

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
CIÊNCIAS MÉDICAS

**EFEITO DO TRATAMENTO DA  
APNEIA DO SONO COM CPAP SOBRE A  
CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA**

Dissertação de Mestrado

DÉBORA BOHRER SIMÕES

Porto Alegre

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE  
MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**EFEITO DO TRATAMENTO DA  
APNEIA DO SONO COM CPAP SOBRE A CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA**

DÉBORA BOHRER SIMÕES

Orientador: Professor Dr. Denis Martinez

*Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências  
Médicas, UFRGS, como requisito para  
obtenção de título de Mestre.*

Porto Alegre, Novembro de 2013.

### CIP - Catalogação na Publicação

Simões, Débora Bohrer

EFEITO DO TRATAMENTO DA APNEIA DO SONO COM CPAP  
SOBRE A CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA / Débora Bohrer  
Simões. -- 2013.

81 f.

Orientador: Denis Martinez.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2013.

1. Obesidade. 2. Circunferência da Cintura. 3.  
Apneia do Sono. 4. CPAP. I. Martinez, Denis ,  
orient. II. Título.

*Dedico à minha família, especialmente a meu esposo,  
Marcelo,  
meu grande motivador*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que contribuíram para que vencesse mais essa etapa de minha vida acadêmica.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Denis Martinez me ensinou a superar todas as barreiras que se erguem entre um aluno e a ciência. Pelo exemplo de cientista. Orientador disponível, presente, incentivador.

Ao meu esposo Marcelo, obrigado por me ajudar a superar os momentos de cansaço e estresse, é muito bom poder contar sempre ao meu lado, construindo nosso futuro juntos e realizando todos nossos sonhos.

Ana Cristina e André o meu muito obrigado pela dedicação incondicional a minha filha Isabela, sem a ajuda de vocês não teria conseguido concluir esta caminhada.

A minha família, Sérgio, Silvia e Vô Ruy (*in memoriam*), que me ensinaram a importância à dedicação aos estudos e tornar seus sonhos realidade.

Obrigado minha filha Isabela por me motivar a pensar em nosso futuro juntas quando passar este período.

Aos colegas do LIPES (Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Sono) pela colaboração no desenvolvimento desta dissertação, em especial a colega Cintia Zappe Fiori e Emerson Martins pelo apoio.

Ao Serviço de Nutrição e Dietética da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, especialmente a Kátia Groth, Juliana Paludo e colegas do Hospital Santa Clara pelo companheirismo e amizade.

Ao programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, pelo apoio e incentivo à pesquisa acadêmica.

Aos membros da banca por gentilmente aceitarem o convite de participar desta defesa.

*“A parte que ignoramos é muito maior que tudo quanto sabemos”.*

*Platão*

---

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	8
RESUMO .....	9
ABSTRACT .....	10
LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	11
LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	12
LISTA DE TABELAS DO ARTIGO EM INGLÊS .....	14
LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS.....	15
1.    INTRODUÇÃO.....	16
2.    REVISÃO DA LITERATURA .....	17
2.1    ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	17
2.2    SONO.....	19
2.3    APNEIA DO SONO.....	20
2.4    EPIDEMIOLOGIA DA APNEIA DO SONO.....	24
2.5    OBESIDADE E APNEIA.....	26
2.6    CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL, INFLAMAÇÃO E APNEIA DO SONO .....	32
2.7    APNEIA DO SONO E DOENÇA CARDIOVASCULAR .....	36
2.8    ATEROSCLEROSE .....	37
2.9    HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	38
2.10   SINDROME METABÓLICA .....	39
2.11   ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.....	40
2.12   ARRITMIAS .....	41
2.13   CARDIOPATIA ISQUÊMICA .....	41
2.14   MORTE SÚBITA CARDÍACA .....	42
2.3    TRATAMENTO DA APNEIA DO SONO .....	44

---

3.	JUSTIFICATIVAS .....	48
4.	HIPÓTESE.....	49
5.	OBJETIVOS.....	50
5.1	GERAL.....	50
5.2	ESPECÍFICOS.....	50
	REFERÊNCIAS .....	51
	ARTIGO EM INGLÊS.....	67



---

## LISTA DE ABREVIATURAS

**CPAP:** Pressão aérea positiva contínua

**Sono NREM:** Non Rapid Eye Movement (sono sem movimento rápido dos olhos)

**Sono REM:** rapid eye movement (sono com movimento rápido dos olhos)

**RERAs:** esforço respiratório-relacionados

**IAH:** índice de apneia e hipopneia

**OMS:** Organização Mundial da Saúde

**IMC:** índice de massa corporal

**NHANES:** National Health and Nutrition Examination Survey

**VIGITEL:** Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

**TNF $\alpha$ :** fator de necrose tumoral

**IL-b:** interleucina 1-b

**IL-6:** interleucina-6

**MCP-1:** proteína quimiotática de monócitos-1

**PAI-1:** ativador do plasminogênio I

**RBP4:** proteína de regulação retinol-4

**PCR:** proteína C-reativa

**AHA:** American Heart Association

**ACC:** American College of Cardiology

**MAPA:** monitorização ambulatorial da pressão arterial

**HAS:** hipertensão arterial sistêmica

**AVC:** acidente vascular cerebral

**DAC:** doença arterial coronariana

---

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar o efeito em longo prazo do tratamento da apneia do sono com CPAP na circunferência da cintura em pacientes com apneia do sono.

**Métodos:** Foram incluídos indivíduos com apneia do sono de ambos os sexos, idade superior a 18 anos, com indicação de uso de CPAP que aderiram ou não ao tratamento. Todos foram submetidos à polissonografia de noite inteira pelo método convencional em laboratório do sono afiliado a universidade entre 01/01/2007 e 01/06/2012. O grupo com CPAP realizou pelo menos três polissonografias. O grupo controle foi composto por pacientes que repetiram a polissonografia após pelo menos seis meses, que relataram não receber qualquer tipo de tratamento e que mantinham o IAH na segunda polissonografia.

**Resultados:** No grupo CPAP foram incluídos 77 pacientes e no grupo controle, 43 pacientes. O tempo de acompanhamento foi respectivamente de 2,5 e 2,3 anos. Foi observada uma redução significativa na circunferência abdominal no grupo CPAP, comparando com controles através do teste t de Student ( $P=0,024$ ). O modelo logístico binário para prever redução da circunferência abdominal após o período de acompanhamento foi significativo ( $P < 0,001$ ), utilizando-se como regressores: uso do CPAP, sexo, idade  $> 45$  anos,  $IMC \geq 30$   $kg/m^2$  e  $IAH \geq 30$ . O  $R^2$  de Nagelkerke foi de 0,36, indicando que essas variáveis explicam 36% da variação da redução da circunferência abdominal.

**Conclusão:** O uso de CPAP se associa à redução da circunferência abdominal, independentemente de sexo, idade e índice de apneia-hipopneia basais, bem como da diferença de índice de massa corporal. Este achado justifica pesquisas futura sobre o papel da apneia do sono no volume de gordura visceral.

**Palavras-chave:** Obesidade, Circunferência Abdominal, Apneia do Sono, CPAP.

---

## ABSTRACT

**Objective:** Verify the long term effect of sleep apnea treatment with CPAP on waist circumference in patients with sleep apnea.

**Methods:** Individuals of both genders, older than 18 years that adhered to CPAP use or not were included. All underwent a full-night polysomnography by the conventional method in a university-affiliated sleep laboratory between 01/01/2007 to 01/06/2012. The group using CPAP underwent at least three polysomnographies. The control group consisted of patients with moderate to severe OSA who repeated a polysomnography after at least six months. Only individuals who reported not receiving any treatment and in which the AHI continued in the same OSA categories at the second polysomnography were included.

**Results:** The CPAP group included 77 and the control group, 43 patients. Follow up time was, respectively, 2.5 and 2.3 years. A significant reduction in waist circumference was observed in the CPAP group, comparing with controls by Student's t test ( $P= 0.024$ ). The binary logistic model to predict decreased waist circumference after follow up period was significant ( $P<0.001$ ), using as regressors: CPAP use, gender, age $>45$  years, BMI $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>, and AHI $\geq 30$ . The Nagelkerke R Square was 0.36, indicating that these variable explain 36% of the variance of waist circumference reduction.

**Conclusion:** Long-term CPAP therapy is associated with a reduction in waist circumference, regardless of sex, age and basal apnea-hypopnea as well as the difference in body mass index.

**Key Words:** Obesity, Waist Circumference, Visceral Adipose Tissue, Sleep Apnea, CPAP.

---

## LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1: Critérios diagnósticos para apneia do sono no adulto.....	24
Tabela 2: Classificação internacional para adultos para baixo peso, eutrofia, sobrepeso e obesidade de acordo com IMC.....	27

## LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

- Figura 1: Apneia mista. Registro dos canais de eletromiografia, do esforço ventilatório tóraco-abdominal e do fluxo aéreo no traçado de polissonografia. Observa-se ausência de fluxo aéreo durante 30 segundos. Nos primeiros 10 segundos, não há esforço ventilatório, configurando uma apneia central. Nos 20 segundos finais do evento, observa-se esforço ventilatório crescente, indicando a tentativa de vencer a obstrução. O despertar, marcado pelo aumento do registro de tono muscular, interrompe a apneia e permite o retorno do fluxo aéreo. .... 21
- Figura 2: Respiração normal, obstrução parcial e completa da via aérea superior durante o sono, resultando em ronco e apneia respectivamente. Adaptado referência 21. .... 22
- Figura 3: Percentual de mulheres com apneia do sono entre 20 a 80 anos de idade. Referência 35. .... 25
- Figura 4: Percentual de homens com apneia do sono entre 20 a 80 anos de idade. Observa-se que homens até 29 anos de idade tem 12x mais apneia do sono que mulheres nesta mesma faixa etária. Acima dos 70 anos a prevalência é idêntica em ambos os sexo. Referência 35. .... 26
- Figura 5: A prevalência de obesidade entre os adultos com idade entre 20 ou mais anos de idade, por sexo: Estados Unidos, 2009-2010. Fonte: NHANES - Prevalence of Obesity in the United States, 2009–2010. Referência 48. .... 28
- Figura 6: Percentual de indivíduos com obesidade ( $\text{ÍMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) na população adulta ( $\geq 18$  anos) das capitais dos estados brasileiros e Distrito Federal, por sexo, segundo idade. Fonte: Vigitel, 2011. Referência 49. .... 29
- Figura 7: Mecanismos potenciais entre Obesidade e Apneia do Sono. Adaptado referência 56. .... 30
- Figura 8: Imagem sagital de indivíduo normal e com apneia do sono, analisada por ressonância magnética. A: indivíduo normal e destacada a região da via

---

aérea superior. B: indivíduo com apneia do sono grave com destaque para os tecidos moles. Observa-se que o paciente com apneia do sono apresenta a região da via aérea superior mais estreita, como a retropalatal e retroglossal, assim como o palato mole, a língua e a gordura subcutânea são maiores. Adaptada referência 58. ....	31
Figura 9: Tipos de obesidade. Obesidade central: acúmulo de gordura visceral. Obesidade periférica: acúmulo de gordura na região gluteofemural. Adaptado referência 73. ....	34
Figura 10: O vínculo entre a adiposidade visceral, resistência à insulina e disfunção endotelial. Adaptado da referência 82.....	35
Figura 11: Mecanismos da apneia do sono sobre a doença cardiovascular. Apatado referência 87. ....	37
Figura 12: Prevalência dos componentes da síndrome metabólica e doenças cardiovasculares entre os pacientes com diagnóstico de sono apneia. ....	40
Figura 13: Padrão dia e noite de morte súbita cardíaca em 78 pessoas com apneia do sono, em 34 pessoas sem apneia do sono e na população em geral. Adaptado referência 133. ....	42
Figura 14: Padrão de morte súbita cardíaca com base em intervalo de tempo de oito horas para 78 pessoas com apneia do sono e 34 pessoas sem apneia do sono. ....	43
Figura 15: Modo de ação do sistema de CPAP. Adaptado da referência 136. ....	44
Figura 16: Fluxograma para indicação do uso de CPAP. Adaptado da referência 136. ....	45

---

**LISTA DE TABELAS DO ARTIGO EM INGLÊS**

Table 1: Anthropometric characteristics of the subjects in CPAP and control group at baseline and after follow up period..... 77

Table 2: Polysomnographic variables at baseline in CPAP and control groups ...  
..... 78

---

**LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS**

Figure 1: Flow diagram of CPAP titration .....	78
Figure 2: Flow diagram of subject recruitment.....	79
Figure 3: Multivariate model to control groups differences .....	79
Figure 4: Changes in waist circumference comparing control and CPAP groups. A) waist circumference grouped by sex; B) waist circumference grouped by age (>45y); C) waist circumference grouped by BMI <30Kg/m <sup>2</sup> ; D) waist circumference grouped by AHI >30. BMI: body mass index; AHI: apnea hypopnea index. ....	80
Figure 5: Binary logistic model to predict decrease in waist circumference after follow up period. Columns with different letters are different with P<0.05 .....	81



## 1. INTRODUÇÃO

Apneia do sono é caracterizada pela interrupção recorrente do fluxo aéreo durante o sono. Idade, sexo masculino e obesidade são os principais fatores que afetam a gravidade da apneia.<sup>1</sup> O envelhecimento da população e a epidemia de obesidade aumentam a prevalência de apneia do sono. Por causar despertares repetidos e hipóxia intermitente, a apneia do sono se relaciona com doenças cardiovasculares<sup>2</sup>, como a hipertensão<sup>3</sup>, insuficiência cardíaca congestiva<sup>4</sup>, fibrilação atrial<sup>5</sup>, acidente vascular cerebral<sup>6</sup> e síndrome metabólica.<sup>7</sup>

Além do peso corporal, a distribuição de gordura corporal desempenha papel no desenvolvimento da apneia do sono. A obesidade visceral tem sido reconhecida como fator associado tanto à gênese como às consequências da apneia do sono.<sup>8</sup> As medidas antropométricas, como circunferência do pescoço, circunferência abdominal e dobra cutânea podem ser usadas para prever a presença e gravidade da apneia.<sup>9</sup> A medida da circunferência abdominal, além disso, indica indiretamente o volume de tecido adiposo visceral.<sup>10</sup>

Pressão aérea positiva contínua (CPAP) é o tratamento mais eficaz para apneia do sono.<sup>11</sup> Seu uso reverte fenômenos relacionados ao tecido adiposo visceral como a produção de adipocinas inflamatórias e protrombóticas<sup>12</sup>.

A circunferência abdominal é medida em estudos do uso de CPAP, mas as diferenças não são sempre relatadas. Quando se observa redução de circunferência abdominal, ela ocorre em conjunto com perda de peso. Não se encontraram estudos controlados que analisassem as mudanças de circunferência abdominal para investigar se sua diminuição ocorre independentemente de fatores de confusão como a perda de peso, sexo, idade e índice de apneia-hipopneia. Nós formulamos a hipótese de que, em longo prazo, a reversão dos fenômenos ligados ao tecido adiposo visceral pelo CPAP pode determinar redução de massa deste tecido e, conseqüentemente da circunferência abdominal. O objetivo deste estudo é verificar o efeito do CPAP em longo prazo sobre a medida de circunferência abdominal de pacientes com apneia do sono.

---

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Realizou-se a estratégia de revisão sistemática PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências as quais possuem as seguintes etapas:

- **P:** paciente ou problema. Pode ser um único paciente, um grupo de pacientes com uma condição particular ou um problema de saúde.
- **I:** Representa a intervenção de interesse, que pode ser terapêutica definida como intervenção padrão, a intervenção mais utilizada ou nenhuma intervenção.
- **C:** controle ou comparação.
- **O:** desfecho ou outcomes. É o resultado esperado.

Os vocabulários de descritores controlados para a busca foram: MeSH MEDLINE/PubMed e o EMTREE (EMBASE).

- Neste trabalho, os descritores para o componente P da estratégia PICO: [sleep apnea] (Apnea Syndrome, Sleep OR Apnea Syndromes, Sleep OR Sleep Apnea Syndrome OR Apnea, Sleep OR Apneas, Sleep OR Sleep Apnea OR Sleep Apneas OR Sleep Hypopnea OR Hypopnea, Sleep OR Hypopneas, Sleep OR Sleep Hypopneas OR Sleep-Disordered Breathing OR Breathing, Sleep-Disordered OR Sleep Disordered Breathing OR Sleep Apnea, Mixed Central and Obstructive OR Mixed Central and Obstructive Sleep Apnea OR Sleep Apnea, Mixed OR Mixed Sleep Apnea OR Mixed Sleep Apneas OR Sleep Apneas, Mixed OR Hypersomnia with Periodic Respiration OR Apnea Syndrome, Sleep OR Apnea Syndromes, Sleep OR Sleep Apnea Syndrome OR Apnea, Sleep OR Apneas, Sleep OR Sleep Apnea OR Sleep Apneas OR Sleep Hypopnea OR Hypopnea, Sleep OR Hypopneas, Sleep OR Sleep Hypopneas OR Sleep-Disordered Breathing OR Breathing, Sleep-Disordered OR Sleep Disordered Breathing OR Sleep Apnea, Mixed Central and Obstructive OR Mixed Central and Obstructive Sleep Apnea OR Sleep Apnea, Mixed OR Mixed

---

Sleep Apnea OR Mixed Sleep Apneas OR Sleep Apneas, Mixed OR Hypersomnia with Periodic Respiration), obtendo-se 29126 referências, atualizado no dia 11/11/2013;

- [sleep apnea] e [abdominal obesity] descritores para o componente O da estratégia PICO: (Abdominal Obesity OR Abdominal Obesity OR Obesity, Abdominal OR Central Obesity OR Central Obesity OR Obesity, Central OR Obesity, Central OR Obesity, Visceral OR Obesity, Visceral OR Visceral Obesity OR Visceral Obesity) obtendo-se 564 referências, atualizado no dia 11/11/2013;

- [sleep apnea], [abdominal obesity] e [CPAP] descritores para o componente I da estratégia PICO: (CPAP Ventilation OR Ventilation, CPAP OR Biphasic Continuous Positive Airway Pressure OR Bilevel Continuous Positive Airway Pressure OR Nasal Continuous Positive Airway Pressure OR nCPAP Ventilation OR Ventilation, nCPAP OR Airway Pressure Release Ventilation OR APRV Ventilation Mode OR APRV Ventilation Modes OR Ventilation Mode, APRV OR Ventilation Modes, APRV) obtendo-se **80 referências**, atualizado no dia 11/11/2013.

---

## 2.2 SONO

O sono é um estado fisiológico de inconsciência, com redução da capacidade de resposta a estímulos sensoriais, reversível, alternado com períodos de vigília. Essa alternância depende de três fatores, um regulador circadiano do ritmo de 24 horas (processo C), um regulador homeostático que induz ao sono após períodos prolongados de vigília (processo S) e um regulador ultradiano, representando pela alternância de dois estados básicos do sono: os sonos REM (*rapid eye movement*) e NREM (*non-rapid eye movement*). O ritmo circadiano compreende a capacidade do indivíduo de adequar seu ciclo de sono e vigília ao ciclo noite-dia da terra. Sendo guiado por elementos internos e externos (temperatura, luminosidade, ruídos) que ajudam na manutenção deste processo de 24h. Já homeostase do sono é definida como um processo fisiológico coordenado que mantêm a maior parte dos estados estáveis no organismo, referindo-se a regulação do sono em resposta ao excesso de sono.<sup>13</sup>

O estado de sono subdivide-se em outros dois estados bem diversos: o sono REM e o sono NREM. O sono REM, é caracterizado pela presença de movimentos oculares rápidos, dessincronização no eletroencefalograma e atonia muscular. O fenômeno mais característico do REM é o relato de sonhos pelas pessoas acordadas durante este estágio. O sono NREM está associado com sincronização cortical no eletroencefalograma e baixo tônus muscular. Nos estágios de sono NREM profundo a atividade mental é mínima, aproximando-se do coma.<sup>14</sup> Durante o sono, o indivíduo apresenta ciclos dos estágios NREM 1, NREM 2 e NREM 3 que se intercalam com episódios de sono REM.<sup>15</sup> Cada ciclo dura cerca de noventa minutos, ocorrendo quatro a cinco ciclos num período de sono noturno. As sete horas de sono noturno são ocupadas pelos três estágios do sono NREM (75 a 80% do sono) e em menor parte pelo sono REM (20 a 25% do sono).

A polissonografia é considerada o padrão ouro para avaliação do sono e distúrbios respiratórios do sono.<sup>16</sup> O exame consiste na monitorização contínua do sono do paciente no decorrer de uma noite inteira, realizado entre as 23 e as 7 horas, em ambiente de laboratório do sono. São utilizados três parâmetros

---

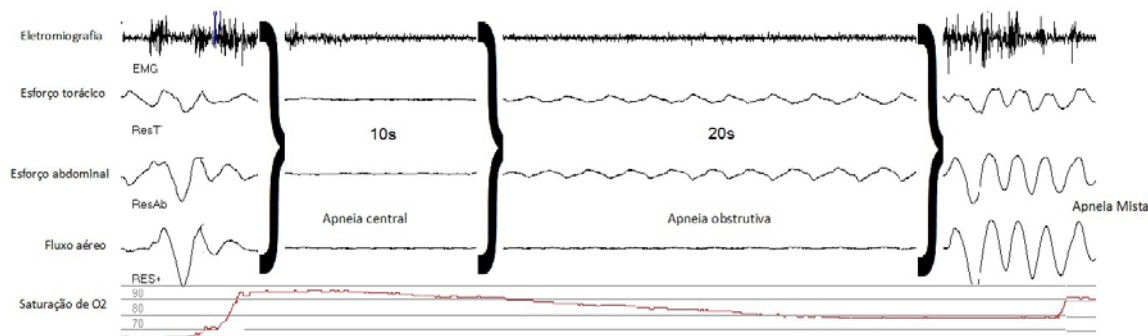
fisiológicos para definir os estágios do sono pela polissonografia: o eletroencefalograma (atividade cerebral), o eletrooculograma (movimentos oculares) e o eletromiograma (tônus muscular; movimento de pernas, braços e masseteres).<sup>17</sup> A arquitetura do sono pode ser avaliada pelo tempo total no leito, tempo total de sono, eficiência do sono, latência ao sono NREM e REM, troca de estágios e números de movimentos corpóreos.

Também são registradas outras variáveis durante o sono. Os aspectos cardiorrespiratórios mais relevantes incluem eletrocardiograma, fluxo aéreo, esforço tóraco-abdominal e oximetria. Os dados de fluxo aéreo, movimentos torácicos e abdominais, e saturação de oxigênio, servem para quantificar o número de apneias e hipopneias durante o sono.

### **2.3 APNEIA DO SONO**

A *International Classification of Sleep Disorders (ICDS-2)* classifica os transtornos do sono em 1) Insônia, 2) Transtorno respiratório do sono, 3) Hipersonia de origem central, 4) Distúrbios do ritmo circadiano, 5) Parassonias, 6) Movimentos associados ao distúrbio do sono, 7) Fatores isolados e variantes normais, 8) Outros transtornos do sono.<sup>18</sup> Dentre essas perturbações do sono, o foco dessa dissertação é a apneia do sono.

A apneia do sono caracteriza-se por episódios recorrentes de parada do fluxo respiratório durante o sono. As apneias podem ser centrais quando há ausência do fluxo respiratório por falta de esforço ventilatório, ou obstrutivas quando persiste o esforço ventilatório, mas o fluxo cessa devido à obstrução na via aérea superior. Algumas apneias podem iniciar por causa central e tornarem-se obstrutivas quando o esforço ventilatório retorna, sendo chamadas de apneias mistas.



**Figura 1: Apneia mista.** Registro dos canais de eletromiografia, do esforço ventilatório tóraco-abdominal e do fluxo aéreo no traçado de polissonografia. Observa-se ausência de fluxo aéreo durante 30 segundos. Nos primeiros 10 segundos, não há esforço ventilatório, configurando uma apneia central. Nos 20 segundos finais do evento, observa-se esforço ventilatório crescente, indicando a tentativa de vencer a obstrução. O despertar, marcado pelo aumento do registro de tono muscular, interrompe a apneia e permite o retorno do fluxo aéreo.

Apneia central do sono ocorre comumente após períodos de hiperventilação, quando a  $\text{PaCO}_2$  cai abaixo do limiar de apneia. Isso leva a ausência de estímulo dos centros respiratórios, resultando em apneia, sem ocorrência de obstrução da via aérea.<sup>19</sup> Já a apneia obstrutiva é causada por colapso da faringe por relaxamento muscular induzido pelo sono<sup>20</sup>. Ocorre cessação do fluxo apesar da manutenção dos esforços inspiratórios.

Na polissonografia se reconhece a apneia por uma redução do fluxo aéreo a menos de 10% do basal. Redução de fluxo de 50% que leve a dessaturação do oxigênio no sangue arterial e que cause um despertar é chamada de hipopneia. Obstrução parcial do fluxo aéreo que leve a despertar também perturba o sono num evento chamado despertares esforço respiratório-relacionados (respiratory effort related arousal; RERAs).<sup>21</sup>

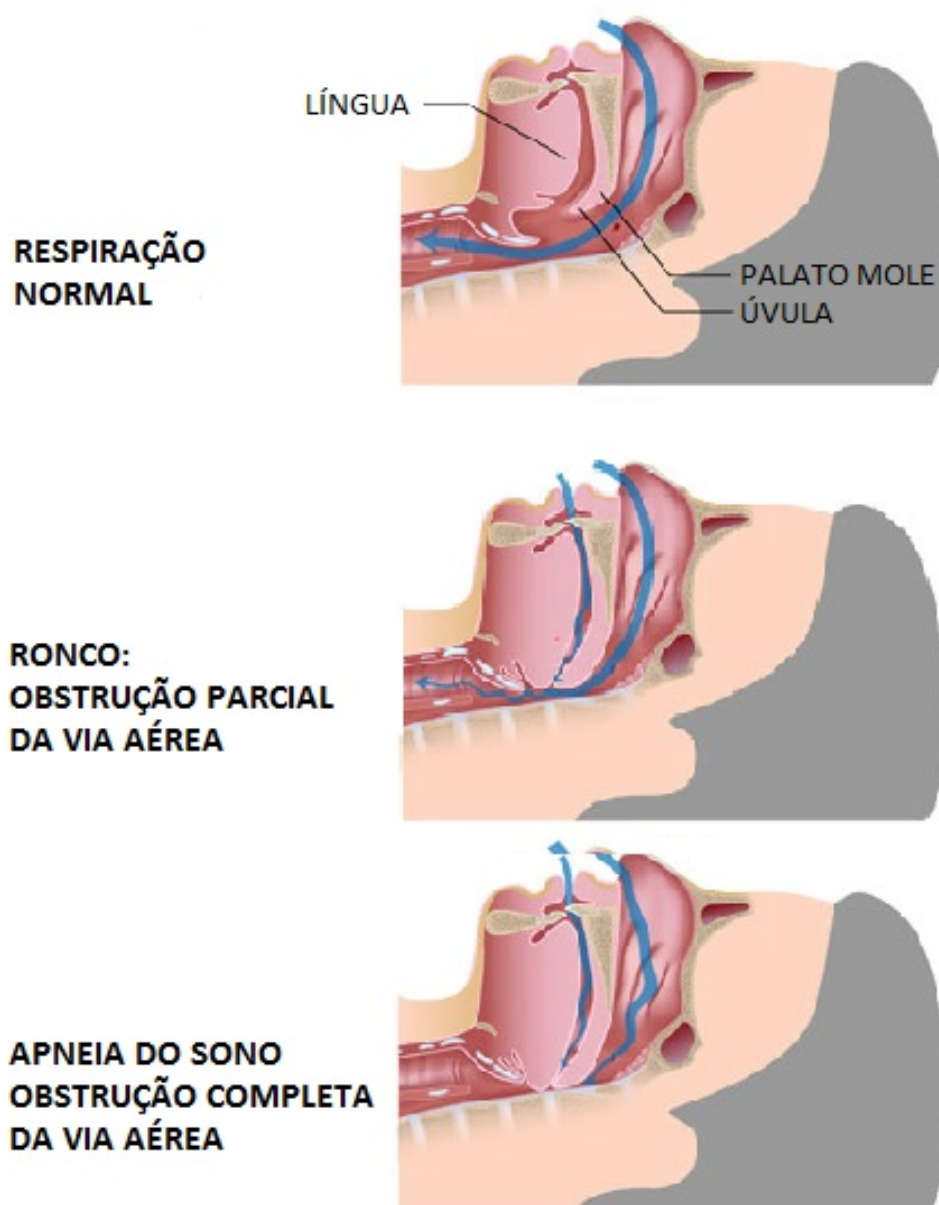


Figura 2: Respiração normal, obstrução parcial e completa da via aérea superior durante o sono, resultando em ronco e apneia respectivamente. Adaptado referência 21.

Em 1837 Charles Dickens, descreveu o primeiro paciente com apneia em "Os Escritos Póstumos do Clube de Pickwick".<sup>22,23</sup> Em 1918, Sir Willian Osler usou o termo "Pickwickian" para referir-se a paciente obeso, sonolento, de meia idade e do sexo masculino.<sup>24</sup> Porém os primeiros relatos sobre o estudo da apneia do sono datam a partir de 1965, pelo pesquisador francês Gastault e colaboradores que descreviam pacientes tidos como "Pickwickian" apresentavam repetidos episódios de apneia durante o sono.<sup>25</sup> O reconhecimento de que as hipopneias perturbam o sono de modo similar as apneias ocorreu apenas em 1979 pelo pesquisadores Block e Boysen<sup>26</sup>,

---

levando mais tarde, a síndrome da apneia do sono a ser chamada de síndrome da apneia-hipopneia do sono.<sup>27</sup> A partir de 2005, se reconheceu também a importância dos despertares esforço respiratório-relacionados (respiratory effort-related arousal; RERAs). Para evitar um nome longo e descritivo, a síndrome da apneia-hipopneia do sono pode ser chamada apenas de transtorno respiratório do sono. Na CID-10, simplesmente o termo apneia do sono é usado para identificar a doença.<sup>28</sup>

O índice de apneia e hipopneia (IAH) é determinado pelo número total de episódios de apneia ou hipopneia dividido pelo número de horas de sono. Define-se apneia como a interrupção do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos e hipopneia como a redução do fluxo maior do que 50% ou redução menor que se acompanhe de dessaturação da hemoglobina maior que 3% ou de evidência de despertar ao eletroencefalograma.<sup>29</sup> A gravidade da apneia do sono é classificada conforme IAH em que se considera normal até 5 AH/h, leve entre 5 e 15 AH/h e , moderado entre 16 e 30 AH/h e grave acima de 30 AH/h.

O diagnóstico da apneia do sono exige a ocorrência de cinco ou mais apneias ou hipopneias por hora de sono associadas a sintomas de sono perturbado, como sonolência excessiva diurna, insônia, cansaço e sono agitado.<sup>30</sup> Se mais da metade das apneias forem centrais, a síndrome é chamada de apneia central; se a maioria das apneias forem obstrutivas, é chamada síndrome da apneia obstrutiva.<sup>18</sup>



---

**Tabela 1: Critérios diagnósticos para apneia do sono no adulto**

---

Critérios (1 + 2 + 4) ou (3 + 4). Adaptado da referência 18.

---

- 1) No mínimo uma das seguintes queixas:
    - Episódios de sono involuntário durante a vigília
    - Sonolência diurna excessiva
    - Sono não reparador
    - Fadiga
    - Insônia
    - Acordar com engasgos, pausas respiratórias, ou asfixia
    - Relato por observador de pausas respiratórias e/ou ronco alto no sono
  - 2) Polissonografia: 5 ou mais eventos respiratórios detectáveis (apneias e/ou hipopneias e/ou despertares relacionados e esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.
  - 3) Polissonografia: 15 ou mais eventos respiratórios detectáveis (apneias e/ou hipopneias e/ou despertares relacionados a esforço respiratório)/hora de sono. Evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.
  - 4) O distúrbio não pode ser mais bem explicado por outro distúrbio do sono, doenças médicas ou neurológicas, uso de medicações ou distúrbio por uso de substâncias.
- 

Os principais sintomas da apneia do sono durante o sono são: ronco, apneias e despertares repetidos, enquanto durante a vigília é a sonolência diurna excessiva que aparece após algum tempo do início da doença, com intensidade habitualmente proporcional à gravidade da apneia do sono.

## **2.4 EPIDEMIOLOGIA DA APNEIA DO SONO**

Em 1996, Young e cols. demonstraram, que pelo menos 4% dos homens e 2% das mulheres entre 30 e 60 anos preenchiem critérios para o diagnóstico de apneia do sono.<sup>31</sup> Em 2001 nos Estados Unidos, Bixler et al.<sup>32</sup> dentre 1741 indivíduos com idade entre 20 a 100 anos, apontou a prevalência de 3,9% em homens e 1,2% em mulheres. Em 2004 com indivíduos coreanos no estudo de Kim et al.<sup>33</sup>, avaliou 457 pacientes com idade entre 40 a 69 anos e relatou prevalência de 4,5% em homens e 2,3% em mulheres. No mesmo ano na Índia,

em 250 indivíduos do sexo masculino com idade entre 35 a 65 anos, a prevalência da apneia do sono foi de 7,5% em homens e 4,5% em mulheres.<sup>34</sup>

Em 2010, no Brasil, foi realizado por Tufik e col.<sup>35</sup>, o primeiro levantamento epidemiológico brasileiro da prevalência de apneia do sono na população geral. Eles incluíram 1042 indivíduos adultos com média de idade de  $42 \pm 14$  anos, 55% de mulheres e 60% homens,  $IMC > 25 \text{kg/m}^2$ . O estudo encontrou apneia do sono em 32,8% da população da cidade de São Paulo, sendo 40,6% no sexo masculino e 26,1% no sexo feminino.

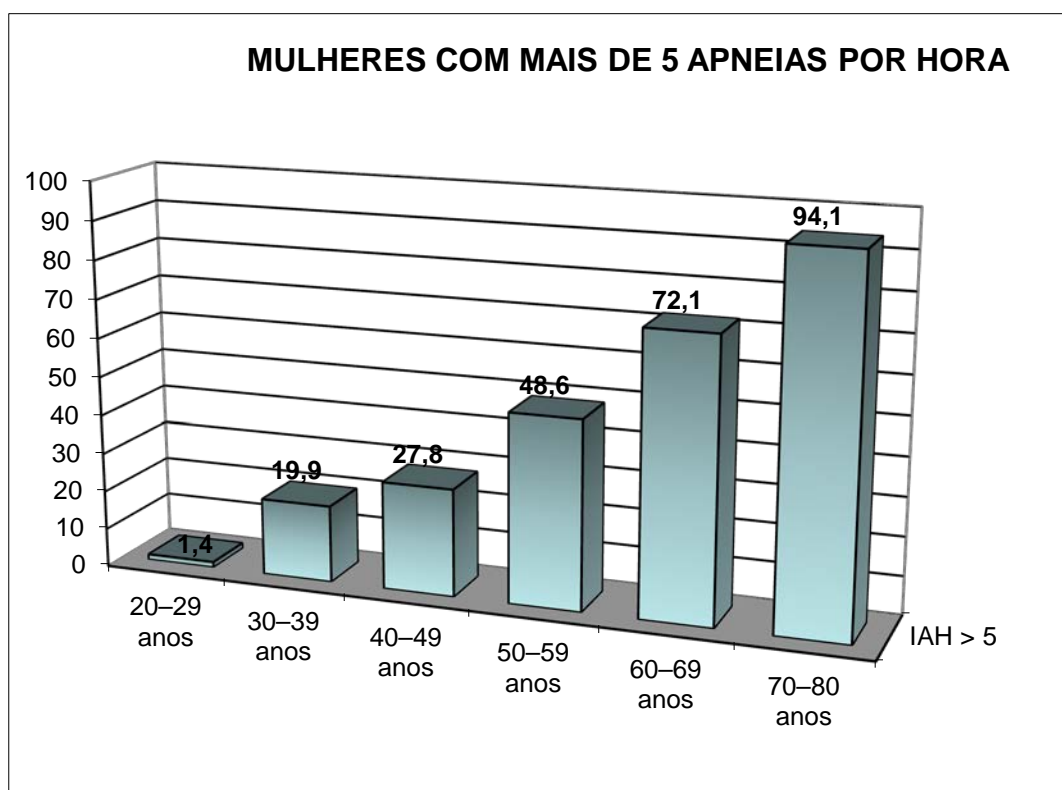
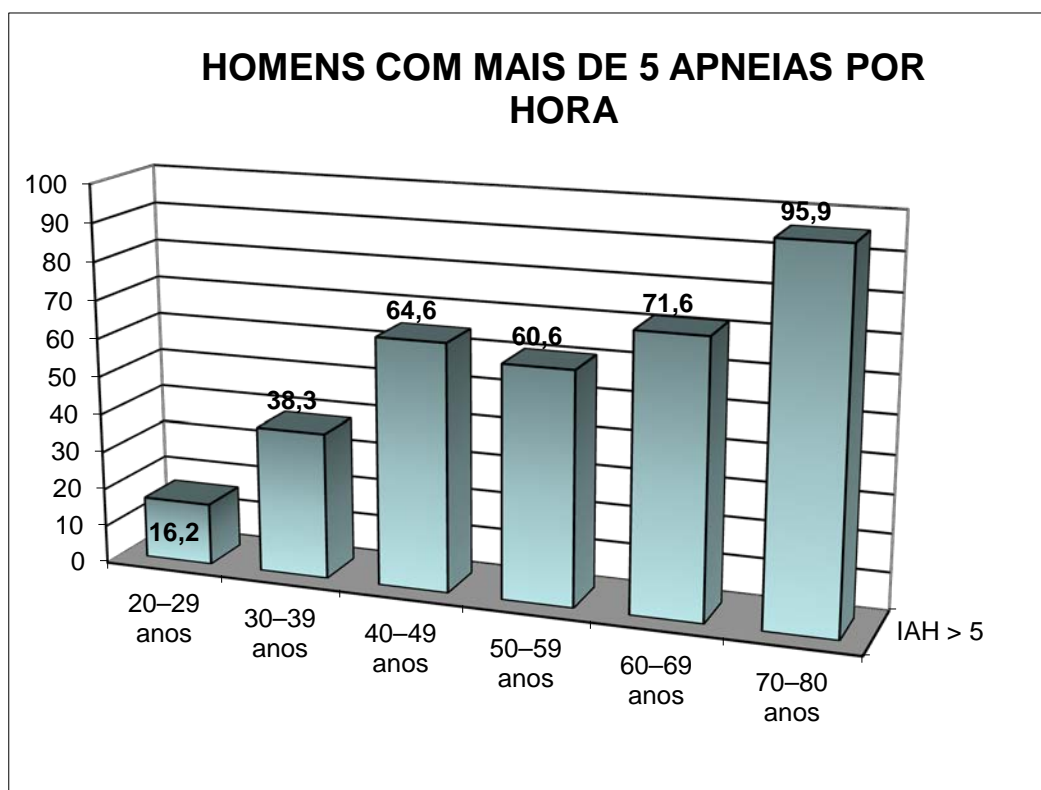


Figura 3: Percentual de mulheres com apneia do sono entre 20 a 80 anos de idade. Referência 35.



**Figura 4:** Percentual de homens com apneia do sono entre 20 a 80 anos de idade. Observa-se que homens até 29 anos de idade tem 12x mais apneia do sono que mulheres nesta mesma faixa etária. Acima dos 70 anos a prevalência é idêntica em ambos os sexo. Referência 35.

No estudo de Peppard et al.<sup>36</sup>, em 2013, foi observado aumento da prevalência de apneia do sono de moderada a grave em 13% dos homens e 6% das mulheres. Este resultado aproxima-se mais do de Tufik e col., que encontrou prevalência de 24,8% em homens e 9,6% em mulheres.

Em estudo realizado na Inglaterra com adultos acima de 50 anos, mostrou que a prevalência de apneia do sono entre obesos mórbidos, com IMC acima de 40Kg/m<sup>2</sup>, pode ser 27 vezes maior que na população com IMC normal.<sup>37</sup> Estes resultados reforçam que apneia do sono está entre os maiores problemas de saúde pública.<sup>38</sup> Porém, mesmo nos países desenvolvidos apenas 10% da população é corretamente tratada.<sup>39</sup>

## 2.5 OBESIDADE E APNEIA

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>40</sup>, sobrepeso e obesidade são definidos como acúmulo de gordura anormal ou excessivo que podem prejudicar a saúde. O índice de massa corporal (IMC) é um índice de cálculo de peso para a altura, comumente utilizado para classificar baixo peso,

sobrepeso e obesidade em adultos. É definido como o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), como observado na tabela 2.

**Tabela 2: Classificação internacional para adultos para baixo peso, eutrofia, sobrepeso e obesidade de acordo com IMC.**

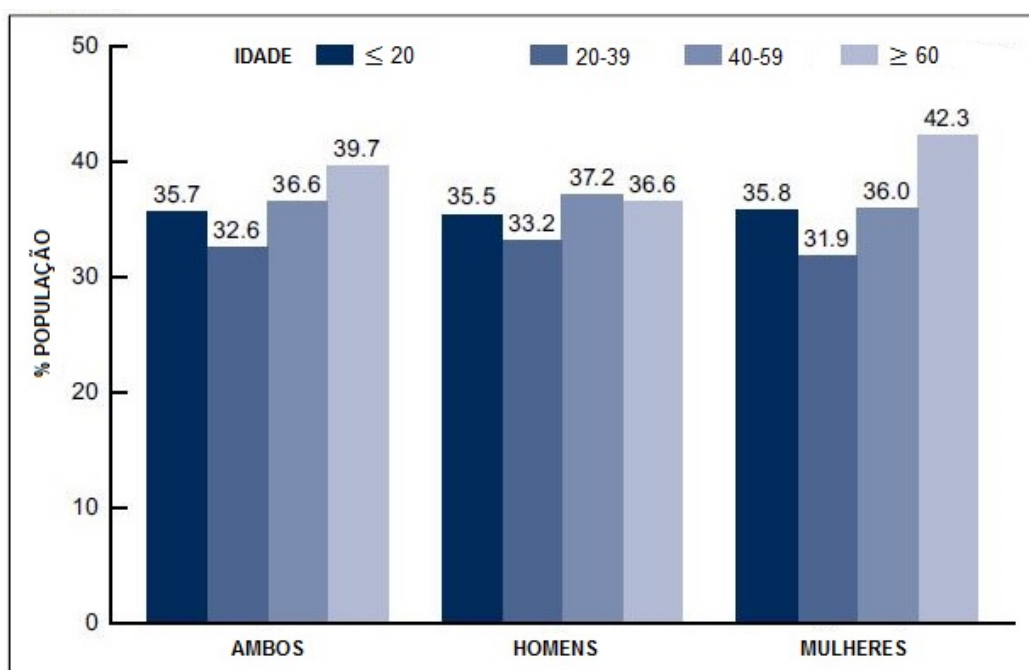
Classificação	IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	
	Ponto corte principal	Ponto corte adicional
<b>Baixo peso</b>	<b>&lt;18.50</b>	<b>&lt;18.50</b>
Magreza severa	<16.00	<16.00
Magreza moderada	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Magreza leve	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
<b>Eutrofia</b>	<b>18.50 - 24.99</b>	<b>18.50 - 22.99</b> <b>23.00 - 24.99</b>
<b>Sobrepeso</b>	<b><math>\geq 25.00</math></b>	<b><math>\geq 25.00</math></b>
Pré-obesidade	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49 27.50 - 29.99
<b>Obesidade</b>	<b><math>\geq 30.00</math></b>	<b><math>\geq 30.00</math></b>
Obesidade grau I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49 32.50 - 34.99
Obesidade grau II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49 37.50 - 39.99
Obesidade grau III	$\geq 40.00$	$\geq 40.00$

O IMC é uma ferramenta útil para fornecer a medida de sobrepeso e obesidade na população, uma vez que é a mesma para ambos os sexos e em todas as idades de adultos. No entanto, deve ser considerado como apenas um indicador, porque pode não corresponder ao mesmo nível de gordura em diferentes indivíduos.<sup>41</sup>

Segundo a OMS, a obesidade é uma doença evitável, porém sua prevalência mundial quase dobrou desde 1980. Em 2008, mais de 1,4 bilhão de adultos (idade acima de 20 anos) estavam acima do IMC de  $25 \text{ Kg}/\text{m}^2$ . Destes, mais de 200 milhões de homens e quase 300 milhões de mulheres eram obesos. 65% da população mundial vive em países onde o excesso de peso e obesidade matam mais pessoas do que a desnutrição. O sobrepeso e obesidade são o quinto fator de risco para mortes mundiais. Pelo menos 2,8 milhões de adultos morrem a cada ano como resultado do sobrepeso ou obesidade.

Em estudo de Van den Berg et al.<sup>42</sup> que incluiu 983 pacientes idosos foi encontrada uma associação em forma de U dentre indivíduos que dormiam

menos de 5 horas e mais de 8 horas sendo mais propensos a obesidade. A obesidade em si é um fator de risco e tem sido implicada na patogênese de doenças como cardiopatia isquêmica<sup>43</sup>, hipertensão<sup>44</sup>, diabetes<sup>45</sup> e apneia do sono<sup>46</sup>. Sendo nesta última o principal fator de risco para desenvolvimento e progressão da apneia do sono.<sup>47</sup> Preocupações sobre o impacto na saúde da apneia do sono têm aumentando devido a crescente epidemia de obesidade no mundo. Dados no NHANES<sup>48</sup> (National Health and Nutrition Examination Survey) estimam que cerca de 78 milhões americanos, ou seja, 35% da população tenha IMC acima de 30Kg/m<sup>2</sup>, entre os idosos a prevalência de obesidade aumenta para 40,8% (figura 5). No Brasil, dados do Vigitel<sup>49</sup> (Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico) estimam que 15,8% dos brasileiros sejam obesos e entre os idosos 17,7% (figura 6).



**Figura 5: A prevalência de obesidade entre os adultos com idade entre 20 ou mais anos de idade, por sexo: Estados Unidos, 2009-2010.** Fonte: NHANES - Prevalence of Obesity in the United States, 2009–2010. Referência 48.

Variáveis	Sexo					
	Total		Masculino		Feminino	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
<b>Idade (anos)</b>						
18 a 24	6,6	4,6 - 8,6	6,3	4,1 - 8,5	6,9	3,6 - 10,1
25 a 34	14,8	12,9 - 16,6	17,2	14,1 - 20,3	12,4	10,5 - 14,3
35 a 44	18,9	17,3 - 20,6	20,8	18,3 - 23,4	17,1	15,1 - 19,2
45 a 54	21,7	19,9 - 23,5	19,4	17,0 - 21,7	23,9	21,3 - 26,5
55 a 64	20,4	18,4 - 22,3	15,7	13,2 - 18,3	24,5	21,7 - 27,3
65 e mais	17,7	15,8 - 19,6	11,9	9,7 - 14,2	22,0	19,2 - 24,7

**Figura 6: Percentual de indivíduos com obesidade ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) na população adulta ( $\geq 18$  anos) das capitais dos estados brasileiros e Distrito Federal, por sexo, segundo idade. Fonte: Vigitel, 2011. Referência 49.**

A medida do peso corporal é o melhor preditor da gravidade da apneia do sono. Assim como o ganho ponderal é fator de risco tanto para o desenvolvimento e/ou progressão da apneia do sono, a perda ponderal pode resultar em remissão ou melhoria da apneia.<sup>50,51,52</sup>

Estudos epidemiológicos tem demonstrado uma forte relação entre apneia e obesidade. No estudo de Tufik e col., homens obesos chegam a ter prevalência de 80% de apneia do sono. Em estudos anteriores, apneia do sono está presente em 30% das pessoas obesas, atingindo 50 á 98% em indivíduos com obesidade mórbida.<sup>53</sup>

Obesidade exerce impacto negativo sobre a saúde, porém são fatores modificáveis, ou seja, causas evitáveis de morbimortalidade. Numa análise de 57 estudos prospectivos com cerca de 900 mil participantes da Europa Ocidental e América do Norte, verificou-se que, para cada  $5\text{Kg/m}^2$  de aumento no IMC, a mortalidade foi aumentada em 30%, com taxa de risco de 1,29. O IMC entre  $30\text{-}35\text{Kg/m}^2$  reduziu a sobrevivência de 2 a 4 anos e para IMC entre  $40\text{-}45 \text{ kg/m}^2$ , foi reduzida de 8 a 10 anos.<sup>54</sup>

No estudo de Peppard et al foi realizada análise de base populacional entre os anos de 1989 a 2000 com 690 funcionários públicos do estado de Wisconsin em que foi analisada associação entre alteração no peso corporal e gravidade da apneia em que se constatou que adultos com apneia que ganham 10% do seu peso corporal têm risco 6 vezes maior de progressão da doença, e a perda ponderal equivalente pode resultar em melhora de 20%. A obesidade é

comum entre indivíduos com apneia do sono, porém sua relação ainda é muito complexa, com muitos fatores que afetam ambos. Está bem estabelecido que a obesidade possa resultar ou agravar apneia do sono. Porém se apneia do sono piora obesidade é menos claro, embora haja vários mecanismos potenciais que suportam tal sequência, como observado na figura 7.<sup>55</sup>



Figura 7: Mecanismos potenciais entre Obesidade e Apneia do Sono. Adaptado referência 56.

É possível que a obesidade possa piorar a apneia do sono devido à deposição de gordura em locais específicos. A deposição de gordura nos tecidos circundantes na via aérea superior resulta em diminuição da luz da faringe resultando na colapsabilidade da via, e conseqüentemente na apneia.<sup>56,57,58</sup> Depósito de gordura ao redor do tórax pode reduzir sua expansão, diminuindo a capacidade de oxigenação.<sup>59</sup> Assim, a obesidade impõe cargas mecânicas tanto na via aérea superior quanto no sistema respiratório que predispõem ao estreitamento da via aérea, colapso e obstrução do fluxo de ar superior durante o sono.

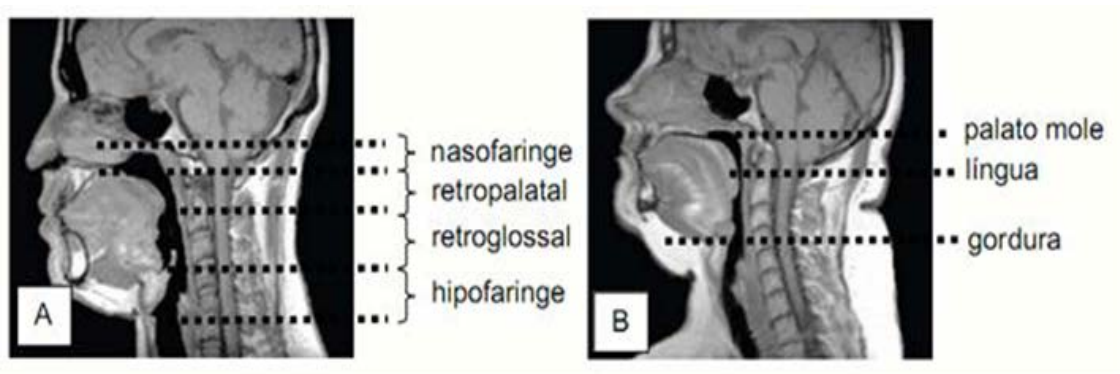


Figura 8: Imagem sagital de indivíduo normal e com apneia do sono, analisada por ressonância magnética. A: indivíduo normal e destacada a região da via aérea superior. B: indivíduo com apneia do sono grave com destaque para os tecidos moles. Observa-se que o paciente com apneia do sono apresenta a região da via aérea superior mais estreita, como a retropalatal e retroglossal, assim como o palato mole, a língua e a gordura subcutânea são maiores. Adaptada referência 58.

O efeito da obesidade na susceptibilidade a apneia do sono está relacionado com a distribuição de adiposidade entre os compartimentos central e periférico. A obesidade central, predominantemente masculina, está mais associada a esta doença devido a sua deposição de gordura em torno do pescoço, tronco e vísceras abdominais em comparação com as mulheres que apresentam adiposidade predominantemente periférica que parece atuar como fator protetor.<sup>60</sup>

Strohl<sup>61</sup>, em debate de temas controversos, em que cada autor escreve sobre o mesmo assunto, um a favor e um contra, escreveu que a apneia do sono não é puramente um fenômeno anatômico da via aérea. Ele diz que o papel do relaxamento muscular e da perda de estímulo respiratório na gênese da apneia do sono se dá através de mecanismos ligados aos centros de controle da ventilação. O argumento contrário, por Schwab<sup>62</sup>, diz que a apneia do sono é um fenômeno puramente anatômico, que se dá devido à deposição de gordura na via aérea superior estreitando a passagem do ar. Este debate, publicado na revista de maior impacto da pneumologia, indica que este tema ainda necessita ser investigado mais profundamente.

Ambos debatedores partem da premissa de que a obesidade é um fator puramente mecânico/anatômico. Embora a obesidade possa afetar a anatomia da via aérea, tem-se verificado que o papel da obesidade na gênese da apneia do sono se pode se dar, também, pelo acúmulo de gordura visceral.<sup>63</sup>



---

Newman et al<sup>64</sup> compararam o efeito da mudança de peso corporal sobre o sono e progressão apneia em homens e mulheres participantes do Sleep Heart Health Study, uma coorte multicêntrica formada por indivíduos americanos em que foi demonstrado que aumentos relativamente pequenos no peso corporal foram associados com aumento da severidade da apneia do sono, e que este aumento foi particularmente maior nos homens em comparação com as mulheres. Assim, a obesidade, principalmente a obesidade central constituem fatores de risco para a presença e progressão da apneia do sono.

A apneia do sono por si mesma contribui para o ganho ponderal criando, assim, um efeito adverso em que o aumento do peso leva a apneia do sono, e a apneia do sono resulta em ganho ponderal.<sup>65</sup> Uma vez que a epidemia da obesidade aumenta mundialmente, a prevalência da apneia deverá aumentar ainda mais, resultando em maiores custos da saúde.

Há crescente evidência que sustentam a importância de diagnosticar e tratar eficazmente a apneia do sono quanto mais se aprende sobre seus efeitos em longo prazo. A hipoxemia causada pelo colapso da via aérea, levando a dessaturação noturna seguida por reoxigenação, tem sido associada com ativação simpática, formações reativas de espécies de oxigênio aumentam de fatores inflamatórios e disfunção endotelial.<sup>66</sup>

## **2.6 CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL, INFLAMAÇÃO E APNEIA DO SONO**

A distribuição da gordura corporal é um importante fator de risco para doenças relacionadas à obesidade. A gordura abdominal é definida como o acúmulo de gordura em torno das vísceras e no interior dos órgãos abdominais é indicador mais preciso para risco de doença cardiovascular.<sup>67</sup> Portanto, a circunferência abdominal é frequentemente utilizada como um marcador de adiposidade abdominal.<sup>68</sup> Segundo o Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)<sup>69</sup> homens com circunferência abdominal > 102cm e

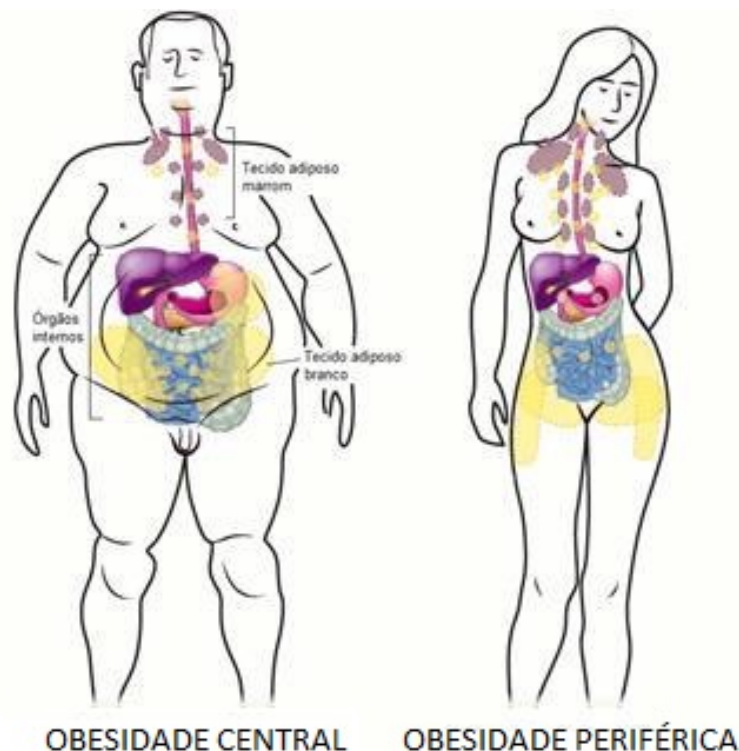
---

mulheres > 88 cm, respectivamente, são considerados como estando em risco aumentado para desenvolvimento de doença cardiovascular.

Em estudo de coorte prospectivo composto por mais de 46 mil europeus adultos, conduzido para investigar a relação entre a mortalidade por doenças cardiovasculares e diferentes indicadores de obesidade, dentre estes IMC, circunferência abdominal, relação circunferência abdominal-quadril, relação circunferência abdominal-estatura, mostrou que durante o período de 7,9 anos de acompanhamento 1.409 participantes morreram por doença cardiovascular. E todos os indicadores de obesidade foram associados positivamente com aumento do risco de mortalidade, sendo a circunferência abdominal o preditor mais forte entre todos os indicadores, com uma relação linear com a mortalidade por doenças cardiovasculares em homens e mulheres.<sup>70</sup>

O índice de massa corporal fornece informações sobre o volume corporal e massa, a circunferência abdominal fornece informações sobre a forma do corpo. Em geral, o IMC e a circunferência abdominal são altamente correlacionados.<sup>71</sup>

Segundo estudo realizado para avaliar a diferença de gênero nas associações entre a gravidade da apneia do sono e medidas antropométricas observou-se que a obesidade está associada com a gravidade da apneia do sono havendo diferenças entre os gêneros. Nas mulheres, o percentual de gordura na região cervical e o IMC explicaram 33% da variância do IAH. E nos homens, a gordura na região abdominal e a razão pescoço/circunferência abdominal respondem por 37%.<sup>72</sup> Em contraste com o acúmulo de gordura na região gluteofemoral, a gordura acumulada na região intra-abdominal é fortemente associada com todas as complicações relacionadas à obesidade.<sup>73</sup>



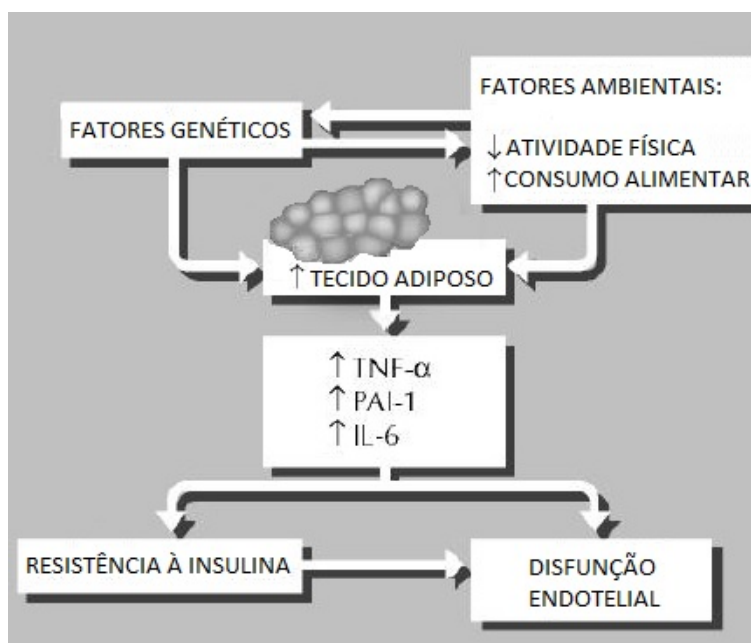
**Figura 9: Tipos de obesidade. Obesidade central: acúmulo de gordura visceral. Obesidade periférica: acúmulo de gordura na região glúteofemoral. Adaptado referência 73.**

A obesidade correlaciona-se significativamente com a severidade da apneia do sono, medida pelo IAH. A circunferência abdominal é o preditor mais forte, quando comparado com medidas antropométricas de IMC e circunferência do pescoço.<sup>74</sup>

A obesidade, principalmente a adiposidade visceral, está associada com inflamação crônica sistêmica de baixo grau indicada pelo aumento dos marcadores inflamatórios no sangue.<sup>75</sup> Este estado inflamatório pode ser um possível mecanismo que liga a apneia a doença cardiovascular. As citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), interleucina 1-b (IL-1b) e interleucina-6 (IL-6), estão envolvidas na regulação fisiológica do sono, com padrão circadiano de secreção. O aumento da secreção de IL-6 é associado com sonolência diurna excessiva e fadiga.<sup>76</sup>

A gordura visceral produz dez substâncias sinalizadoras com função semelhante a hormônios: leptina, adiponectina, apelina, interleucina-6 (IL-6), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), ativador do plasminogênio I (PAI-1), proteína de regulação retinol-4 (RBP4), fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ).<sup>77</sup> Tais efeitos podem ser parcialmente mediados através de

mecanismos implicados na aterogênese. Estes incluem moléculas que mediam a trombose, tais como ativador do plasminogênio I (PAI-1) e fibrinogênio, que como observado no Cleveland Family Study, coorte com 735 participantes, em que foi observado que o PAI-1 e níveis de fibrinogênio aumentaram gradativamente com IAH até atingir um platô em 15 eventos/horas.<sup>78</sup> E também a regulação positiva de mediadores pró-inflamatórios, tais como a proteína C-reativa (PCR), interleucina-1 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ). Como observado em estudo de coorte com 143 adolescentes sem doença cardiovascular que mostraram aumento progressivo nos níveis de PCR e IAH, sugerindo que, na ausência de comorbidades significativas, até mesmo níveis modestos de apneia do sono podem resultar em elevações de marcadores inflamatórios.<sup>79</sup> Outro estudo com 385 adultos identificou elevações no receptor solúvel da IL-6 (receptor menos ligado a obesidade do que a IL-6), variaram de acordo com a gravidade apneia do sono.<sup>80</sup> Em 2010, Drager et al. em estudo transversal com 152 participantes com síndrome metabólica relataram que, independentemente da obesidade, os níveis de PCR foram associados com índices de apneia do sono em uma coorte com síndrome metabólica.<sup>81</sup>



**Figura 10:** O vínculo entre a adiposidade visceral, resistência à insulina e disfunção endotelial. Adaptado da referência 82.

O acúmulo progressivo de gordura abdominal desencadeia distúrbios metabólicos como resistência a insulina (figura 10), níveis baixos de HDL-colesterol, triglicerídeo elevado e hipertensão arterial.<sup>82</sup> Assim, estas linhas de

---

pesquisa sugerem que a apneia do sono provavelmente contribui para uma regulação positiva de processos pró-aterogênicos, além dos efeitos da obesidade por si só.

## **2.7 APNEIA DO SONO E DOENÇA CARDIOVASCULAR**

A apneia do sono é considerada um problema de saúde pública<sup>83,84</sup>. Estudos clínicos e epidemiológicos relatam uma associação independente entre apneia do sono e eventos cardiovasculares, sugerindo que apneia do sono pode levar à desregulação cardiometabólica.<sup>85,86</sup>

Estudo de Martinez et al<sup>87</sup>, realizado com indivíduos em que foram excluídos fumantes, obesos mórbidos e diabéticos, sugere que o IAH, marcador de gravidade da apneia do sono, é melhor que os fatores de risco tradicionais para prever doença cardiovascular. A presença de IAH maior que 14 por hora, supera o valor preditivo de colesterol, triglicerídeos e proteína C reativa para prever lesão de coronárias no cateterismo cardíaco, independente da idade, sexo, IMC.

A American Heart Association (AHA) e American College of Cardiology (ACC)<sup>88</sup> em 2008 publicaram uma revisão indicando vários mecanismos diferentes da atuação da apneia do sono na doença cardiovascular. Episódios de apneia obstrutiva causam hipóxia intermitente, retenção de CO<sub>2</sub>, dessaturação de oxigênio, bem como alteração autonômica e respostas hemodinâmicas. Apneias desencadeiam os mecanismos fisiopatológicos descritos na figura abaixo que podem promover a doença cardiovascular.

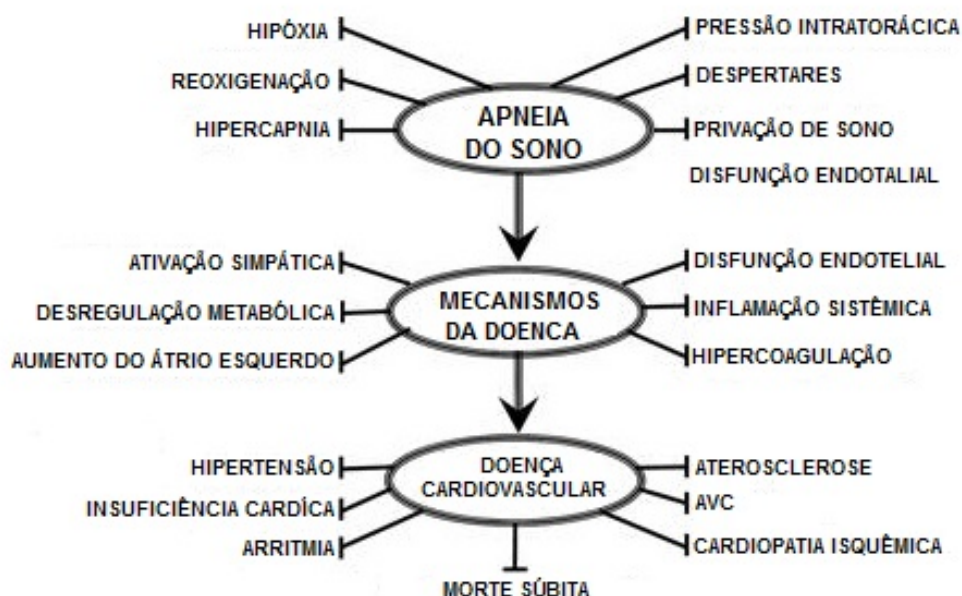


Figura 11: Fluxograma representando as etapas em que apneia do sono leva a doença cardiovascular. Adaptado referência 88.

## 2.8 ATEROSCLEROSE

A aterosclerose é uma doença sistêmica. No passado era considerada puramente a consequência de armazenamento lipídico. A visão atual é de que a aterosclerose é um fenômeno complexo que envolve inflamação crônica da parede vascular<sup>89</sup>, que se dá pela disfunção endotelial, seguida pelo acúmulo de lipídios, recrutamento de macrófagos e linfócitos T, assim como a proliferação e migração de células do músculo liso da parede vascular<sup>90</sup>, prejudicando o relaxamento do vaso resultando na expansão da parede vascular impedindo o fluxo sanguíneo e promovendo a formação do trombo. A ruptura da placa e a consequente ativação do sistema de coagulação podem levar a estenose do vaso e consequente isquemia tecidual.<sup>91</sup>

Os mecanismos pelos quais apneia do sono pode contribuir na progressão da aterosclerose compreendem múltiplos fatores não completamente conhecidos. A hipóxia intermitente, causada pela oscilação da concentração de oxigênio causada pela apneia expõe os pacientes com apneia do sono a processos semelhantes ao de isquemia/reperfusão, ensejando a produção de radicais livres e estresse oxidativo.<sup>92</sup> Durante episódios de hipóxia, a ativação dos quimiorreceptores ativa o componente simpático do sistema

nervoso autônomo<sup>93</sup> ocasionando aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco, da resistência vascular periférica e da pressão arterial sistêmica.<sup>94</sup> Há também evidências que a vibração associada com o ronco pode contribuir para a aterosclerose carotídea.<sup>95</sup> Esses mesmos autores, mostraram que o uso de CPAP reduz os sinais precoces de aterosclerose observáveis na artéria carotídea.

## 2.9 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Demonstram-se prevalências de até 50% de apneia do sono em hipertensos<sup>96</sup>. Worsnop et al<sup>97</sup> em estudo realizado para medir a prevalência da apneia obstrutiva do sono em pacientes hipertensos tratados e não tratados, comparando-os com indivíduos normotensos analisaram 1060 pacientes através de estudo polissonográfico e monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Identificaram que a elevação da pressão arterial aumenta linearmente com aumento do IAH e a magnitude dessa associação aumenta com o aumento da obesidade. Fatores como idade e sexo permaneceram sem relação significativa. Por fim, demonstrou-se que cada episódio adicional de apneia/hipopneia por hora de sono aumenta em torno de 4% o risco da ocorrência de hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Estudo transversal sobre epidemiologia de hipertensão na apneia do sono utilizou dados da avaliação inicial do *Sleep Heart Health Study*, um estudo de coorte com o objetivo de avaliar a relação entre distúrbios respiratórios do sono e doenças cardiovasculares. Na amostra de 6132 pessoas, observou-se maior prevalência de HAS em pacientes com IAH maior.<sup>98</sup> Outro estudo transversal<sup>99</sup> com 2677 participantes demonstrou significativa associação entre HAS e apneia do sono, identificando aumento de 11% no risco de HAS para cada aumento de 10 pontos no IAH. Outro estudo, que incluiu 709 pacientes submetidos à polissonografia do sono e seguidos por pelo menos quatro anos, também demonstrou associação positiva e independente entre apneia do sono e HAS.<sup>100</sup>

Em revisão sistemática realizada por Mirrakhimov et al<sup>101</sup> destaca a falta de dados sobre a prevalência de apneia do sono em asiáticos. Apenas alguns

---

estudos fornecem uma estimativa aproximada da carga apneia do sono em algumas comunidades asiáticas. A prevalência de apneia do sono variou de 3,7% a 97,3%. Similar ao que já foi observado em estudos americanos, europeus e brasileiros, os principais fatores preditores de apneia do sono são sexo masculino, idade, IMC, circunferência do pescoço, hipertensão arterial, tabagismo, ronco e sonolência diurna. O fato de que foram incluídos pacientes com alta probabilidade pré-teste de apneia do sono pode ter ocasionado altas taxas de prevalência em alguns estudos.

O uso de CPAP causa redução significativa da pressão arterial<sup>102,103,104,105</sup>, de risco de morte cardiovascular<sup>106</sup> e cerebrovascular<sup>107</sup>. Obviamente, o efeito do CPAP sobre a hipertensão arterial é maior nos hipertensos e naqueles com apneia do sono mais grave. Assim, o tratamento com CPAP em pacientes com apneia grave e hipertensão pode ser indicado, mesmo na ausência de sintomas de apneia do sono.

Em metanálise realizada sobre HAS e apneia do sono, os autores sugerem que pesquisas futuras identifiquem marcadores específicos que diferenciam respondedores de não respondedores ao tratamento com CPAP, estabelecer com mais precisão apneia do sono como fator de risco independente ou associado para doença cardiovascular, quantificar o risco de desenvolvimento ou progressão da hipertensão e ou eventos cardiovasculares em indivíduos pacientes com apneia do sono.<sup>108</sup>

## **2.10 SÍNDROME METABÓLICA**

A síndrome metabólica é um problema de saúde pública<sup>109</sup>, representa um conjunto de fatores de risco inter-relacionados de origem metabólica que aumentam as chances de desenvolver doenças cardíacas<sup>110</sup>, acidente vascular cerebral (AVC)<sup>111</sup> e diabetes.<sup>112</sup> A síndrome metabólica é um conjunto de anormalidades metabólicas incluindo obesidade visceral, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão e obesidade abdominal. De acordo com o National Cholesterol Education Program, a definição de síndrome metabólica inclui três ou mais dos seguintes parâmetros: circunferência da circunferência abdominal > 102 cm em homens e > 88 cm nas mulheres, HDL-C < 40 mg/dl em homens



e < 50 mg/dl nas mulheres, TG  $\geq$  150 mg/dl, pressão arterial  $\geq$  130/85 mmHg e glicose de jejum  $\geq$  110 mg/dl.

A prevalência da síndrome metabólica é significativamente maior entre os pacientes com apneia do sono. Ambrosetti et al<sup>113</sup> estudou 89 pacientes com apneia do sono e encontrou síndrome metabólica em 53% deles. Outro estudo realizado em 2007 apontou que 60% dos pacientes com apneia do sono apresentaram síndrome metabólica.<sup>114</sup> A fisiopatologia da síndrome metabólica ainda é tema de debate, e ambas a obesidade visceral e a resistência à insulina parecem ser os fatores desencadeantes.<sup>115</sup>

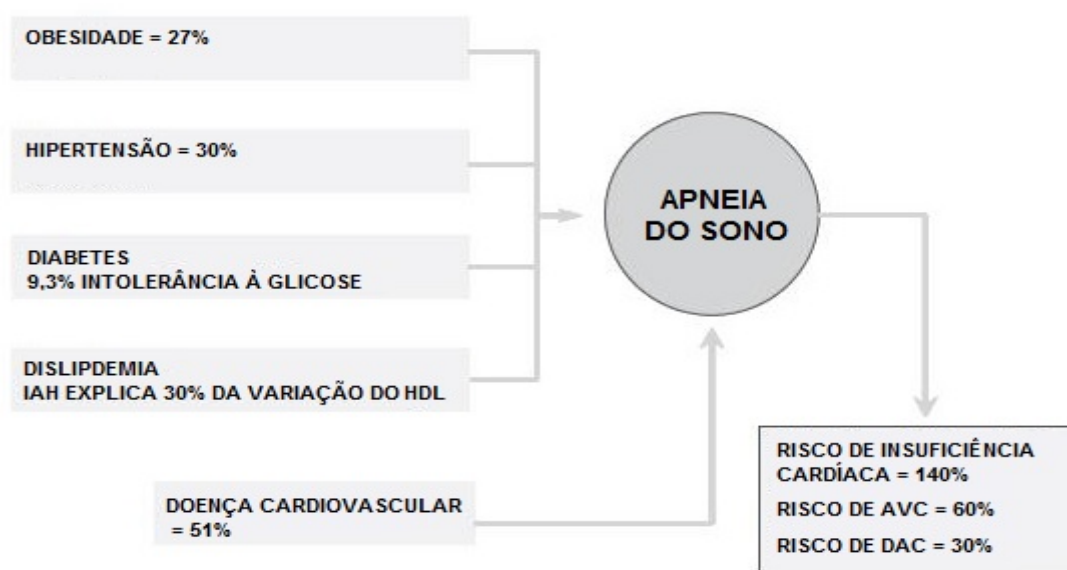


Figura 12: Prevalência dos componentes da síndrome metabólica e doenças cardiovasculares entre os pacientes com diagnóstico de sono apneia.<sup>116</sup>

## 2.11 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

A apneia do sono tem sido associada com o risco de acidente vascular cerebral.<sup>117,118</sup> Mecanismos que têm sido implicados no aumento do risco de AVC em apneia do sono incluem oscilações de pressão arterial, redução do fluxo sanguíneo cerebral, auto regulação cerebral, função endotelial prejudicada, aterogênese e estado pró-inflamatório.<sup>119</sup> Estudos epidemiológicos sugerem que ronco, um possível marcador de apneia do sono, é um fator de risco para infarto cerebral independentemente de fatores de confusão, tais como obesidade e idade.<sup>120</sup>

---

Revisão sistemática para determinar o risco de incidentes de eventos cardiovasculares entre os pacientes com apneia do sono com estudos prospectivos que acompanharam pacientes com apneia do sono para avaliar derrame e mortalidade cardiovascular, foi observado que a apneia do sono foi associada com AVC, uma associação significativa foi observada em homens.<sup>121</sup> Em metanálise publicada em 2013, observou-se que dos 17 estudos incluídos 10 relataram AVC fatal ou não fatal. Indivíduos com apneia do sono moderada a grave tinham um risco quase 2x vezes maior de desenvolver acidente vascular cerebral.<sup>122</sup>

## **2.12 ARRITMIAS**

Bradycardia e pausas sinusais são comuns durante o sono, principalmente em jovens.<sup>123</sup> O risco de morte súbita cardíaca para o paciente com apneia do sono aumenta proporcionalmente com o aumento do IAH.<sup>124</sup> Em pacientes de alto risco, com desfibrilador implantável e com fração de ejeção reduzida, avaliados através de polissonografia e Holter simultâneos, o grupo com apneias apresentou quatro vezes mais arritmias ventriculares durante o tempo que duram as apneias do que fora dos períodos de apneia.<sup>125</sup>

Ainda não se documentaram claramente os casos em que arritmias graves desencadeadas por apneias durante o sono tenham levado a morte. O vínculo entre morte súbita e apneias ainda é inferido indiretamente. As arritmias associadas com a apneia do sono são relativamente benignas<sup>126</sup> e talvez seu principal valor seja alertar o médico que analisa o eletrocardiograma de 24 horas para a existência de apneia do sono.<sup>127</sup>

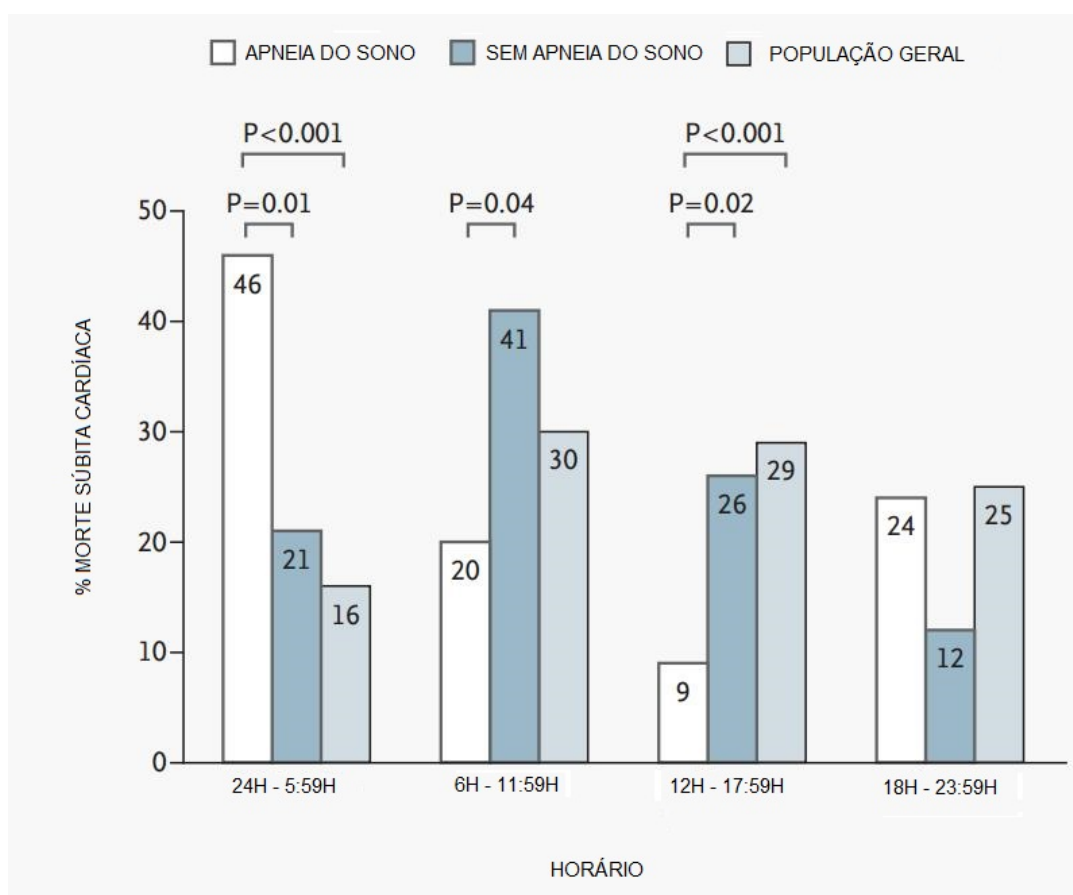
## **2.13 CARDIOPATIA ISQUÊMICA**

A maioria dos casos de angina noturna apresenta apneia do sono.<sup>128</sup> Em estudo realizado para investigar a ocorrência de eventos isquêmicos noturnos em pacientes com apneia do sono e doença isquêmica cardíaca observou-se isquemia silenciosa, na forma de infradesnivelamento do segmento ST, durante apneias obstrutivas em indivíduos com coronariopatia<sup>129</sup>, mas também em alguns sem doença isquêmica.<sup>130</sup>

Vários fatores de risco para cardiopatia isquêmica são agravados pela apneia do sono. Além do maior fator de risco, a hipertensão arterial sistêmica, a sonolência diurna e a fadiga agravam estresse oxidativo, síndrome metabólica<sup>131</sup> e disfunção endotelial.<sup>132</sup>

## 2.14 MORTE SÚBITA CARDÍACA

Em 2005, Gami et al.<sup>133</sup> publicaram no New England Journal of Medicine o primeiro estudo mostrando que apneia do sono se associa à morte súbita. As mortes ocorrem principalmente durante o sono, entre a meia noite e 6 horas (figura 13) e entre as 22 e às 6 horas (figura 14).



**Figura 13: Padrão dia e noite de morte súbita cardíaca em 78 pessoas com apneia do sono, em 34 pessoas sem apneia do sono e na população em geral. Adaptado referência 133.**

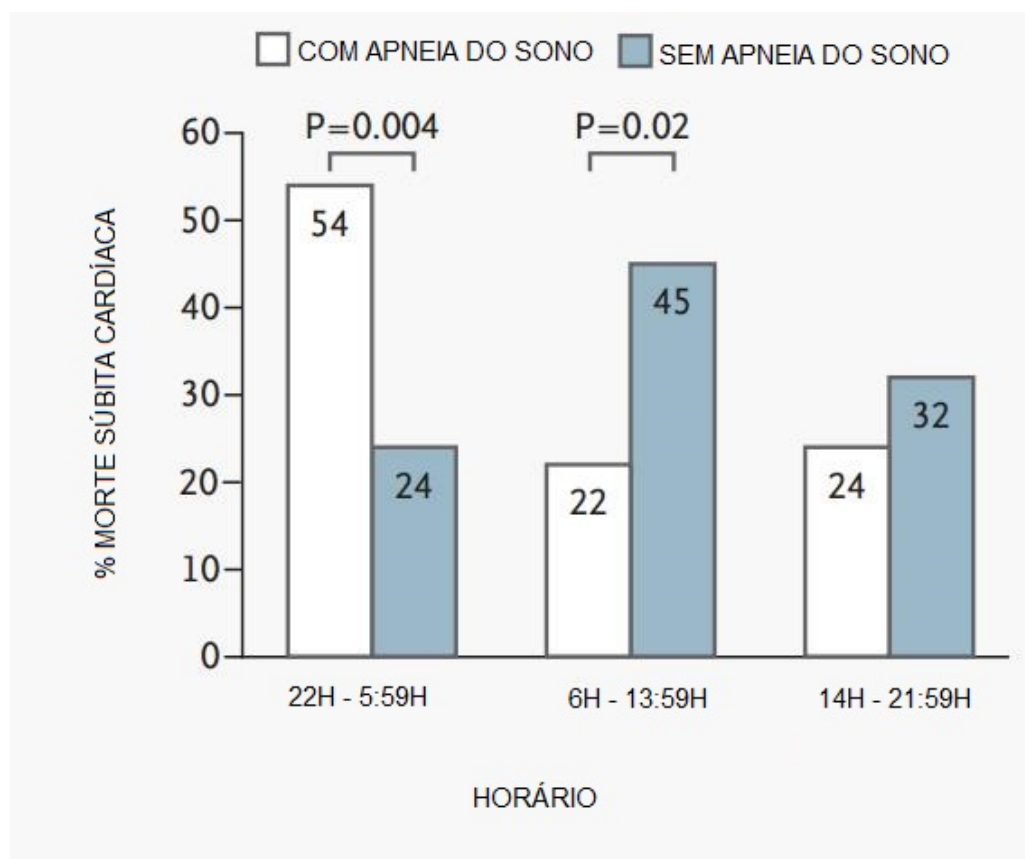


Figura 14: Padrão de morte súbita cardíaca com base em intervalo de tempo de oito horas para 78 pessoas com apneia do sono e 34 pessoas sem apneia do sono. Adaptado referência 133.

Novo estudo do mesmo grupo em que foram incluídos mais de 10 mil indivíduos procurou identificar o risco de morte súbita cardíaca, associada com apneia do sono durante uma média de acompanhamento de 5,3 anos, mostrou que a hipoxemia noturna, previu a morte súbita, independentemente dos fatores de risco bem estabelecidos.<sup>134</sup> Outro estudo em que foram analisadas 25 autopsias de morte súbita em indivíduos com apneia do sono. As causas de morte foram: cardiomiopatia (n=11), morte súbita sem descobertas morfológicas (n=6), e outras doenças cardiovasculares não relacionados com a apneia do sono (n=8). O grau de obesidade foi maior no grupo de cardiomiopatia dilatada (10 de 11 obesos), seguido pelo grupo morte súbita sem descobertas morfológicas (quatro de seis obesos).<sup>135</sup>

## 2.3 TRATAMENTO DA APNEIA DO SONO

Pressão aérea positiva contínua (CPAP – *continuous positive airway pressure*) é o padrão áureo para tratamento da apneia do sono. Sua eficácia na melhoria dos sintomas depende de seu uso diário por longo prazo.

O aparelho de CPAP gera fluxo contínuo de ar de 40-60 L/min e o direciona, por meio de tubo flexível, para a máscara nasal de silicone firmemente acoplada à face do indivíduo. Quando a pressão positiva passa pelas narinas, ocorre a dilatação de todo o trajeto da via aérea superior, impedindo o colapso da faringe e auxiliando na ventilação.<sup>136</sup>

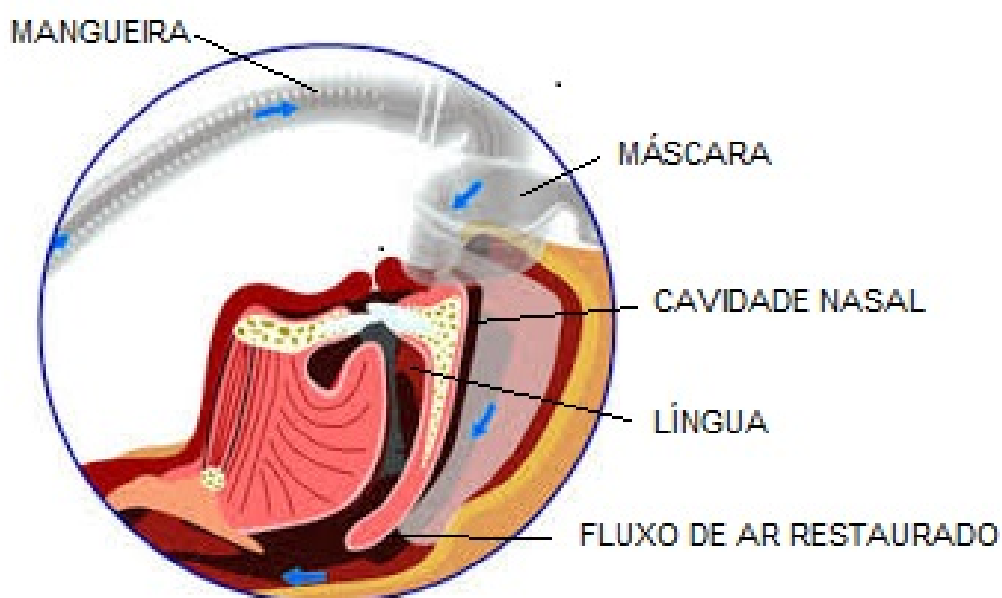


Figura 15: Modo de ação do sistema de CPAP. Adaptado da referência 136.

A diretriz da Academia Americana de Medicina do Sono indica o tratamento com CPAP sempre que houver sonolência diurna ou risco cardiovascular, independentemente da gravidade da apneia do sono.<sup>137</sup>

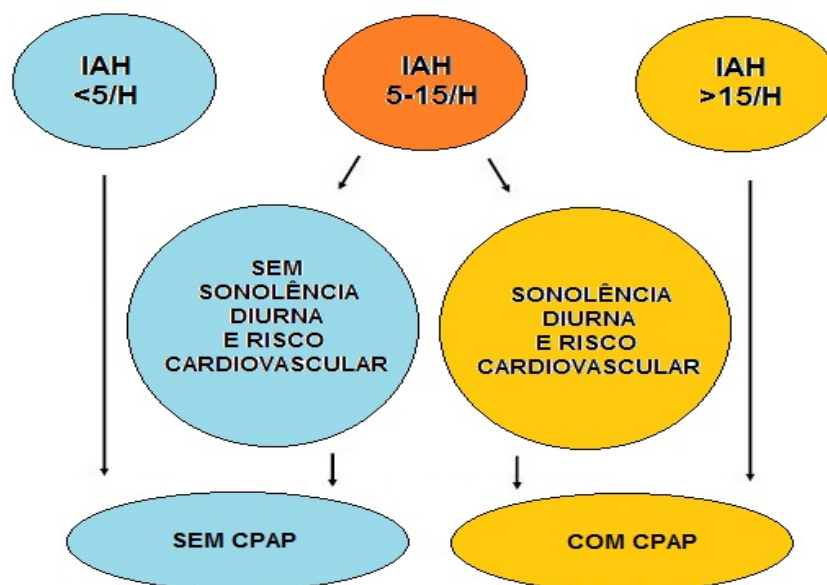


Figura 16: Fluxograma para indicação do uso de CPAP. Adaptado da referência 136.

CPAP é eficaz em 80% a 90% dos indivíduos com distúrbios do sono.<sup>138</sup> Apesar de sua eficácia, 20% a 40% dos pacientes não usam CPAP e outros usam apenas menos horas que o recomendado.<sup>139</sup> O uso contínuo do CPAP prontamente elimina ou reduz drasticamente os episódios de apneia e hipopneia, diminuindo a sonolência diurna, melhora a qualidade do sono, sonolência<sup>140</sup>, além de melhorar os desfechos cardiovasculares<sup>141,142</sup>, ajudando a prevenir diversas outras complicações.<sup>143</sup> O CPAP é o tratamento de escolha, especialmente em casos moderados a graves<sup>144</sup>, o ajuste da pressão ideal a ser administrada é feito com polissonografia, determinando-se o valor em que ficam abolidas as apneias.

Pacientes sonolentos com mais apneia grave são menos propensos a abandonar o tratamento com CPAP. Desta forma, a adesão está relacionada com a gravidade da doença.<sup>145</sup> Há necessidade de outras opções terapêuticas para os pacientes não aderentes. Contudo, as terapias alternativas não são eficazes para parte significativa de pacientes com apneia.<sup>146</sup>

Em 1981, Sullivan e cols. relataram casos de cinco pacientes com sonolência intensa a ponto de impedi-los de trabalhar. Em média, eles tinham IAH de 62 por hora. O uso de CPAP à noite aboliu as apneias e, no dia seguinte, os pacientes estavam sem sonolência.<sup>147</sup>

---

O tratamento da apneia do sono auxilia no controle de vários fatores de risco cardíaco, constituindo indício adicional de relação causa-efeito entre apneia e cardiopatia. Estudo observacional avaliou 168 pacientes com apneia do sono, seguidos por cinco anos, comparando desfechos clínicos entre os que toleraram (107 pacientes) com os que não toleraram (61 pacientes) o tratamento com aparelho de CPAP. Embora a gravidade da apneia do sono fosse maior nos que aderiram ao tratamento, esses apresentaram menor mortalidade total (7% contra 15%) e menor mortalidade cardiovascular (2% contra 15%) em relação aos não-tratados.<sup>148</sup>

Como mencionado anteriormente a apneia está implicada no desenvolvimento das doenças cardiovasculares, e o tratamento com CPAP é eficaz, pelo menos, parcialmente, para reduzir o risco de efeitos adversos doenças cardiovasculares e cerebrovasculares através de uma série de efeitos, tais como a redução da gravidade pró-aterogênica da inflamação, melhorando a oxigenação noturna.<sup>149</sup>

Estudo realizado com CPAP e sham-CPAP durante 6 meses, para avaliar perda ponderal e redução da gordura corporal foi observado que o tratamento com CPAP não alterou gordura corporal total, mas aumentou significativamente a massa magra em 6 meses em todos os participantes, independentemente da alocação inicial.<sup>150</sup> Em metanálise realizada para avaliar inflamação (níveis de PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6) observou-se nos estudos que o uso do CPAP em pacientes com apneia do sono, mesmo por curto prazo, diminuiu os marcadores inflamatórios PCR e TNF- $\alpha$ . Além disso, o uso do CPAP diminuiu níveis de IL-6 no soro. O tratamento por 3 meses com CPAP foi associado com redução da pressão arterial, melhora do perfil lipídico e glicemia, revertendo parcialmente as anormalidades metabólicas.<sup>151</sup>

O CPAP é eficaz na redução dos sintomas de sonolência e melhoria de qualidade de vida em pessoas com apneia do sono moderada a grave, sendo mais eficaz do que os aparelhos orais na redução de distúrbios respiratórios nessas pessoas.<sup>152</sup>

Abandonar o uso de CPAP pode ser mais perigoso do que continuar fumando. Em termos de risco, a mortalidade de fumantes é metade da de casos com apneia do sono que não usam CPAP.<sup>153</sup>

O único artigo que encontrado na busca por CPAP e circunferência abdominal mostrou que há correlação entre o uso de CPAP e redução da circunferência abdominal.<sup>154</sup> Não se obteve porem nenhum estudo com acompanhamento por mais de 2 anos. Pela lacuna no conhecimento, se decidiu realizar o presente estudo.



### **3. JUSTIFICATIVAS**

1. Não se encontram na literatura artigos estudando o efeito do tratamento com CPAP sobre a circunferência abdominal, principalmente em longo prazo;
2. Não se conhece a influência do tratamento com CPAP sobre a tendência de ganhar peso e aumentar a circunferência abdominal vista em pacientes com apneia do sono que não se tratam.
3. Tratamento com CPAP reverte alterações do tecido adiposo visceral e a diminuição da circunferência abdominal pode fazer parte dos mecanismos de melhora do perfil glicolipídico.

#### 4. HIPÓTESE

**De nulidade:** Pacientes usando CPAP não apresentam variação de circunferência abdominal.

**Alternativa:** Pacientes usando CPAP apresentam redução de circunferência abdominal, independentemente de variações do peso corporal e outros fatores de confusão.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 GERAL**

Verificar o efeito do CPAP sobre a circunferência abdominal de pacientes com apneia do sono comparado com controles não tratados.

### **5.2 ESPECÍFICOS**

1. Verificar nos pacientes tratados e não tratados com CPAP a correlação de perda de peso e diminuição da circunferência abdominal;
2. Identificar fatores de confusão na relação circunferência abdominal-peso em pacientes tratados e não tratados com CPAP.

---

**REFERÊNCIAS**

- <sup>1</sup> Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010; 90:47-112.
- <sup>2</sup> Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: A meta analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2013; 169:207-14.
- <sup>3</sup> Ogawa Y, Kanbayashi T, Saito Y, Takahashi Y, Kitajima T, Takahashi K, Hishikawa Y, Shimizu T. Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique. *Sleep.* 2003;26:986-9.
- <sup>4</sup> Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160:1101-6.
- <sup>5</sup> Mehra R, Stone KL, Varosy PD, Hoffman AR, Marcus GM, Blackwell T, Ibrahim OA, Salem R, Redline S. Nocturnal Arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS sleep) study. *Arch Intern Med.* 2009; 169:1147-55.
- <sup>6</sup> Djonlagic I, Malhotra A. Risk of stroke from sleep apnea in men and women. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10:1267-71.
- <sup>7</sup> Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005; 9:211-24.
- <sup>8</sup> Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, Kotani K, Nakamura T, Takemura K, Matsuzawa Y. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med.* 1997;241:11-8.
- <sup>9</sup> Soyulu AC, Levent E, Sarıman N, Yurtlu S, Alparslan S, Saygı A. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep Breath.* 2012; 16:1151-8.
- <sup>10</sup> Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev.* 2006; 2:367-73.

- 
- <sup>11</sup> Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;25:CD00110.
- <sup>12</sup> Baessler A, Nadeem R, Harvey M, Madbouly E, Younus A, Sajid H, Naseem J, Asif A, Bawaadam H. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers - a meta-analysis. *J Inflamm (Lond).* 2013; 10:13.
- <sup>13</sup> Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1:195-204.
- <sup>14</sup> Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:1187-204.
- <sup>15</sup> Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep.* 2002; 25:18-24.
- <sup>16</sup> Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005;28:499-521.
- <sup>17</sup> Yilmaz B, Asyali MH, Arikan E, Yetkin S, Ozgen F. Sleep stage and obstructive apneic epoch classification using single-lead ECG. *Biomed Eng Online.* 2010;9:39.
- <sup>18</sup> American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders. 2nd ed.: Diagnostic and coding manual (ICSD-2). Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- <sup>19</sup> Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest.* 2007;131:595-607.
- <sup>20</sup> Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2002;360:237-45.
- <sup>21</sup> Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest.* 1993;104:781-7.
- <sup>22</sup> Dickens C. The posthumous papers of the Pickwick Club. London: Chapman and Hall; 1836.

- 
- <sup>23</sup> Kryger M. Charles Dickens: impact on medicine and society. *J Clin Sleep Med*.2012;8:333-8.
- <sup>24</sup> Osler W. *Principles and Practice of Medicine*, 1892.
- <sup>25</sup> Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. [Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome]. *Ver Neurol (Paris)*. 1965;112:568-79.
- <sup>26</sup> Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med*. 1979;300:513-7.
- <sup>27</sup> Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM, Douglas NJ. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:895-8.
- <sup>28</sup> World Health Organization. *International Classification of Diseases (ICD)*. Disponível em <http://www.who.int/classifications/icd/en/> Acessado dia 12.11.2013.
- <sup>29</sup> Tsai W, Flemons W, Whitelaw W, Remmers J. A comparison of apnea hypopnea indices derived from different definitions of hypopnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:43–8.
- <sup>30</sup> Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL and Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine, 2012.
- <sup>31</sup> Young T, Palta M, Dempsey J, et al - The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing Among Middle-Aged Adults. *N Eng J Med* 1993;328:1230-1235.
- <sup>32</sup> 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;163:608-13.
- <sup>33</sup> 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;170:1108-13.

- 
- <sup>34</sup> Udvardia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:168-73.
- <sup>35</sup> Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11:441-6.
- <sup>36</sup> Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. 2013;14.
- <sup>37</sup> Wall H, Smith C, Hubbard R. Body mass index and obstructive sleep apnoea in the UK: a cross-sectional study of the over-50s. *Prim Care Respir J*. 2012;21:371-6.
- <sup>38</sup> Phillipson EA. Sleep apnea--a major public health problem. *N Engl J Med*. 1993;328:1271-3.
- <sup>39</sup> Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997;20:705–6.
- <sup>40</sup> World Health Organization. BMI Classification. Disponível em: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) Acessado 2/11/2013.
- <sup>41</sup> World Health Organization. Media Centre. Fact Sheet 311. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Acessado dia 2/11/2013.
- <sup>42</sup> Van den Berg JF, Knvistingh Neven A, Tulen JH, Hofman A, Witteman JC, Miedema HM, et al. Actigraphic sleep duration and fragmentation are related to obesity in the elderly: the Rotterdam Study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1083–90.
- <sup>43</sup> Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875-80.
- <sup>44</sup> Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003; 289: 2560- 2572.
- <sup>45</sup> Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:555-63.

- 
- <sup>46</sup> Fritscher LG, Mottin CC, Canani S, Chatkin JM. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obes Surg.* 2007;17:95-9.
- <sup>47</sup> Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest.* 2010;137:711-9.
- <sup>48</sup> Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief.* 2012;(82):1-8.
- <sup>49</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigitel Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.* Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- <sup>50</sup> Ong CW, O'Driscoll DM, Truby H, Naughton MT, Hamilton GS. The reciprocal interaction between obesity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 2013;17:123-31.
- <sup>51</sup> Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000;284:3015-21.
- <sup>52</sup> Thomasouli MA, Brady EM, Davies MJ, Hall AP, Khunti K, Morris DH, Gray LJ. The impact of diet and lifestyle management strategies for obstructive sleep apnoea in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Breath.* 2013;17:925-35.
- <sup>53</sup> 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;33:467-74.
- <sup>54</sup> Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083-96.
- <sup>55</sup> Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S303-9.



- 
- <sup>56</sup> Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:462-6.
- <sup>57</sup> Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:522-30.
- <sup>58</sup> Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 1986;315:1327-31.
- <sup>59</sup> NAIMARK A, CHERNIACK RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol*. 1960;15:377-82.
- <sup>60</sup> Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:185-92.
- <sup>61</sup> Strohl KP. Con: sleep apnea is not an anatomic disorder. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:271-2; discussion 272-3.
- <sup>62</sup> Schwab RJ. Pro: sleep apnea is an anatomic disorder. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Aug 1;168:270-1; discussion 273.
- <sup>63</sup> Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*. 2005;9:211-24.
- <sup>64</sup> Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2408-13.
- <sup>65</sup> Brown MA, Goodwin JL, Silva GE, Behari A, Newman AB, Punjabi NM, Resnick HE, Robbins JA, Quan SF. The Impact of Sleep-Disordered Breathing on Body Mass Index (BMI): The Sleep Heart Health Study (SHHS). *Southwest J Pulm Crit Care*. 2011;3:159-168.
- <sup>66</sup> Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care*. 2010;55:1155-67.
- <sup>67</sup> Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:646-53.

---

<sup>68</sup> Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73:460-8.

<sup>69</sup> National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.

<sup>70</sup> Song X, Jousilahti P, Stehouwer CD, Söderberg S, Onat A, Laatikainen T, Yudkin JS, Dankner R, Morris R, Tuomilehto J, Qiao Q. Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 23.

<sup>71</sup> Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Burke V. Waist circumference, waist to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. *QJM.* 2003;96:441-7.

<sup>72</sup> 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;33:467-74.

<sup>73</sup> Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1998;280:1843-8.

<sup>74</sup> Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope.* 2008;118:339-47.

<sup>75</sup> Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Nov;15:2792-800.

<sup>76</sup> Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, Prolo P, Wong ML, Licinio J, Gold PW, Hermida RC, Mastorakos G, Chrousos

---

GP. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2603-7.

<sup>77</sup> Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548-56.

<sup>78</sup> Mehra R, Xu F, Babineau DC, Tracy RP, Jenny NS, Patel SR, Redline S. Sleep-disordered breathing and prothrombotic biomarkers: cross sectional results of the Cleveland Family Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:826-33.

<sup>79</sup> Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, Zambito AM, Tracy RP, Jenny NS, Redline S. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation.* 2005;111:1978-84.

<sup>80</sup> Mehra R, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Johnson N, Jenny N, Tracy RP, Redline S. Soluble interleukin 6 receptor: A novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. *Arch Intern Med.* 2006;166:1725-31.

<sup>81</sup> Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, Fraga RF, Jun JC, Negrão CE, Krieger EM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One.* 2010;5:e12065.

<sup>82</sup> Pascot A, Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Nadeau A, Prud'homme D, Tremblay A, Lemieux S. Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance. *Diabetologia.* 2000;43:1126-35.

<sup>83</sup> Phillipson EA - Sleep Apnea. A Major Public Health Problem. *N Eng J of Med* 1993;328:1271-73.

<sup>84</sup> 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.

<sup>85</sup> Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet

---

JM. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009;6:e1000132.

<sup>86</sup> 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;31:1071-8.

<sup>87</sup> Martinez D, Klein C, Rahmeier L, da Silva RP, Fiori CZ, Cassol CM, Gonçalves SC, Bos AJ. Sleep apnea is a stronger predictor for coronary heart disease than traditional risk factors. *Sleep Breath.* 2012;16:695-701.

<sup>88</sup> 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: 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;118:1080-111.

<sup>89</sup> Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2129-38.

<sup>90</sup> Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Böhm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2005;353:999-1007.

<sup>91</sup> Andrié RP, Bauriedel G, Braun P, Höpp HW, Nickenig G, Skowasch D. Increased expression of C-reactive protein and tissue factor in acute coronary syndrome lesions: Correlation with serum C-reactive protein, angiographic findings, and modification by statins. *Atherosclerosis.* 2009;202:135-43.

- 
- <sup>92</sup> Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004;84:1381-478.
- <sup>93</sup> Somers, V.K.; Mark, A.L.; Zavala, D.C.; Abboud, F.M. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J. Appl. Physiol.* 1989; 67: 2101–2106.
- <sup>94</sup> Serebrovskaya TV, Manukhina EB, Smith ML, Downey HF, Mallet RT. Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;233:627-50.
- <sup>95</sup> Lee SA, Amis TC, Byth K, Larcos G, Kairaitis K, Robinson TD, Wheatley JR. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep.* 2008;31:1207-13.
- <sup>96</sup> Silverberg DS, Oksenberg A. Are Sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 209-15.
- <sup>97</sup> Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The Prevalence of Obstrutive Sleep Apnea in Hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 111-5.
- <sup>98</sup> Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive Sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479-82.
- <sup>99</sup> Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between Sleep-disordered breathing and hypertension. *N Eng J Med* 2000; 342: 1378-84.
- <sup>100</sup> Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in Sleep-Induced Apnea, Studies during Wakefulness and Sleep. *An Intern Med* 1976; 85: 714-19.
- <sup>101</sup> Mirrakhimov AE, Sooronbaev T, Mirrakhimov EM. Prevalence of obstructive sleep apnea in Asian adults: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med.* 2013;13:10.
- <sup>102</sup> Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Ayas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung.* 2007;185:67-72.

- 
- <sup>103</sup> 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;167:757-64.
- <sup>104</sup> Mo L, He QY. [Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007;87:1177-80.
- <sup>105</sup> 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;50:417-23.
- <sup>106</sup> Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010;122:352-60.
- <sup>107</sup> William L Brown J, Loke Y, Kwok CS, Niruban A, Myint P. Association of obstructive sleep apnoea (OSA) with incident stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:e2.
- <sup>108</sup> Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Martínez-Null C, Barbé-Illa F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. *Sleep Med Rev.* 2009.
- <sup>109</sup> Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12:295-300.
- <sup>110</sup> Papakonstantinou E, Lambadiari V, Dimitriadis G, Zampelas A. Metabolic Syndrome and Cardiometabolic Risk Factors. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013.
- <sup>111</sup> Balti EV, Kengne AP, Fokouo JV, Nouthé BE, Sobngwi E. Metabolic syndrome and fatal outcomes in the post-stroke event: a 5-year cohort study in Cameroon. *PLoS One.* 2013;8:e60117.
- <sup>112</sup> Povel CM, Beulens JW, van der Schouw YT, Dollé ME, Spijkerman AM, Verschuren WM, Feskens EJ, Boer JM. Metabolic syndrome model definitions

---

predicting type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2013;36:362-8.

<sup>113</sup> Ambrosetti M, Lucioni AM, Conti S, Pedretti RF, Neri M. Metabolic syndrome in obstructive sleep apnea and related cardiovascular risk. *J Cardiovasc Med(Hagerstown)*. 2006;7:826-9.

<sup>114</sup> Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:467-72.

<sup>115</sup> Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.

<sup>116</sup> Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, 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.

<sup>117</sup> Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1447-51.

<sup>118</sup> Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:269-77.

<sup>119</sup> 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: 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;118:1080-111.

<sup>120</sup> Partinen M, Palomäki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet*. 1985;2:1325-6.

<sup>121</sup> Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:720-8.

<sup>122</sup> Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*. 2013;229:489-95.

<sup>123</sup> Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 1977; 39: 390-5.

<sup>124</sup> Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive Sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-14.

<sup>125</sup> Fichter J, Bauer D, Arampatzis S, Fries R, Heisel A, Sybrecht GW. Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Chest* 2002; 122: 558-61.

<sup>126</sup> Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during Sleep: guidance for clinicians. *Heart* 2004; 90: 347-52.

<sup>127</sup> Adlakha A, Shepard JW Jr. Cardiac arrhythmias during normal Sleep and in obstructive Sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 1998; 2: 45-60.

<sup>128</sup> Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085-1087.

<sup>129</sup> Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive Sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1744-1749.



- 
- <sup>130</sup> Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during Sleep in obstructive Sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1341-1345.
- <sup>131</sup> Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 211-24.
- <sup>132</sup> Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 354-60.
- <sup>133</sup> Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352:1206-14.
- <sup>134</sup> Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:610-6.
- <sup>135</sup> Zhang M, Li L, Fowler D, Zhao Z, Wei D, Zhang Y, Burke A. Causes of sudden death in patients with obstructive sleep apnea. *J Forensic Sci*. 2013;58:1171-4.
- <sup>136</sup> Kushida C, Littner M, Hirshkowitz M, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006;29:375–80.
- <sup>137</sup> Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, Parthasarathy S, Quan SF, Rowley JA; Positive Airway Pressure Titration Task Force; American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4:157-71.
- <sup>138</sup> Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- <sup>139</sup> Novak M, Mendelssohn D, Shapiro CM, Mucsi I. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. *Semin Dial* 2006;19:210-6.

- 
- <sup>140</sup> Elshaug AG, Moss JR, Southcott AM, Hiller JE. Redefining success in airway surgery for obstructive sleep apnea: a meta analysis and synthesis of the evidence. *Sleep* 2007;30:461-467.
- <sup>141</sup> Marin J, Carrizo S, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365: 1046–53.
- <sup>142</sup> Doherty LS, Kiely JL, Swan V, et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076–84.
- <sup>143</sup> Catcheside PG. Predictors of continuous positive airway pressure adherence. *F1000 Med Rep.* 2010;2. pii: 70.
- <sup>144</sup> Loube D, Gay P, Strohl K, et al. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest* 1999;115:863–6.
- <sup>145</sup> Yetkin O, Kunter E, Gunen H. CPAP compliance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2008;12:365-367.
- <sup>146</sup> Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 2006;29:244-262.
- <sup>147</sup> Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981;1:862-5.
- <sup>148</sup> Doherty LS, Kiely JL, Swan V, et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in Sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076-84.
- <sup>149</sup> Pataka A, Riha RL. Continuous positive airway pressure and cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15:385.
- <sup>150</sup> Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax.* 2012;67:1081-9.

- <sup>151</sup> Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiravan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2011;365:2277-86.
- <sup>152</sup> Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD001106.
- <sup>153</sup> Yegneswaran B, Shapiro C. Which is the greater sin? Continuing to smoke or non-compliance with CPAP therapy? *J Clin Sleep Med*. 2011;7:315-6.
- <sup>154</sup> Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, Mishima M, Nakamura T, Nakao K, Ohi M. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999;100:706-12.