Clin North Am.* 2010;94(5):1047-55.
117. Hu FB, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Rimm EB, Speizer FE, et al. Snoring and risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(2):308-13.
118. Knorst MM. Quadro clínico e polissonográfico da síndrome das apneias do sono. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Tese de Mestrado, 1990.
119. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Epidemiol Rev.* 1994;16(2):210-27.
120. Hoffstein V, Szalai JP - Predictive Value of Clinical Features in Diagnosing Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 1993;16:118-22.
121. Martinez D, Lumertz MS, Lenz M do C. Dimensions of sleepiness and their correlations with sleep-disordered breathing in mild sleep apnea. *J Bras Pneumol.* 2009;35(6):507-14.
122. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
123. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992;15:376-81.
124. Gus M, Nunes DS, Fernandes J, Cunha CP, Sant'Anna GD. Escala de Sonolência de Epworth em pacientes com diferentes valores na Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:21-4.
125. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, Nieto FJ, Rosenberg CE. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(2):502-7.
126. Netzer NC, Stoohs RA, ; Netzer CM, et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-491.

127. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, de Abreu Silva EO, Moreira LB, Fuchs SC, Fuchs FD. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):832-5.
128. Kales A, Caldwell AB, Cadieux RJ, Vela-Bueno A, Ruch L, Mayes S. Severe obstructive sleep apnea II: associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chronic Dis* 1985; 38(5):427-434.
129. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005;142:187-97.
130. Hla KM, Young T, Finn LA, Peppard PE, Kinsey TJ, Ende D. Electrocardiographically indicated cardiovascular disease in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 12: 251–258, 2008.
131. Hora F, Nápolis LM, Daltro C, Kodaira SK, Tufik S, Togeiro SM, Nery LE. Clinical, anthropometric and upper airway anatomic characteristics of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2007;74(5):517-24.
132. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and Sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med*. 1994; 154:1705-11.
133. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*. 2005;9(3):211-24.
134. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM; Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of Sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002; 162 (8): 893-900.
135. Oliven A, Aspandiarov E, Gankin I, Gaitini L, Tov N. Collapsibility of the relaxed pharynx and risk of sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1309-15.

136. Soriano-Co M, Vanhecke TE, Franklin BA, Sangal RB, Hakmeh B, McCullough PA. Increased Central Adiposity in Morbidly Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Intern Med J*. 2010 Jun 7. [Epub ahead of print]
137. Chuang LP, Chen NH, Li HY, Lin SW, Chou YT, Wang CJ, Liao YF, Tsai YH. Dynamic upper airway changes during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol*. 2009 Feb 26:1-6. [Epub ahead of print]
138. Seidell JC. Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all-cause mortality, cancer and sleep apnea. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(1):35-41.
139. Millman RP, Carlisle CC, Mcgarvey ST, Eveloff SE, Levinson PD. Body fat distribution and Sleep apnea severity in women. *Chest*. 1995; 107: 362-6.
140. Martinho FL, Tangerina RP, Moura SM, Gregório LC, Tufik S, Bittencourt LR. Systematic head and neck physical examination as a predictor of obstructive sleep apnea in class III obese patients. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(12):1093-7.
141. Onat A, Hergenç G, Yuksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Dursunoğlu D. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr*. 2009;28(1):46-51.
142. Kawaguchi Y, Fukumoto S, Inaba M, Koyama H, Shoji T, Shoji S, Nishizawa Y. Different Impacts of Neck Circumference and Visceral Obesity on the Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Aug 12. [Epub ahead of print]
143. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1998;157(1):280-283.
144. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of Sleep-disordered breathing,

Sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.

145. 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.

146. 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: 1378–1384.

147. 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(17):1230-5.

148. Bradley TD, Floras JS. Obstructive Sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009; 373 (9657): 82-93.

149. Pedrosa Rp, Lorenzi-Filho G, Drager Fl. Obstructive Sleep apnea and cardiovascular disease. *Rev Med* 2008; 87(2): 121-7.

150. Drager, L. F.; Lorenzi-filho, G.; Genta, P. R. ; Pedrosa, R. P. ; Martinez, Denis . Consequências cardiovasculares na SAOS. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36(s2), p. 38-42, 2010.

151. Tolonen H, Mähönen M, Asplund K, Rastenyte D, Kuulasmaa K, Vanuzzo D, Tuomilehto J. Do trends in population levels of blood pressure and other cardiovascular risk factors explain trends in stroke event rates? Comparisons of 15 populations in 9 countries within the WHO MONICA Stroke Project. *World Health Organization Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke*. 2002;33(10):2367-75.

152. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG - Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1490-96.
153. Staessen JA, Byttobyer G, Buntinix F, Celis H, O'Brien ET, Fagards R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurements: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997; 278: 1067-92.
154. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K: Dippers and non-dippers (letter). *Lancet* 1988;11:387.
155. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:528-536.
156. Staessen J, Thijs L, Fagard R, et al for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539-46.
157. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM: Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hyperetension. *Am J Hypertens* 1994;7:23-29.
158. Rauscher H, Popp W, Zwick H - Systemic hypertension in snorers with and without sleep apnea. *Chest* 1992;102:367-71.
159. Fletcher EC. Invited review: Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J Appl Physiol*. 2001;90:1600-5.
160. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Martínez-Null C, Barbé-Illa F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. *Sleep Med Rev*. 2009;13(5):323-31.
161. Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2002;6(3):157-73.

162. Kimoff RJ, Makino H, Horner RL, Kozar LF, Lue F, Slutsky AS, Phillipson EA. Canine model of obstructive sleep apnea: model description and preliminary application. *J Appl Physiol* 1994;76:1810-7.
163. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-9.
164. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984;108:373-76.
165. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB - Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *An Intern Med* 1985;103:190-95.
166. Hla KM, Young TB, Bidwell T, et al. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-8.
167. Young TB, Peppard P, Palta M, et al - Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-52.
168. 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.
169. Quan SF, Howard BV, Iber C, et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep* 1997; 20: 1077-85.
170. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-84.
171. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000; 320:479-82.

172. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten HT, Leiby BE, Vela-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 160: 2289–2295, 2000.
173. Silverberg D, Oksenberg A, Iaina A - The Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and Obstructive Sleep Apnea: Let Their Silence Not Be matched by the Silence of the Ordinary Physician. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1272-73.
174. 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 – Complete Version. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
175. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A - Sleep Related Breathing Disorders Are Common Contributing Factors to the Production of Essential Hypertension But Are Neglected, Underdiagnosed, and Undertreated. *Am J of Hypert* 1997;10:1319-25.
176. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001;24:721-5.
177. Calhoun DA. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(3):189-95.
178. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SM, Oparil S, Cofield SS, Calhoun DA. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med.*2010;6(4):363-8.
179. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.

180. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Fuchs SC, de Oliveira AC, Fuchs FD. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-62.
181. Acelajado MC, Calhoun DA. Resistant hypertension: who and how to evaluate. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(4):340-4.
182. 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.
183. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest*. 1988;94(6):1200-4.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.

190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. 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 Aug;6(8):e1000132.
194. White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001106.
195. Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2007;356(17):1751-8.
196. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, Bradley TD. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J.* 2003;21(2):241-7.
197. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:656-664.
198. Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:773-780.

199. 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.
200. Campos-Rodriguez F, Peña-Griñan N, Reyes-Nuñez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, Fernandez-Palacin A. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest*. 2005;128(2):624-33.
201. 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(2):67-72.
202. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):757-64.
203. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50(2):417-23.
204. Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2003;124:594-601.
205. Salako BL, Ayodele OE. Observed factors responsible for resistant hypertension in a teaching hospital setting. *Afr J Med Med Sci* 2003;32:151.
206. Stepnowsky CJ Jr, Moore PJ. Nasal CPAP treatment for obstructive sleep apnea: developing a new perspective on dosing strategies and compliance. *J Psychosom Res*. 2003;54(6):599-605.

207. McGown AD, Makker HK, Battagel JM, L'Estrange PR, Grant HR, Spiro SG. Long-term use of mandibular advancement splints for snoring and obstructive sleep apnoea: a questionnaire survey. *Eur Respir J*. 2001;17(3):462-6.
208. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2007;11(1):1-22.
209. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, Pierce RJ. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 656–664.
210. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Bruggemann T, Stern R, Schultheib HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. *Eur Heart J* 2000; 21: 315-20.
211. Muller D, Lampe F, Wegscheider K, Schultheiss HP, Behrens S. Annual distribution of ventricular tachycardias and ventricular fibrillation. *Am Heart J* 2003; 146: 1061-65.
212. Sheth T, Nair C, Muller J, Yusuf S. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1916-19.
213. Kloner RA, Poole WK, Perritt RL. When throughout the year is coronary death most likely to occur? A 12-year population-based analysis of more than 220 000 cases. *Circulation* 1999;100:1630–4.
214. Zipes D. Warning: the short days of winter may be hazardous to your health. *Circulation* 1999; 100: 1590-92.
215. Seretakis D, Lagiou P, Lipworth L, Signorello LB, Rothman KJ, Trichopoulos D. Changing seasonality of mortality from coronary heart disease. *JAMA*. 1997;278(12):1012-4.
216. Ornato JP, Peberdy MA, Chandra NC, Bush DE. Seasonal pattern of acute myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(7):1684-8.

217. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the Second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1226-33.
218. Wilkinson P, Pattenden S, Armstrong B, et al. Vulnerability to winter mortality in elderly people in Britain: population based study. *BMJ* 2004;329:647.
219. Barnett AG, Dobson AJ, McElduff P, Salomaa V, Kuulasmaa K, Sans S. Cold periods and coronary events: an analysis of populations worldwide. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:551-7.
220. Danet S, Richard F, Montaye M, et al. Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. A 10-year survey: the Lille-World Health Organization MONICA project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *Circulation* 1999;100:E1-7.
221. Chang CL, Shipley M, Marmot M, Poulter N. Lower ambient temperature was associated with an increased risk of hospitalization for stroke and acute myocardial infarction in young women. *J Clin Epidemiol* 2004;57:749-57.
222. Donaldson GC, Tchernjavskii VE, Ermakov SP, Bucher K, Keatinge WR. Winter mortality and cold stress in Yekaterinburg, Russia: interview survey. *BMJ* 1998;316:514-8.
223. Gerber Y, Jacobsen SJ, Frye RL, Weston SA, Killian JM, Roger VL. Secular trends in deaths from cardiovascular diseases: a 25-year community study. *Circulation* 2006;113:2285-92.
224. Marchant B, Ranjadayalan K, Stevenson R, et al. Circadian and seasonal factors in the pathogenesis of acute myocardial infarction: the influence of environmental temperature. *Br Heart J* 1993;69:385-7.
225. Boulay F, Berthier F, Sisteron O, et al. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation* 1999;3:280-6.

226. Rigo JC, Louzada BA, Bastos CMA, et al. Influence of Seasonal Changes of Weather on Mortality of Different Age Groups in Porto Alegre City. *Revista de Medicina da PUCRS* 2000;10:286-291.
227. Phillips DP, Jarvinen JR, Abramson IS, et al. Cardiac mortality is higher around Christmas and New Year's than at any other time: the holidays as a risk factor for death. *Circulation*. 2004;110(25):3781-8.
228. Beard CM, Fuster V, Elveback LR. Daily and seasonal variation in sudden cardiac death, Rochester, Minnesota, 1950-1975. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 704-6.
229. The Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet* 1997; 349: 1341-46.
230. Kloner RA, Das S, Poole WK, et al. Seasonal variation of myocardial infarct size. *Am J Cardiol* 2001;88:1021– 4.
231. Rumel D, Riedel LF, Latorre Mdo R, Duncan BB. [Myocardial infarct and cerebral vascular disorders associated with high temperature and carbon monoxide in a metropolitan area of southeastern Brazil]. *Rev Saude Publica*. 1993;27(1):15-22.
232. Pell JP, Cobbe SM. Seasonal variations in coronary heart disease. *QJM*. 1999;92(12):689-96.
233. Goerre S, Egli C, Gerber S, Defila C, Minder C, Richner H, Meier B. Impact of weather and climate on the incidence of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2007;118(1):36-40.
234. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994;343:435–9.
235. Wilmschurst P. Temperature and cardiovascular mortality. *BMJ* 1994; 309:1029 –30.

236. Marchant B, Donaldson G, Mridha K, Scarborough M, Timmis AD. Mechanisms of cold intolerance in patients with angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:630–6.
237. Jehn M, Appel LJ, Sacks FM, Miller ER, 3rd. The effect of ambient temperature and barometric pressure on ambulatory blood pressure variability. *Am J Hypertens* 2002;15:941–5.
238. Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T, et al. Seasonal variations in office, home and 24 h ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:1421–5.
239. Hammoudeh AJ, Alhaddad IA. Triggers and the onset of acute myocardial infarction. *Cardiol Rev.* 2009;17(6):270-4.
240. Kloner RA. Natural and unnatural triggers of myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;48(4):285-300.
241. Keatinge WR, Coleshaw SR, Easton JC, Cotter F, Mattock MB, Chel R. Increased platelet and red cell counts, blood viscosity, and plasma cholesterol levels during heat stress, and mortality from coronary and cerebral thrombosis. *Am J Med* 1986; 81: 795-800.
242. Yanovski JA, Yanovski SZ, Sovik KN, et al. A prospective study of holiday weight gain. *N Engl J Med.* 2000;342(12):861-7.
243. Shephard RJ, Aoyagi Y. Seasonal variations in physical activity and implications for human health. *Eur J Appl Physiol.* 2009;107(3):251-71.
244. Lewy AJ, Emens JS, Songer JB, et al. Winter Depression: Integrating mood, circadian rhythms, and the sleep/wake and light/dark cycles into a bio-psycho-social-environmental model. *Sleep Med Clin.* 2009;4(2):285-299.
245. Oyane NM, Bjelland I, Pallesen S, et al. Seasonality is associated with anxiety and depression: the Hordaland health study. *J Affect Disord.* 2008;105(1-3):147-55.

246. Näyhä S. Cold and the risk of cardiovascular diseases. A review. *Int J Circpolar Health*. 2002;61(4):373-80.
247. Gerber Y, Jacobsen SJ, Killian JM, Weston SA, Roger VL. Seasonality and daily weather conditions in relation to myocardial infarction and sudden cardiac death in Olmsted County, Minnesota, 1979 to 2002. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(2):287-92.
248. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure in a cold climate. Seasonal variation in heart failure-related morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2002 6;39(5):760-6.
249. Pimentel M, Grudtner L, Zimmerman LI. Seasonal variation of ventricular tachycardia registered in 24-hour Holter monitoring. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(4):403-6.
250. Sharovsky R, César LAM. Increase in mortality due to myocardial infarction in the brazilian city of São Paulo during winter. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 106-9.
251. Sharovsky R, César LAM, Ramires JAF. Temperature, air pollution, and mortality from myocardial infarction in São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1651-57.
252. Gonçalves FL, Braun S, Dias PL, Sharovsky R. Influences of the weather and air pollutants on cardiovascular disease in the metropolitan area of São Paulo. *Environ Res*. 2007;104(2):275-81.
253. Murphy NF, Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Seasonal variation in morbidity and mortality related to atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2004;97(2):283-8.
254. Weerasinghe DP, MacIntyre CR, Rubin GL. Seasonality of coronary artery deaths in New South Wales, Australia. *Heart*. 2002;88(1):30-4.
255. Barnett AG, de Loooper M, Fraser JF. The seasonality in heart failure deaths and total cardiovascular deaths. *Aust N Z J Public Health*. 2008;32(5):408-13.

256. Moineddin R, Nie JX, Domb G, Leong AM, Upshur RE. Seasonality of primary care utilization for respiratory diseases in Ontario: a time-series analysis. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:160.
257. Langford IH, Bentham G. The potential effects of climate change on winter mortality in England and Wales. *Int J Biometeorol.* 1995;38(3):141-7.
258. Woodhouse PR, Khaw KT, Plmer M. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens.* 1993;11(11):1267-74.
259. Youn JC, Rim SJ, Park S, Ko YG, Kang SM, Choi D, Ha JW, Jang Y, Chung N. Arterial stiffness is related to augmented seasonal variation of blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press.* 2007;16(6):375-80.
260. Hermoni D, Froom P, Froom J. Age, seasonality and health. *Isr J Med Sci.* 1996;32(1):66-9.
261. Ogawa NK, Sugenoja J, Ohnishi N, Imai K. Preferred ambient temperature for old and young men in summer and winter. *Int J Biometeorol* 1992; 36: 1-4.
262. Florez-Duquet M, McDonald RB. Cold-induced thermoregulation and biological aging. *Physiol Rev* 1998;2:339–58.
263. Douglas AS, Allan TM, Rawles JM. Composition of seasonality of disease. *Scott Med J.* 1991;36(3):76-82.
264. Olson AL, Swigris JJ, Raghu G, Brown KK. Seasonal variation: mortality from pulmonary fibrosis is greatest in the winter. *Chest.* 2009;136(1):16-22.
265. Morris RD, Naumova EN. Carbon monoxide and hospital admissions for congestive heart failure: evidence of an increased effect at low temperatures. *Environ Health Perspect* 1998;106:649–53.

266. Zanobetti A, Redline S, Schwartz J, Rosen D, Patel S, O'Connor GT, Lebowitz M, Coull BA, Gold DR. Associations of PM10 with sleep and sleep-disordered breathing in adults from seven U.S. urban areas. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):819-25.
267. Honma K, Honma S, Kohsaka M, et al. Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and temperature rhythm. *Am J Physiol.* 1992;262(5 Pt 2):R885-91.
268. Kohsaka M, Fukuda N, Honma K, et al. Seasonality in human sleep. *Experientia.* 1992;48(3):231-3.
269. Askenasy JJ, Goldstein R. Does a subtropical climate imply a seasonal rhythm in REM sleep? *Sleep.* 1995;18(10):895-900.
270. Herer P, Lavie P. Nonreplicability of seasonal rhythm in REM sleep in a subtropical climate. *Sleep.* 1997;20(5):359-61.
271. Lavie P, Gertner R, Zomer J, Podoshin L. Breathing disorders in sleep associated with "microarousals" in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 1981;92(5-6):529-33.
272. McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(4):625-8.
273. Kramer MF, De La Chaux R, Dreher A, Pfrogner E, Rasp G. Allergic rhinitis does not constitute a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol.* 200;121(4):494-9.
274. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):S757-62.
275. Stuck BA, Czajkowski J, Hagner AE, Klimek L, Verse T, Hörmann K, Maurer JT. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):663-8.

276. Kohsaka M, Fukuda N, Honma K, Honma S, Morita N. Seasonality in human sleep. *Experientia*. 1992;48(3):231-3.
277. Okamoto-Mizuno K, Tsuzuki K. Effects of season on sleep and skin temperature in the elderly. *Int J Biometeorol*. 2010;54(4):401-9.
278. Øyane NM, Ursin R, Pallesen S, Holsten F, Bjørvatn B. Self-reported seasonality is associated with complaints of sleep problems and deficient sleep duration: the Hordaland Health Study. *J Sleep Res*. 2008;17(1):63-72.
279. Muliol J, Maurer M, Bousquet J. Sleep and allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):415-9.
280. Halberg F. Chronobiology: methodological problems. *Acta Med Rom*, 1980;18:399–440.
281. Barnett, A.G., Dobson, A.J. *Analysing Seasonal Health Data*. Springer. 2010.

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Submetido ao Chest Journal

(CHEST-11-0493)

Fator de impacto: 6.26

**IS SLEEP APNEA A WINTER DISEASE? METEOROLOGICAL AND SLEEP
LABORATORY EVIDENCE COLLECTED OVER ONE DECADE.**

Cristiane Maria Cassol^{1*}, Tiago Cataldo Breitenbach², Fernando Augusto Boeira Sabino da Silva³, Marcia Kraide Fischer⁴, Gabriel Natan Pires⁵, Maria do Carmo Sfreddo Lenz⁶, Ângelo José Gonçalves Bós⁷, Denis Martinez⁸

Cassol, CM; Breitenbach TC; Silva, FABS; Fischer, MK; Pires, GN; Lenz, MCS; Bós, AJG; Martinez, D.

1. PT, MSc. Post Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); cristianecassol@gmail.com*

2. Medical Student. School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); tiagobre@gmail.com

3. Statistician, MSc. Institute of Mathematics: Department of Statistics. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); fsabino@ufrgs.br

4. PT, MSc. Post Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); mkraidef@gmail.com

5. Biomedical researcher. Department of Psychobiology, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); gnspires@gmail.com

6. MD, PhD. Sleep Clinic; maria@sono.com.br

7. MD, PhD. Institute of Geriatrics and Gerontology, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS); angelo.bos@pucrs.br

8. MD, PhD. Post Graduate Program in Medical Sciences and Cardiology and Cardiovascular Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Sleep Clinic; dm@ufrgs.br

***CORRESPONDING AUTHOR**

Cristiane Maria Cassol

Address: Cardiology Division - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Porto Alegre, RS - Brazil - 90035-903

Telephone number: +55 51 3359-8289

Fax number: +55 51 3022-2282

E-mail address: cristianecassol@gmail.com (Cassol, CM)

CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURES:

No potential conflict of interest exists for any of the authors.

FINANCIAL SUPPORT:

Financial support was granted by the Brazilian Government (CAPES e CNPq grants) through a research incentive fund (FIPE) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

ABSTRACT

Background: Sleep apnea is associated with cardiovascular outcomes that are more frequent in winter. The hypothesis that apnea-hypopnea index (AHI) of patients undergoing polysomnography in the winter may be higher than in summer was tested.

Methods: The retrospectively analyzed database included 7,523 patients of both genders undergoing in-laboratory baseline polysomnography to investigate any complaint of disordered sleep, during one decade, between January 2000 and December 2009. Data on climate, air pollution, and mortality were obtained from official organs of Porto Alegre, Brazil. AHI was the main outcome variable.

Results: The cosinor analysis confirmed the existence of a circannual pattern for AHI, with acrophase in August, austral winter, and nadir during February. AHI in the six months with colder weather was $26.5 \pm 25.2/h$ and in warm weather was 23.4 ± 24.1 ($P < 0.0001$), even after adjusting for gender, age, and body mass index. A higher cardiorespiratory mortality was evident in the colder months. The AHI correlated inversely with ambient temperature and directly with atmospheric pressure, relative air humidity, and carbon monoxide levels. Correlations with precipitation, particulate air matter < 10 micrometers, sulfur dioxide, and ozone did not reach significance.

Conclusion: Patients undergoing polysomnography in wintertime present more sleep disordered breathing events than in other seasons. This finding generates the hypothesis that apnea-hypopnea index may be related to epidemiological phenomena such as the escalation in cardiac mortality in the winter.

Key words: obstructive sleep apnea, apnea-hypopnea index, polysomnography, winter disease, seasonality, cosinor analysis

ABBREVIATION LIST:

AHI: apnea-hypopnea index

BMI: body mass index

CVD: cardiovascular disease

CO: carbon monoxide

CW: cold weather

DBP: diastolic blood pressure

ESS: Epworth sleepiness scale

FEPAM: State Foundation for Environmental Protection

GLM: generalized linear models

OSA: obstructive sleep apnea

OAI: obstructive apnea index

PLM: periodic limb movements

PM 10: particulate air matter less than 10 μm in aerodynamic diameter

PSG: polysomnography

REM: rapid eye movement

SaO₂: arterial oxygen saturation

SBP: systolic blood pressure

SO₂: sulfur dioxide

WW: warm weather

1) How does this advance the field?

This is the first report on seasonality of obstructive sleep apnea (OSA) severity and the first performed in a humid subtropical climate. Owing to the large sample size, our findings represent convincing evidence that at least a fraction of the population undergoing polysomnography to investigate sleep disorders in the winter displays more severe OSA.

2) What are the clinical implications?

In wintertime, people undergoing polysomnography display higher apnea-hypopnea index and more numerous obstructive events than in other seasons. This generates the hypothesis that the higher number of apnea events influence winter-related increase of cardiovascular and respiratory mortality.

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is cause of morbidity and mortality,¹⁻⁵ in connection with several cardiovascular outcomes,⁶⁻⁹ including sudden death.¹⁰ Seasonal variation is clearly observed in cardiovascular diseases,¹¹⁻¹³ with the highest incidence of acute coronary events occurring in winter.^{14,15}

A few studies on sleep and climate failed to show significant seasonal changes in sleep-related breathing measures.¹⁶⁻¹⁷ Sleep efficiency, sleep quality, sleep onset, and sleep duration are influenced by season-related changes, although results are divergent.¹⁸⁻²¹ Previous reports suggest that OSA is aggravated by climate conditions, atmospheric pressure, air pollution,²² and factors potentially affected by seasons like body weight,²³ allergic rhinitis,²⁴⁻²⁵ and pharyngeal permeability.²⁶ Data on seasonal variation of OSA severity were not found in extensive literature reviews.

The influence of seasons on cardiovascular mortality in parallel with the association of OSA to cardiorespiratory outcomes led to the hypothesis that meteorological and atmospheric conditions influence the severity of sleep apnea in a seasonal fashion, detectable by cosinor analysis of one decade of polysomnography (PSG) results.

METHODS AND MATERIALS

RESEARCH SUBJECTS

The results of in-laboratory full-night PSG studies performed in 7,523 consecutive patients, referred to a university-affiliated sleep clinic to investigate a suspected sleep disorder, from January 2000 to December 2009 were analyzed retrospectively. We included studies carried out in individuals of both genders, and aged 18 years and older. Only diagnostic, baseline, intervention-free PSGs were included. PSGs lasting less than six hours or with less than 3.5 hours of time asleep were excluded.

On arrival at the sleep laboratory, height and weight were measured on a clinical scale, blood pressure was assessed using a mercury gage sphygmomanometer, pulse was counted, and waist and neck circumferences were measured. Patients filled forms with sleep questionnaires, the Epworth sleepiness scale (ESS), and signed permission for the use of their data. This study was approved by the institutional ethics committee (n° 06-656).

SEASONAL DATA

All PSGs were done in the city of Porto Alegre, Brazil, at latitude 30° South. PSG data were grouped by month as: winter (June to August), spring (September to November), summer (December to February), fall (March to May). Data were also grouped in months of warm weather (WW; November to April), with mean environment temperature above

20°C, and in the months of cold weather, with temperature below 20°C (CW; May to October).

Climate conditions, including monthly averaged meteorological variables such as local ambient temperature, atmospheric pressure, relative air humidity, and precipitation, for the years 2000 to 2009, were obtained from the 8th District of Meteorology of the National Institute of Meteorology, and monthly air pollution averaged – particulate air matter (PM 10), sulfur dioxide (SO₂), carbon monoxide (CO), and ozone for the years 2003 to 2009, from the State Foundation for Environmental Protection (FEPAM). Respiratory and cardiovascular mortality from 2000 to 2009 was obtained from the State Secretary of Health.

POLYSOMNOGRAPHY

Full-night PSGs were carried out at the sleep laboratory as previously described.²⁷ Succinctly, electroencephalograms (C3–A2 and C4–A1; since 2007, C4–A1, F4–A1 and O2–A1), electro-oculograms, electromyograms, and electrocardiogram have been recorded. The recordings were carried out under indoor temperatures between 20°-24°C. Until 2007, sleep scoring followed the standard rules of Rechtschaffen and Kales,²⁸ but after that it was slightly changed to comply with the American Academy of Sleep Medicine (AASM) recommendations.²⁹ Comparing pre and post 2007 data, significant changes were evident only in latency to N1 (5-minute reduction; $P < 0.001$) and in percentage of stage N1 (2% increase; $P < 0.001$).

Airflow was measured by a nasal cannula connected to a pressure transducer (EMSA, Brazil; Ultima, Braebon, Canada). Respiratory effort was assessed by respiratory inductance plethysmography (Respirtrace, AMI, NY, USA; Q-RIP, Braebon, Canada), and oxygen saturation by a pulse oximeter (BCI, USA and NONIN, USA). Apnea was defined as longer than 10 seconds reduction of airflow below 10% of baseline; hypopnea as longer than 10 seconds reduction of airflow below 50% or more of baseline, accompanied by a 3% or larger oxygen desaturation or by an arousal. AHI was calculated dividing number of apneas and hypopneas per hour of sleep, not including respiratory-effort related arousals. The AHI obtained before and after the 2007 AASM scoring rules was similar (25.0 ± 24.8 vs. 25.1 ± 24.6 AH/h; $P = 0.9$).

Snoring was graded from 0 to 10 based on the analysis of the whole night snore record diagram, being 0 absence of snoring activity and 10 maximum intensity snoring for every breath during sleep. Presence of cardiac arrhythmias was assigned when individuals displayed during sleep tachycardia (heart rate above 100 bpm or 90 bpm after 2007), bradycardia, and premature beats.

The sleep physician responsible for the PSG reports was the same for all the collection period (DM). The scoring staff had additions along the 10-year period, but keeping the chief element stable (MCSL). During the summer vacations, the scoring personnel remain unchanged since the demand is lowered.

STATISTICAL ANALYSIS

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences, version 16 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Comparisons were made by Student's t test, Pearson's chi-square test, and ANOVA with post-hoc Bonferroni comparison. Spearman's coefficients were used for correlations between non-normally distributed variables. Generalized linear models (GLM) were utilized to assess the differences in PSG variables, adjusting for age, gender, and body mass index (BMI). Findings with probability of alpha error < 5% were considered significant.

Seasonality was analyzed by cosinor analysis, using the R software, version 2.12.0. The amplitude, acrophase, mesor, and phase were calculated for AHI, OAI, number of apneas, and lowest SaO₂.³⁰ The regression coefficients β_0 , β_1 , and β_2 are the coefficients for the mesor, cosine and sine components, respectively, and collectively describe the cosine curve. GLM were used to measure the change in seasonal variation over the period of study.³¹ AHI, OAI, and number of apnea were fitted by an over-dispersed Poisson regression model including sinusoidal (parametric) components as explanatory variables with canonical link and over-dispersion accounted. A beta regression model was fitted for lowest saturation via maximum likelihood using analytical gradient (quasi-newton optimization) and starting values from an auxiliary linear regression of the transformed response. The mean was linked, as in generalized linear models (GLMs), to the responses through a logit link (which is suited for the analysis of data collected retrospectively).

Daily rhythm parameters (i.e., mesor, amplitude and acrophase) and their standard errors were estimated. Standard errors of amplitude and acrophase were estimated using delta method. Likelihood ratio and Wald tests were used to compare the reduced model (with only an intercept) to the full model (cosinor). After the fit of the models, we performed diagnostic analyses in order to check the goodness-of-fit of the estimated models (graphical tools for detecting departures from the postulated models and influential observations).

RESULTS

The means of anthropometric and clinical characteristics of the different populations undergoing PSG in each season are shown in Table 1. A clear male predominance is seen for all seasons, with significant difference between winter and fall. Although no difference is seen in BMI after adjustment for gender, waist and neck circumference are significantly larger in the cases undergoing PSG in the winter. Means of polysomnographic sleep and cardiorespiratory variables by season of attendance are shown in Table 2. Few sleep variables remain significant after adjustment. The cardiorespiratory variables, however, resist control for age, gender, and BMI. Results of statistical analysis between CW and WW of clinical and polysomnographic characteristics stratified by gender and age groups are available in tables (e-table 3, 4, 5 and 6).

Individuals with insomnia chief complaint represent a significantly lower percentage of the population undergoing PSG in CW than in WW (13 vs. 15%; $p=0.013$). These individuals have higher AHI in CW than WW (12 ± 16 vs. 10 ± 14 ; $p=0.046$).

Respiratory and cardiovascular mortalities, averaged by month, plotted together with mean temperature are seen in Figure 1. A higher mortality is evident in the colder months. Box-plots of AHI in CW and WW by year are represented in Figure 2. Every year the median AHI are significantly higher in CW.

As shown in Figure 3, the existence of a statistically significant circannual rhythm for AHI, OAI, and number of apneas were confirmed by the cosinor analysis, with acrophase in August, and nadir in February. Lowest SaO₂ showed acrophase in February, and nadir in August. No significant differences in seasonal patterns were seen among years.

All atmospheric conditions are significantly different among seasons, except for SO₂ levels. The AHI correlates inversely with ambient temperature ($\rho = -0.254$, $P = 0.005$), and directly with atmospheric pressure ($\rho = 0.29$, $P = 0.001$), relative air humidity ($\rho = 0.261$, $P = 0.004$), and CO levels ($\rho = 0.362$, $P = 0.016$). Correlations of AHI with precipitation, and atmospheric levels of PM₁₀, SO₂, and ozone did not reach significance.

DISCUSSION

The present results demonstrate differences in the PSG findings recorded in varying populations with the changing of seasons. To our best knowledge, this is the first report on seasonality of OSA severity and the first analysis of sleep-climate relationship performed in a humid subtropical climate. Owing to the large sample size, our findings

represent convincing evidence that at least a fraction of the population undergoing PSG to investigate sleep disorders in the winter displays more severe OSA.

As seen in figure 1, the temperature-mortality correlation is evident in our region. Respiratory infections are more incident in the winter and have been implicated in the higher myocardial infarction rate, supposedly by activating inflammatory pathways.³²⁻³³ More than a local phenomenon, restricted to the upper airway, OSA involves systemic processes leading to inflammation and increased health risks.^{1,34-35} Vis-a-vis our results, we hypothesize that OSA may be an intermediary step between upper airway obstruction and myocardial ischemic events, either above and beyond inflammation or via inflammation.³⁶⁻

38

Explanatory mechanisms for the winter peak in the incidence of cardiovascular outcomes include several winter-related phenomena. Most often cited are: sympathetic activity, heart rate, blood pressure, myocardial oxygen demand, activity of the renin-angiotensin system, platelet aggregation, and coagulability.³⁹⁻⁴⁰ Additional wintertime-related factors, often cited as pathogenic are: higher rates of depression,⁴¹ anxiety,⁴² more prominent food and alcohol intake, and weight gain as well as decreased physical activity.⁴³ No citation of OSA as a putative mechanism for increase of cardiovascular mortality in cold weather was found in extensive literature searches.

Reasons often implicated in the pathogeny of increased cardiovascular mortality in boreal winter are the festivities leading to overeating and drinking with consequent weight gain.⁴⁴⁻⁴⁵ In Porto Alegre, a winter peak of cardiovascular and respiratory mortality

is seen in Figure 1, agreeing with previous Brazilian data.⁴⁶ Even austral winter not coinciding with such commemorations, mortality is higher in the coldest months in Brazil,⁴⁷ strengthening a putative sleep apnea-mortality connection.

In figure 2, the upper whisker of AHI distribution is consistently higher in CW, suggesting that the group of cases with more severe OSA is prompted to attend the sleep clinic in CW. This can be due to exposure to winter-related upper-airway problems that increase OSA severity⁴⁸ or to different body composition of the population seeking diagnosis in the winter. The difference in BMI (<1%) and weight (1.4 kg; 1.7%) between populations undergoing PSG in WW to CW is clinically negligible. It has been shown, however, that a 10% increase in body weight increases six times the “risk of developing moderate or worse OSA”.⁴⁹ It is, hence, possible that even populations with modest differences in weight can display significant differences in AHI as observed in the present data. Among people with the same weight, the subset with thicker necks is at greater risk for OSA.⁵⁰ The individuals with thicker necks may be more often compelled to attend a sleep clinic in winter when their symptoms become more prominent.

One possible explanation for changes in OSA severity has recently been raised by Zanobetti et al.’s data on PM 10.²² Our findings are in contrast with theirs since in Porto Alegre PM10 does not correlate with AHI, in spite of being higher in CW (p= 0.027). Among the pollutants that simultaneously increase in CW in Porto Alegre, PM10, CO, and SO₂, only CO correlates with AHI.

Askenasy e Goldstein¹⁶ analyzed 615 PSGs obtained in their laboratory in different male patient populations during four years. This study suggested the existence of a circannual rhythm for the REM sleep time, analyzed by cosinor method, without significant seasonal changes in sleep-related breathing measures. The difference in sample clinical characteristics, number of cases, and data collection period, besides the climate peculiarities, may explain the differences from the present results.

One possible concern regarding the design of the present study could be differences in PSG scoring in summer or winter due to season-related rotation of laboratory personnel. This is not the case here; leaves were taken in summer, when workload is lower, not involving staff replacement. The stability in the AHI difference between CW and WW, along the ten-year collection period, is vouched in figure 2. Even with changes of equipment, criteria, addition of personnel, the higher AHI in CW is maintained relatively constant. Absence of systematic scoring bias is indicated by the seasonal similarity of periodic limb movement index in table 2. The significant changes observed in the remaining variables, therefore, are less likely operator-related.

Our study is retrospective, using a convenience sample, both important limitations in answering our research question. Also, because of its cross-sectional design, the uncertainty persists as to whether winter-related OSA severity is higher in one given individual. The external validity of the present study is limited by it not being a population-based study. The results, therefore, are applicable solely to the population attending sleep clinics, predominantly people with intense snoring problems but without serious comorbidities. The present data provides no apparent reason for more severely affected

OSA cases to seek help in the winter. This possibility, however, remains as a likely explanation for our findings and cannot be dismissed. The optimal design of a populational prospective study may be excessively difficult to implement. The question of being OSA a winter disease remains partly unanswered. The present results, however, are hypothesis generating.

CONCLUSIONS

In summary, the existence of a substantial variation in the AHI of patients undergoing PSG with the changing of seasons was uncovered. In wintertime, people undergoing PSG display higher AHI and more numerous obstructive events than in other seasons. This generates the hypothesis that a higher number of apnea events may influence winter-related increase of cardiovascular and respiratory mortality and warrants further investigation.

ACKNOWLEDGEMENTS

Rogério Rezende from the 8th District of Meteorology of the National Institute of Meteorology (8° DISME/INMET) for providing the temperature, humidity, atmosphere pressure, and precipitation data.

Felipe Norte Pereira from State Foundation for Environmental Protection – (PRO-AR/FEPAM) for providing the air pollution data.

Dr. Paulo Grassi, Cristina Schlottgen, and Rosane Kozlowski from the State Secretary of Health (NIS/SES-RS) for providing the respiratory and circulatory mortality data.

Dra. Maria Paz Hidalgo, Giovana Dantas, and Marilyn Agranonik contributed in the statistical analysis.

REFERENCES

1. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.
2. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22(5):667-89.
3. He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest.* 1988;94(1):9-14.
4. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31(8):1071-8.
5. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000132.
6. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, et al. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest.* 2008;133(4):927-33.
7. Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, et al. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest.* 2008;133(3):793-804.
8. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J.* 2006;28(3):596-602.

9. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):19-25.
10. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1206-14.
11. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. The Eurowinter Group. *Lancet.* 1997;349(9062):1341-6.
12. Gerber Y, Jacobsen SJ, Killian JM, et al. Seasonality and daily weather conditions in relation to myocardial infarction and sudden cardiac death in Olmsted County, Minnesota, 1979 to 2002. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(2):287-92.
13. Muller D, Lampe F, Wegscheider K, et al. Annual distribution of ventricular tachycardias and ventricular fibrillation. *Am Heart J.* 2003;146(6):1061-5.
14. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, et al. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(6):1226-33.
15. Zipes DP. Warning: the short days of winter may be hazardous to your health. *Circulation.* 1999;100(15):1590-2.
16. Askenasy JJ, Goldstein R. Does a subtropical climate imply a seasonal rhythm in REM sleep? *Sleep.* 1995;18(10):895-900.

17. Herer P, Lavie P. Nonreplicability of seasonal rhythm in REM sleep in a subtropical climate. *Sleep*. 1997;20(5):359-61.
18. Lehnkering H, Siegmund R. Influence of chronotype, season, and sex of subject on sleep behavior of young adults. *Chronobiol Int*. 2007;24(5):875-88.
19. Pallesen S, Nordhus IH, Nielsen GH, et al. Prevalence of insomnia in the adult Norwegian population. *Sleep*. 2001 1;24(7):771-9.
20. Honma K, Honma S, Kohsaka M, et al. Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and temperature rhythm. *Am J Physiol*. 1992;262(5 Pt 2):R885-91.
21. Kohsaka M, Fukuda N, Honma K, et al. Seasonality in human sleep. *Experientia*. 1992;48(3):231-3.
22. Zanobetti A, Redline S, Schwartz J, Rosen D, Patel S, O'Connor GT, Lebowitz M, Coull BA, Gold DR. Associations of PM10 with sleep and sleep-disordered breathing in adults from seven U.S. urban areas. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):819-25.
23. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21.
24. McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(4):625-8.
25. Muliol J, Maurer M, Bousquet J. Sleep and allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):415-9.

26. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2005;99(6):2440-50.
27. Lenz MC, Martinez D. Awakenings change results of nighttime ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit.* 2007;12(1):9-15.
28. Rechtschaffen A, Kales A, eds. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages of human subjects. Washington, DC: US Government Printing Office; 1968. NIH publication 204.
29. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed.: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
30. Barnett, A.G., Dobson, A.J. *Analysing Seasonal Health Data.* Springer. 2010.
31. McCullagh P. and Nelder, J. A. *Generalized Linear Models.* London: Chapman and Hall. 1989.
32. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J.* 2008;29(11):1350-8.
33. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(10):601-10.

34. Olson LJ, Olson EJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea and platelet activation: another potential link between sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Chest*. 2004;126(2):339-41.
35. Von Känel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest*. 2003;124(5):1956-67.
36. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2005;127(5):1674-9.
37. Carpagnano GE, Foschino-Barbaro MP, Resta O, et al. Oxidative stress and cardiovascular complications in sleep apnea. *Chest*. 2005;127(6):2294.
38. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Postgrad Med J*. 2009;85(1010):693-8.
39. Hammoudeh AJ, Alhaddad IA. Triggers and the onset of acute myocardial infarction. *Cardiol Rev*. 2009;17(6):270-4.
40. Kloner RA. Natural and unnatural triggers of myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48(4):285-300.
41. Lewy AJ, Emens JS, Songer JB, et al. Winter Depression: Integrating mood, circadian rhythms, and the sleep/wake and light/dark cycles into a bio-psycho-social-environmental model. *Sleep Med Clin*. 2009;4(2):285-299.

42. Oyane NM, Bjelland I, Pallesen S, et al. Seasonality is associated with anxiety and depression: the Hordaland health study. *J Affect Disord.* 2008;105(1-3):147-55.
43. Yanovski JA, Yanovski SZ, Sovik KN, et al. A prospective study of holiday weight gain. *N Engl J Med.* 2000;342(12):861-7.
44. Shephard RJ, Aoyagi Y. Seasonal variations in physical activity and implications for human health. *Eur J Appl Physiol.* 2009;107(3):251-71.
45. Phillips DP, Jarvinen JR, Abramson IS, et al. Cardiac mortality is higher around Christmas and New Year's than at any other time: the holidays as a risk factor for death. *Circulation.* 2004;110(25):3781-8.
46. Rigo JC, Louzada BA, Bastos CMA, et al. Influence of Seasonal Changes of Weather on Mortality of Different Age Groups in Porto Alegre City. *Revista de Medicina da PUCRS* 2000;10:286-291.
47. Sharovsky R, Cesar LA. Increase in mortality due to myocardial infarction in the Brazilian city of São Paulo during winter. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(1):106-9.
48. Brander PE, Soirinsuo M, Lohela P. Nasopharyngeal symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Effect of nasal CPAP treatment. *Respiration.* 1999;66(2):128-35.
49. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol.* 2005;99(4):1592-9.

50. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1998;157(1):280-283

FIGURES AND TABLES

Figure 1. Monthly means of ambient temperature (solid line) and cardiovascular (dotted line) and respiratory (dot-dash line) mortality from 2000 to 2009.

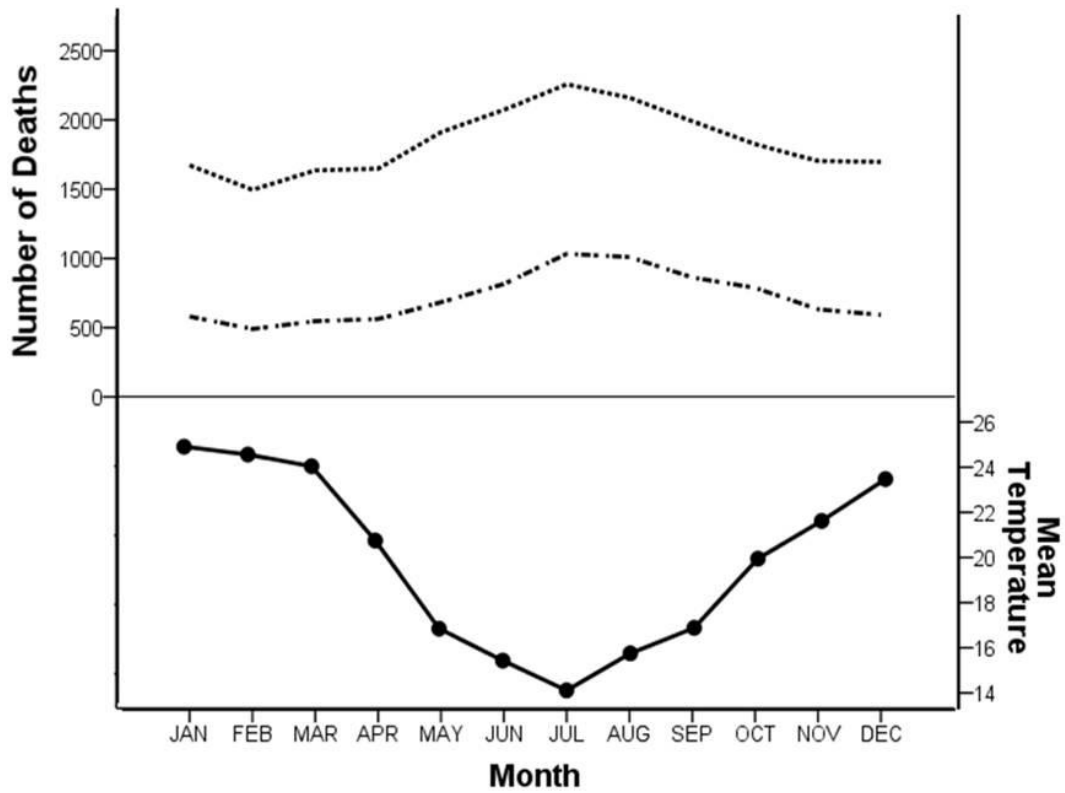


Figure 2. Box-plots of AHI in cold weather (grey boxes) and warm weather (clear boxes) by year.

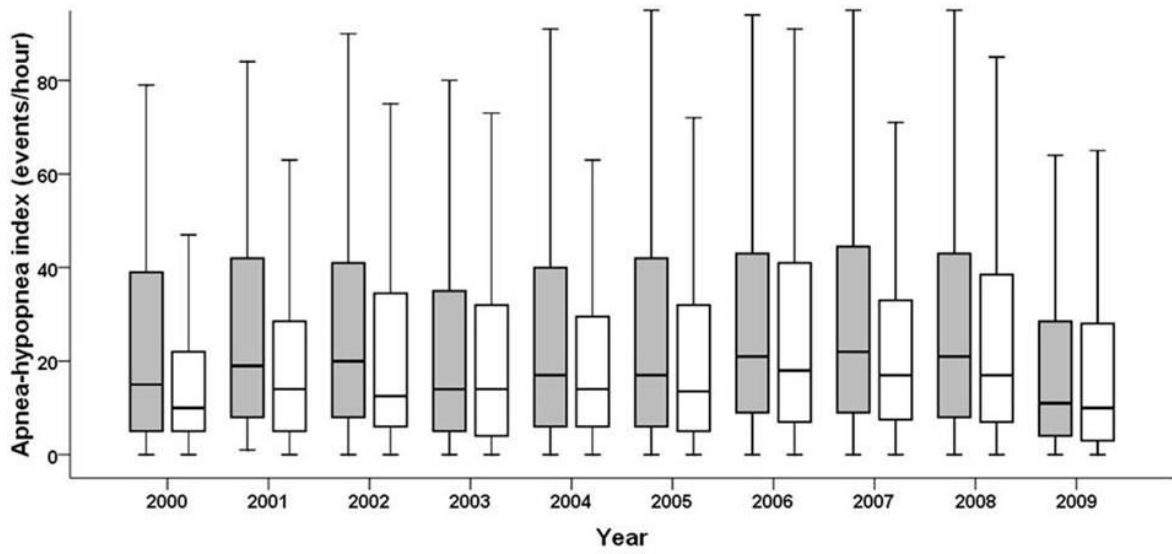


Figure 3. Cosinor curves averaging ten years of data on apnea-hypopnea index, number of apneas-hypopneas, obstructive apnea index, and lowest oxygen saturation.

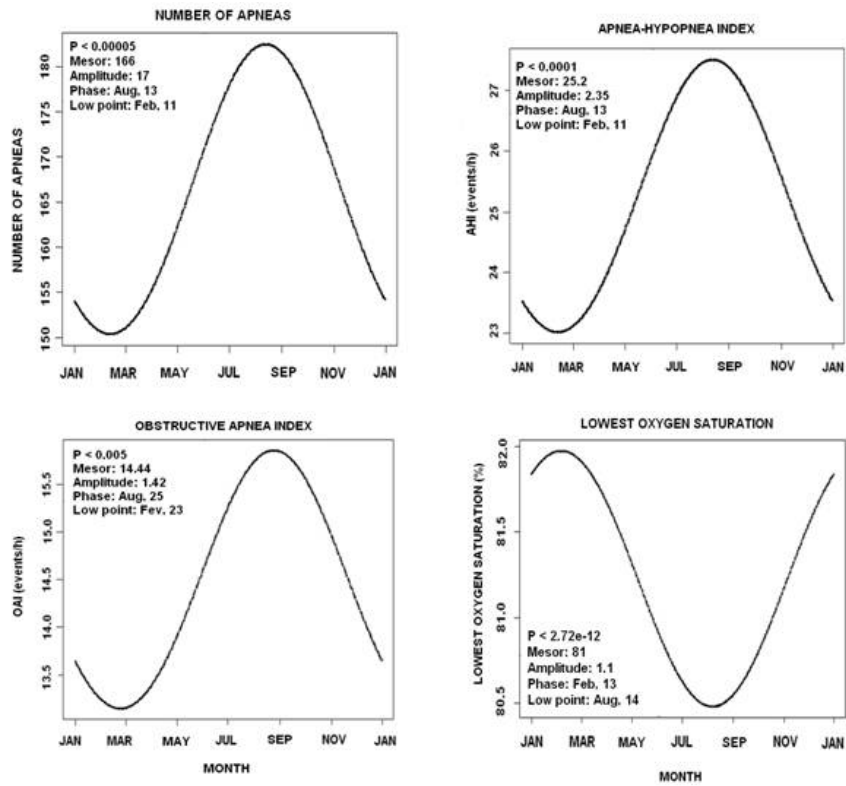


Table 1. Anthropometric and clinical characteristics of the different populations undergoing PSG over ten years, by season (mean ± DP)

| Variables | Winter n = 2161 | Spring n = 1994 | Summer n = 1518 | Fall n = 1850 | P One-way ANOVA | Post-hoc analysis P < 0.05 | *Model I | **Model II |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------------------|----------------------------------|--------------|---------------|
| Male gender (%) | 66.3 | 68.0 | 64.0 | 60.8 | 0.000 | W ≠ F | - | - |
| Age (years) | 46.5 ± 13.4 | 46.3 ± 13.3 | 45.8 ± 13.3 | 46.2 ± 14.0 | 0.579 | - | 0.431 | - |
| Body mass index (kg/m ²) | 28.6 ± 7.1 | 28.4 ± 5.8 | 28.3 ± 8.4 | 28.3 ± 7.0 | 0.560 | - | 0.635 | - |
| Weight (kg) | 83.1 ± 18.7 | 82.3 ± 18.4 | 81.6 ± 19.5 | 81.04 ± 20.2 | 0.013 | W ≠ F | 0.170 | - |
| Height (cm) | 170 ± 10.0 | 170 ± 10.1 | 170 ± 10.6 | 169 ± 10.4 | 0.001 | W ≠ F | 0.218 | - |
| Waist circumference (cm) | 98.0 ± 14.9 | 97.0 ± 14.8 | 96.7 ± 15.8 | 96.6 ± 16.0 | 0.134 | - | 0.155 | 0.005 |
| Neck circumference (cm) | 39.9 ± 4.8 | 39.5 ± 4.4 | 39.2 ± 4.6 | 39.1 ± 4.6 | 0.000 | W ≠ F; Su | 0.000 | 0.000 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 127 ± 14.5 | 126 ± 14.7 | 124 ± 15 | 126 ± 15.5 | 0.008 | W ≠ Su | 0.012 | 0.004 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 82 ± 10.4 | 81 ± 11.2 | 80 ± 11.1 | 80 ± 11.3 | 0.006 | W ≠ F; Su | 0.017 | 0.011 |
| Smoking current or former (%) | 37.8 | 39.3 | 37.6 | 37.4 | 0.688 | - | 0.838 | 0.871 |
| Pulse rate (bpm) | 77.9 ± 15.1 | 76.5 ± 16.0 | 78.1 ± 15.1 | 76.4 ± 13.6 | 0.144 | - | 0.144 | 0.224 |
| Epworth Sleepiness Scale | 13.3 ± 4.6 | 12.5 ± 4.8 | 13.4 ± 5.0 | 12.9 ± 5.0 | 0.002 | W ≠ Sp | 0.001 | 0.000 |
| Chief complaint Insomnia (n) % | (262) 12.1 | (252) 12.7 | (207) 13.6 | (303) 16.4 | 0.001 | W ≠ F | 0.006 | 0.068 |

Bonferroni post-hoc test; *Model I: adjusted P for male gender; **Model II: adjusted P for male gender, age, and BMI. Significance differences from results are shown in bold type; (P<0.05); W: Winter; Sp: Spring; Su: Summer, and F: Fall



Table 2. Means, standard deviations, and ANOVA models of polysomnographic sleep variables, respiratory and cardiac polysomnographic variables by season

| Variables | Winter n = 2161 | Spring n = 1994 | Summer n = 1518 | Fall n = 1850 | P One-way ANOVA | Post-hoc analyses | *Model I | **Model II |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------------------|----------------------|--------------|---------------|
| Total procedure time (min) | 474 ± 29 | 466 ± 31 | 470 ± 31 | 470 ± 31 | 0.000 | W ≠ Sp; Su; F | 0.000 | 0.000 |
| Total sleep time (min) | 400 ± 55 | 392 ± 55 | 396 ± 56 | 391 ± 57 | 0.000 | W ≠ Sp; F | 0.000 | 0.007 |
| Sleep efficiency (%) | 84.3 ± 10.3 | 84.2 ± 10.4 | 84.3 ± 10.3 | 83.2 ± 10.6 | 0.001 | W ≠ F | 0.010 | 0.171 |
| Stage W (%) | 9.6 ± 8.3 | 9.5 ± 8.2 | 9.4 ± 8 | 10.3 ± 8.7 | 0.008 | - | 0.021 | 0.111 |
| Stage N1 (%) | 8.5 ± 4.03 | 8.5 ± 4.13 | 7.9 ± 4.4 | 8.3 ± 4.2 | 0.000 | W ≠ Su | 0.000 | 0.070 |
| Stage N2 (%) | 54.1 ± 10.7 | 53.4 ± 10.5 | 54.7 ± 10.6 | 52.3 ± 10.5 | 0.000 | W ≠ F | 0.000 | 0.000 |
| Stage N3 (%) | 13.1 ± 7.2 | 13.4 ± 7.2 | 13.1 ± 6.9 | 13.6 ± 6.9 | 0.062 | - | 0.107 | 0.038 |
| Stage REM (%) | 14.7 ± 5.9 | 15.1 ± 6.05 | 14.9 ± 6 | 15.4 ± 6 | 0.003 | W ≠ F | 0.003 | 0.013 |
| N1 latency (min) | 14 ± 19 | 14 ± 18 | 15 ± 18 | 15 ± 19 | 0.018 | - | 0.088 | 0.153 |
| N2 latency (min) | 23 ± 23 | 22 ± 23 | 24 ± 23 | 24 ± 23 | 0.094 | - | 0.395 | 0.396 |
| N3 latency (min) | 51 ± 68 | 49 ± 68 | 46 ± 69 | 46 ± 64 | 0.084 | - | 0.139 | 0.235 |
| REM latency (min) | 118 ± 74 | 113 ± 64 | 115 ± 71 | 115 ± 71 | 0.141 | - | 0.131 | 0.629 |
| Stage changes (n) | 92 ± 43.3 | 87.3 ± 36.5 | 81.3 ± 34.1 | 87.2 ± 37.3 | 0.000 | W ≠ Sp; Su; F | 0.000 | 0.000 |
| Movement arousals (n) | 215 ± 161 | 209 ± 294 | 192 ± 158 | 192 ± 146 | 0.000 | W ≠ Su; F | 0.003 | 0.035 |
| Awakenings ≥ 5 min (n) | 2.6 ± 3.4 | 2.4 ± 2.1 | 2.4 ± 2.2 | 2.7 ± 2.3 | 0.004 | - | 0.007 | 0.046 |
| Periodic limb movements index (PLM/hour) | 7.13 ± 13.7 | 7.01 ± 13.5 | 7.74 ± 16 | 8.07 ± 17 | 0.630 | - | 0.384 | 0.885 |
| Central apneas (n) | 4.3 ± 6.02 | 4.5 ± 5.8 | 4.1 ± 5.4 | 4.2 ± 6.5 | 0.305 | - | 0.453 | 0.750 |
| Obstructive apneas (n) | 105 ± 136 | 100 ± 128 | 92 ± 132 | 88 ± 123 | 0.000 | W ≠ Su; F | 0.005 | 0.025 |
| Mixed apneas (n) | 4.1 ± 15.7 | 3.1 ± 12.2 | 4.4 ± 19.1 | 3.9 ± 16.0 | 0.083 | - | 0.040 | 0.006 |
| Hypopneas (n) | 71.1 ± 66.0 | 63.0 ± 59.0 | 59.3 ± 58.9 | 61.1 ± 57.5 | 0.000 | W ≠ Sp; Su; F | 0.000 | 0.000 |
| Total AH (n) | 183 ± 178 | 169 ± 167 | 157 ± 171 | 156 ± 161 | 0.000 | W ≠ Sp; Su; F | 0.000 | 0.005 |
| Apnea hypopnea index (events/h) | 27.1 ± 26 | 25.5 ± 24.4 | 23.5 ± 24.8 | 23.5 ± 24 | 0.000 | W ≠ Su; F | 0.000 | 0.006 |
| Longest apnea (sec) | 39.4 ± 19.9 | 38.96 ± 18.13 | 38.23 ± 18.07 | 37.21 ± 17.51 | 0.002 | W ≠ F | 0.044 | 0.021 |
| % Time in AH (%) | 19.18 ± 18.98 | 18.01 ± 18.19 | 16.34 ± 17.62 | 16.16 ± 16.94 | 0.000 | W ≠ F; Su; Sp | 0.000 | 0.001 |
| Snoring in PSG | 5.1 ± 2.4 | 5.2 ± 2.4 | 5.01 ± 2.4 | 5.04 ± 2.4 | 0.000 | W ≠ F | 0.000 | 0.000 |
| Heart rate – max (bpm) | 91 ± 8.7 | 90 ± 7.6 | 89.6 ± 9.06 | 88.2 ± 8.73 | 0.000 | W ≠ Su; F | 0.000 | 0.000 |

| | | | | | | | | |
|--|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| Heart rate – mean(bpm) | 66.4 ± 9.0 | 64.7 ± 8.0 | 64.1 ± 8.5 | 63.4 ± 9.0 | 0.000 | W ≠ Sp; Su; F | 0.000 | 0.000 |
| Heart rate – min (bpm) | 44.5 ± 7.9 | 43.39 ± 6.1 | 43.82 ± 6.3 | 44.3 ± 6.2 | 0.013 | W ≠ Sp | 0.017 | 0.042 |
| Cardiac arrhythmias (%) | 44.9 | 38.3 | 34.2 | 39.7 | 0.000 | W ≠ F; Su; Sp | 0.000 | 0.000 |
| Time with SaO ₂ < 90% (min) | 26 ± 42 | 24 ± 40 | 22 ± 42 | 22 ± 33 | 0.205 | - | 0.241 | 0.686 |
| Lowest SaO ₂ (%) | 80.6 ± 11.3 | 80.88 ± 11.1 | 81.4 ± 11.4 | 81.4 ± 11.3 | 0.067 | - | 0.244 | 0.641 |

Bonferroni post-hoc test; *Model I: adjusted P for male gender; **Model II: adjusted P for male gender, age, body mass index, and neck circumference. Significance differences from results are shown in bold type; (P<0.05); W: Winter; Sp: Spring; Su: Summer, and F: Fall

MATERIAL SUPPLEMENTAR

Table 3. Anthropometric and clinical characteristics of both genders (means and standard deviations)

| Variables | Female gender | | | Male gender | | |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| | Cold Weather n = 1380 | Warm Weather n = 1259 | P | Cold Weather n = 2714 | Warm Weather n = 2170 | P |
| Age (years) | 48.3 ± 13.9 | 47.5 ± 14.5 | 0.140 | 45.5 ± 12.9 | 45.2 ± 13.1 | 0.406 |
| Weight (kg) | 71.0 ± 17.0 | 69.6 ± 17.8 | 0.068 | 88.7 ± 16.8 | 88.1 ± 17.2 | 0.400 |
| Height (cm) | 160 ± 6.7 | 161 ± 7.4 | 0.496 | 175 ± 8.3 | 175 ± 7.8 | 0.883 |
| Body mass index (kg/m ²) | 27.6 ± 6.5 | 27.1 ± 7.7 | 0.097 | 29.0 ± 7.3 | 29.0 ± 6.6 | 0.876 |
| Waist circumference (cm) | 90.5 ± 16.3 | 87.5 ± 15.5 | 0.001 | 101.5 ± 12.8 | 101.5 ± 13.3 | 0.928 |
| Neck circumference (cm) | 35.9 ± 3.7 | 35.0 ± 3.6 | 0.000 | 41.7 ± 3.7 | 41.5 ± 3.3 | 0.132 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 123 ± 15.3 | 120 ± 15.3 | 0.000 | 128 ± 13.8 | 128 ± 14.4 | 0.366 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 79 ± 11.6 | 76.3 ± 11.0 | 0.000 | 83.1 ± 10.0 | 82.4 ± 10.8 | 0.120 |
| Smoking current or former (%) | 32.4 | 32.8 | 0.869 | 41.4 | 40.3 | 0.482 |
| Pulse rate (bpm) | 77.2 ± 16.9 | 77.6 ± 14.2 | 0.742 | 77.3 ± 14.6 | 76.8 ± 15.0 | 0.572 |
| Epworth sleepiness scale | 12.3 ± 5.1 | 12.5 ± 5.1 | 0.477 | 13.4 ± 4.51 | 13.2 ± 4.7 | 0.406 |
| Chief complaint insomnia (n) % | (285) 20.7 | (280) 22.3 | 0.311 | (235) 8.7 | (224) 10.3 | 0.051 |

Significance differences from results are shown in bold type; (P<0.05)

Table 4. Sleep, respiratory and cardiac polysomnographic variables of both genders (means and standard deviations)

| Variables | Female gender | | | Male gender | | |
|--|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|
| | Cold Weather | Warm Weather | P | Cold Weather | Warm Weather | P |
| | n = 1380 | n = 1259 | | n = 2714 | n = 2170 | |
| Total procedure time (min) | 471 ± 27 | 469 ± 29 | 0.089 | 471 ± 30 | 469 ± 32 | 0.014 |
| Total sleep time (min) | 385 ± 57 | 384 ± 58 | 0.556 | 402 ± 54 | 399 ± 55 | 0.059 |
| Sleep efficiency (%) | 81.7 ± 11.0 | 81.8 ± 11.2 | 0.881 | 85.3 ± 9.8 | 85.1 ± 9.9 | 0.374 |
| Stage N1 (%) | 8.1 ± 3.8 | 7.8 ± 4.1 | 0.130 | 8.6 ± 4.3 | 8.3 ± 4.2 | 0.011 |
| Stage N2 (%) | 51.3 ± 10.4 | 51.4 ± 10.3 | 0.050 | 54.77 ± 10.69 | 54.8 ± 10.37 | 0.025 |
| Stage changes (n) | 86.6 ± 35.7 | 81.9 ± 30.7 | 0.000 | 91.2 ± 42.4 | 86.4 ± 38.6 | 0.000 |
| Movement arousals (n) | 153 ± 121 | 140 ± 120 | 0.007 | 241 ± 166 | 226 ± 288 | 0.024 |
| Obstructive apneas (n) | 55.8 ± 90.3 | 53.0 ± 99.6 | 0.442 | 126 ± 143 | 111 ± 136 | 0.000 |
| Mixed apneas (n) | 1.2 ± 6.0 | 1.4 ± 9.4 | 0.529 | 5.2 ± 18.1 | 5.0 ± 18.6 | 0.678 |
| Hypopneas (n) | 48.5 ± 55.2 | 41.65 ± 48.1 | 0.001 | 78.0 ± 64.2 | 70.0 ± 60.5 | 0.000 |
| Total AH (n) | 107 ± 131 | 97.3 ± 132 | 0.046 | 213 ± 181 | 189 ± 173 | 0.000 |
| Apnea hypopnea index (events/h) | 16.7 ± 20.0 | 15.1 ± 20.1 | 0.039 | 31.5 ± 26.0 | 28.1 ± 29.5 | 0.000 |
| Snoring in polysomnography | 4.1 ± 2.5 | 3.9 ± 2.5 | 0.041 | 5.6 ± 2.2 | 5.5 ± 2.2 | 0.047 |
| Heart rate – max (bpm) | 91.0 ± 8.1 | 89.0 ± 9.2 | 0.001 | 90.3 ± 8.8 | 88.8 ± 7.7 | 0.001 |
| Heart rate – mean (bpm) | 68.2 ± 8.2 | 64.9 ± 8.1 | 0.000 | 64.7 ± 8.7 | 62.8 ± 8.2 | 0.000 |
| Heart rate – min (bpm) | 45.6 ± 7.8 | 43.9 ± 6.3 | 0.001 | 43.5 ± 6.9 | 43.6 ± 5.9 | 0.788 |
| Cardiac arrhythmias (%) | 39.9 | 31.3 | 0.000 | 45.4 | 37.5 | 0.000 |
| Time with SaO ₂ < 90% (min) | 94.5 ± 14.3 | 95.5 ± 10.6 | 0.346 | 95.3 ± 8.5 | 94.6 ± 10.9 | 0.162 |
| Lowest SaO ₂ (%) | 83.9 ± 10.3 | 84.2 ± 10.4 | 0.287 | 78.8 ± 11.6 | 80.1 ± 11.1 | 0.000 |
| Longest apnea (sec) | 31.92 ± 15.96 | 31.52 ± 15.42 | 0.525 | 42.46 ± 19.41 | 41.49 ± 18.17 | 0.078 |
| Time in AH (%) | 11.02 ± 13.62 | 9.78 ± 13.05 | 0.017 | 22.58 ± 19.49 | 19.93 ± 18.41 | 0.000 |

Significance differences from results are shown in bold type; (P<0.05)

Table 5. Anthropometric and clinical characteristics by age (mean \pm DP)

| Variables | Age (18-39 years) | | | Age (40-59 years) | | | Age (\geq 60 years) | | |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|--------------|
| | Cold Weather n = 1171 | Warm Weather n = 1034 | P | Cold Weather n = 1918 | Warm Weather n = 1604 | P | Cold Weather n = 615 | Warm Weather n = 520 | P |
| Male gender (%) | 71.4 | 66.8 | 0.021 | 66.8 | 64.7 | 0.185 | 56.6 | 53.8 | 0.355 |
| Weight (kg) | 82.5 \pm 21.5 | 80.9 \pm 22.8 | 0.122 | 83.6 \pm 17.5 | 82.7 \pm 18.3 | 0.176 | 81.0 \pm 16.9 | 78.4 \pm 16.1 | 0.012 |
| Height (cm) | 172.7 \pm 10.2 | 171.9 \pm 10.0 | 0.089 | 169.6 \pm 9.7 | 169.4 \pm 10.4 | 0.575 | 166.6 \pm 9.5 | 165.8 \pm 9.4 | 0.205 |
| Body mass index (kg/m ²) | 27.5 \pm 6.5 | 27.3 \pm 7.7 | 0.514 | 29.03 \pm 6.9 | 28.9 \pm 7.4 | 0.491 | 29.1 \pm 5.3 | 28.4 \pm 5.0 | 0.032 |
| Waist circumference (cm) | 93.2 \pm 16.0 | 91.7 \pm 17.2 | 0.115 | 99.4 \pm 14.1 | 98.4 \pm 14.6 | 0.134 | 101.4 \pm 13.9 | 99.1 \pm 13.4 | 0.042 |
| Neck circumference (cm) | 38.8 \pm 4.6 | 38.2 \pm 4.8 | 0.012 | 40.1 \pm 4.1 | 39.7 \pm 4.5 | 0.090 | 40.1 \pm 4.4 | 39.2 \pm 4.1 | 0.004 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 121 \pm 12 | 119 \pm 13 | 0.044 | 128 \pm 14 | 126 \pm 15 | 0.009 | 132 \pm 16 | 130 \pm 16 | 0.133 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 78 \pm 10 | 77 \pm 11 | 0.009 | 83 \pm 11 | 82 \pm 11 | 0.008 | 83 \pm 11 | 82 \pm 10 | 0.143 |
| Smoking current or former (%) | 27.7 | 24.7 | 0.108 | 43.8 | 45.0 | 0.481 | 43.6 | 41.9 | 0.578 |
| Pulse rate (bpm) | 77.8 \pm 14.5 | 77.4 \pm 14.2 | 0.730 | 77.8 \pm 15.6 | 77.4 \pm 14.9 | 0.685 | 74.1 \pm 15.3 | 75.3 \pm 15.4 | 0.486 |
| Epworth sleepiness scale | 13.2 \pm 4.7 | 12.8 \pm 4.8 | 0.329 | 13.1 \pm 4.6 | 13.2 \pm 4.9 | 0.604 | 12.7 \pm 5.3 | 12.7 \pm 5.1 | 0.948 |
| Chief complaint insomnia (%) n | 14.9 (174) | 16.4 (170) | 0.317 | 13.1 (252) | 14.7 (236) | 0.177 | 15.2 (93) | 18.9 (98) | 0.099 |

Significance differences from results are shown in bold type; (P<0.05)

| Variables | Age (18-39 years) | | | Age (40-59 years) | | | Age (≥ 60 years) | | |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|---------------------|---------------------|--------------|------------------------|--------------------|--------------|
| | Cold | Warm | P | Cold | Warm | P | Cold | Warm | P |
| | Weather n = 1171 | Weather n = 1034 | | Weather n = 1918 | Weather n = 1604 | | Weather n = 615 | Weather n = 520 | |
| Total procedure time (min) | 472 \pm 29 | 469 \pm 32 | 0.031 | 470 \pm 28 | 468 \pm 31 | 0.014 | 473 \pm 28 | 471 \pm 31 | 0.162 |
| Total sleep time (min) | 408 \pm 51 | 403 \pm 54 | 0.046 | 398 \pm 53 | 394 \pm 55 | 0.023 | 373 \pm 60 | 375 \pm 59 | 0.575 |
| Sleep efficiency (%) | 86.4 \pm 9.1 | 86.0 \pm 9.7 | 0.266 | 84.6 \pm 9.9 | 84.1 \pm 10.2 | 0.177 | 79.0 \pm 11.8 | 80.0 \pm 11.4 | 0.239 |
| Stage N1 (%) | 7.8 \pm 3.8 | 7.4 \pm 3.6 | 0.005 | 8.5 \pm 4.2 | 8.3 \pm 4.2 | 0.225 | 9.98 \pm 4.8 | 9.88 \pm 4.7 | 0.713 |
| Stage N2 (%) | 54.6 \pm 9.8 | 54.3 \pm 9.6 | 0.565 | 53.8 \pm 10.7 | 53.6 \pm 10.6 | 0.559 | 52.1 \pm 12.4 | 52.0 \pm 11.8 | 0.921 |
| Stage N3 (%) | 14.6 \pm 7.0 | 14.5 \pm 6.3 | 0.897 | 13.2 \pm 7.2 | 13.1 \pm 6.9 | 0.778 | 11.1 \pm 7.6 | 11.9 \pm 7.5 | 0.085 |
| Stage REM (%) | 15.4 \pm 5.7 | 15.8 \pm 5.8 | 0.131 | 15.1 \pm 6.0 | 15.3 \pm 6.0 | 0.424 | 12.5 \pm 6.1 | 13.2 \pm 6.0 | 0.085 |
| N1 latency (min) | 14 \pm 20 | 15 \pm 17 | 0.274 | 13 \pm 17 | 14 \pm 17 | 0.127 | 17 \pm 23 | 17 \pm 20 | 0.964 |
| N2 latency (min) | 23 \pm 24 | 24 \pm 23 | 0.381 | 21 \pm 22 | 22 \pm 20 | 0.413 | 27 \pm 27 | 27 \pm 26 | 0.744 |
| N3 latency (min) | 41 \pm 61 | 35 \pm 53 | 0.018 | 52 \pm 68 | 47 \pm 69 | 0.056 | 63 \pm 81 | 65 \pm 79 | 0.695 |
| NREM latency (min) | 117 \pm 67 | 118 \pm 69 | 0.836 | 114 \pm 61 | 111 \pm 67 | 0.138 | 124 \pm 85 | 117 \pm 72 | 0.146 |
| Stage changes (n) | 89 \pm 34 | 84 \pm 31 | 0.000 | 90.1 \pm 41.6 | 84.9 \pm 36.4 | 0.000 | 97.5 \pm 48.5 | 93.5 \pm 44.7 | 0.153 |
| Movement arousals (n) | 176 \pm 158 | 164 \pm 377 | 0.318 | 221.7 \pm 156 | 207.7 \pm 155 | 0.008 | 251 \pm 149 | 224 \pm 147 | 0.002 |
| Awakenings ≥ 5 min (n) | 1.96 \pm 1.85 | 1.95 \pm 1.97 | 0.897 | 2.53 \pm 3.54 | 2.51 \pm 2.18 | 0.817 | 3.4 \pm 2.5 | 3.3 \pm 2.4 | 0.310 |
| Periodic limb movements (PLM/hour) | 4.7 \pm 9.5 | 4.5 \pm 11.2 | 0.752 | 6.7 \pm 14.0 | 6.6 \pm 13.5 | 0.904 | 10.2 \pm 19.4 | 11.8 \pm 21.0 | 0.427 |
| Central apneas (n) | 4.12 \pm 5.5 | 4.04 \pm 5.1 | 0.736 | 4.52 \pm 6.4 | 4.58 \pm 5.8 | 0.761 | 4.32 \pm 6.7 | 4.26 \pm 7.9 | 0.893 |
| Obstructive apneas (n) | 78.0 \pm 136.7 | 62.3 \pm 123.3 | 0.005 | 110.4 \pm 129.4 | 103.3 \pm 131.1 | 0.104 | 129.5 \pm 129.5 | 108.1 \pm 119.4 | 0.004 |
| Mixed apneas (n) | 2.27 \pm 11.5 | 1.97 \pm 13.1 | 0.590 | 4.13 \pm 15.9 | 4.56 \pm 18.45 | 0.483 | 4.34 \pm 16.1 | 3.99 \pm 13.1 | 0.713 |
| Hypopneas (n) | 52.0 \pm 60.0 | 44.3 \pm 51.1 | 0.001 | 73.9 \pm 63.0 | 65.1 \pm 60.0 | 0.000 | 82.7 \pm 64.1 | 76.0 \pm 61.2 | 0.073 |
| Total AH (n) | 135.3 \pm 177 | 110.8 \pm 157 | 0.001 | 191.5 \pm 170.0 | 175.4 \pm 168.4 | 0.005 | 219.3 \pm 161.5 | 191.2 \pm 155.2 | 0.003 |
| Apnea hypopnea index | 19.5 \pm 25.0 | 16.3 \pm 22.6 | 0.001 | 28.4 \pm 24.5 | 26.2 \pm 24.4 | 0.006 | 34.6 \pm 24.0 | 29.8 \pm 23.0 | 0.001 |

| | | | | | | | | | |
|--|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|
| Snoring in polysomnography | 4.41 ± 2.5 | 4.02 ± 2.5 | 0.000 | 5.49 ± 2.3 | 5.41 ± 2.2 | 0.313 | 5.29 ± 2.1 | 5.38 ± 2.1 | 0.502 |
| Heart rate – max (bpm) | 92 ± 7.7 | 91 ± 8.4 | 0.036 | 90.4 ± 8.5 | 88.4 ± 8.0 | 0.000 | 88.5 ± 9.3 | 86.5 ± 8.4 | 0.023 |
| Heart rate – mean (bpm) | 66.3 ± 8.5 | 64.2 ± 8.5 | 0.001 | 66.1 ± 8.6 | 63.5 ± 7.9 | 0.000 | 64.8 ± 9.3 | 62.2 ± 8.4 | 0.005 |
| Heart rate – min (bpm) | 44.0 ± 7.0 | 43.4 ± 5.9 | 0.211 | 44.4 ± 7.4 | 44.1 ± 6.0 | 0.389 | 44.0 ± 8.0 | 43.3 ± 6.5 | 0.403 |
| Cardiac arrhythmias (%) | 42.6 | 33.8 | 0.000 | 44.2 | 35.9 | 0.000 | 47.3 | 39.1 | 0.005 |
| Time with SaO ₂ < 90% (min) | 14 ± 29 | 13 ± 36 | 0.758 | 26 ± 40 | 23 ± 38 | 0.195 | 44 ± 56 | 32 ± 40 | 0.738 |
| Lowest SaO ₂ (%) | 84.1 ± 10.4 | 85.4 ± 8.8 | 0.001 | 79.3 ± 11.3 | 80.1 ± 11.6 | 0.030 | 76.7 ± 12.0 | 78.4 ± 10.8 | 0.014 |
| Longest apnea (sec) | 31.78 ± 16.21 | 30.39 ± 13.61 | 0.032 | 41.35 ± 18.74 | 40.08 ± 17.99 | 0.043 | 46.10 ± 18.65 | 45.62 ± 19.04 | 0.670 |
| Time in AH (%) | 12.65 ± 16.48 | 10.31 ± 14.31 | 0.000 | 20.23 ± 18.33 | 18.31 ± 17.90 | 0.002 | 25.67 ± 19.04 | 22.23 ± 18.16 | 0.002 |

Significance differences from results are shown in bold type; (P<0.05)