

**MORTALIDADE E APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM  
IDOSOS: UM ESTUDO DE COORTE**

**TESE DE DOUTORADO**

**EMERSON FERREIRA MARTINS**

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

**MORTALIDADE E APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM IDOSOS:  
UM ESTUDO DE COORTE**

**TESE DE DOUTORADO**

**EMERSON FERREIRA MARTINS**

**ORIENTADOR: PROF. DR. DENIS MARTINEZ**

Porto Alegre/RS

2019

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

**MORTALIDADE E APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO:  
UM ESTUDO DE COORTE**

**EMERSON FERREIRA MARTINS**

**ORIENTADOR: PROF. DR. DENIS MARTINEZ**

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

Porto Alegre/RS

2019

## CIP - Catalogação na Publicação

FERREIRA MARTINS, EMERSON  
MORTALIDADE E APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO: UM ESTUDO  
DE COORTE / EMERSON FERREIRA MARTINS. -- 2019.  
151 f.  
Orientador: DENIS MARTINEZ.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Apneia do sono. 2. Mortalidade. 3. Idosos. I.  
MARTINEZ, DENIS, orient. II. Título.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Denis Martinez, exemplo de persistência e dedicação para o trabalho. Agradeço imensamente por me acolher em seu grupo como seu aluno e por me guiar no caminho do desenvolvimento acadêmico.

Aos Professores da Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pelos grandes saberes repassados. Obrigado por todo conhecimento que adquiri.

Aos colegas do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa do Sono – LIPES/HCPA, pelo tempo de trabalho e estudo em conjunto. Companheiros de estudo, agora eternos amigos.

À minha família por todo o apoio incondicional nessa luta para o meu engrandecimento intelectual, em especial à minha esposa por seu apoio e compreensão durante todo o processo.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para que esse novo passo na minha vida fosse alcançado.

Muito obrigado!

“Do not be deceived: I am suffering less, because I have less strength in me to suffer. At your age, you have faith in life; it is a privilege of youth to believe and to hope.

But old men see death more clearly.”

— Alexandre Dumas, *The Count of Monte Cristo*

# SUMÁRIO

RESUMO .....	8
ABSTRACT .....	9
INTRODUÇÃO.....	10
REVISÃO DA LITERATURA .....	12
Envelhecimento .....	12
Morbidades e fatores de risco associados ao envelhecimento .....	15
Mortalidade associada ao envelhecimento.....	22
Apneia obstrutiva do sono .....	24
Diagnóstico da apneia do sono .....	27
Epidemiologia da apneia do sono .....	33
Sono e sobrevivência.....	40
Consequências cardiovasculares da apneia do sono .....	41
Obesidade e apneia do sono.....	46
Tratamento para apneia do sono .....	52
Fisiopatologia da apneia do sono e o impacto do envelhecimento.....	55
Mortalidade e apneia do sono .....	56
Mortalidade em idosos e apneia obstrutiva do sono .....	85
CONCLUSÃO SOBRE MORTALIDADE EM IDOSOS COM APNEIA DO SONO.....	90
ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO.....	92
JUSTIFICATIVAS .....	92
OBJETIVO GERAL.....	93
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	93
FINANCIAMENTO.....	93
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....	94
ARTIGO1.....	117
ARTIGO 2.....	137
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	151

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Estudos longitudinais de base clínica indicam um aumento no risco de mortalidade em idosos com apneia obstrutiva do sono (AOS) grave. Em contraste, estudos populacionais sugerem que não há associação de mortalidade e AOS. O objetivo do presente estudo foi investigar se a AOS é um fator de risco para mortalidade em idosos independentes.

**MÉTODOS:** Uma coorte prospectiva de adultos com 65 anos ou mais de idade foi acompanhada entre 2014 e 2018. Adultos idosos atendidos por uma Unidade de Saúde Básica afiliada ao hospital universitário foram convidados aleatoriamente por telefone para realizar teste diagnóstico de AOS em casa. Aqueles com índice de apneia-hipopneia (IAH) maior ou igual a 5 foram considerados casos de AOS. Os sujeitos foram monitorados até outubro de 2018, sendo eventos fatais o ponto final para a coorte.

**RESULTADOS:** Quinhentos e trinta e cinco idosos tiveram o IAH medido e foram seguidos durante mediana de 28 meses. Doze mortes por qualquer causa ocorreram. A maioria por câncer (8 mortes). A diferença na taxa de mortalidade entre casos e controles, respectivamente, foi de 2,5 e 1,1%. Análise de curva de Kaplan-Meier não foi significativa entre controles e casos de AOS ( $P = 0,4$ ). A regressão de Cox ajustada para sexo, idade  $>74$  anos, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, hipertensão e IAH  $\geq 5$ , mostrou que, embora nenhum dos regressores fosse um preditor significativo, IAH  $\geq 5$  teve o terceiro maior efeito após sexo masculino e idade  $>74$  anos para explicar o risco de morte.

**CONCLUSÃO:** A gravidade da AOS pode ser um preditor de eventos fatais. Esses resultados são preliminares e de acompanhamento de curto prazo. O estudo de coorte em andamento será reavaliado novamente quando a coorte completar cinco anos.

**PALAVRAS CHAVE:** apneia obstrutiva do sono, mortalidade, idosos.



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Clinic-based longitudinal studies indicate an increase in the mortality risk in severe obstructive sleep apnea (OSA) in seniors. In contrast, population-based studies suggest no OSA-mortality association. The aim of the present study was to investigate whether OSA is a risk factor for mortality in independent community-dwelling seniors.

**METHODS:** A prospective cohort of adults aged 65 years or older was followed between 2014 and 2018. We randomly invited by telephone older adults adscript to the university-hospital affiliated Basic Health Unit to perform home sleep apnea testing. Those with apnea-hypopnea index (AHI) equal or greater than 5 were considered OSA cases. Subjects were monitored until October 2018, being fatal events the end-point.

**RESULTS:** Five hundred thirty-five seniors had the AHI measured and were followed during a median time of 28 months. Twelve deaths from all-causes occurred, the majority from cancer (8 deaths). The difference in death rate between cases and controls, respectively 2.5 and 1.1%, was non-significant by Kaplan-Meier ( $P=0.4$ ) curves analysis. Cox regression adjusted for sex, age $>74$  years, BMI $>30\text{Kg/m}^2$ , hypertension, and AHI $\geq 5$ , showed that, although none of the regressors were a significant predictor, AHI $\geq 5$  had the third higher effect size after male sex and age $>74$  years to explain death risk.

**CONCLUSION:** OSA severity may be a predictor of fatal events. These results are preliminary and of short-term follow-up. The ongoing cohort study will be reassessed in five years.

**KEYWORDS:** obstructive sleep apnea, mortality, seniors.

## INTRODUÇÃO

Atualmente de cada cinco pessoas uma terá 60 anos ou mais e metade até 2050. Isso levou a Organização Mundial de Saúde a adotar estratégias de 5 anos e planos de ação para melhorar a saúde de idosos e mitigar as complicações das doenças crônicas.

Idosos têm maior prevalência de distúrbios respiratórios do sono (DRS) comparada a adultos jovens e de meia-idade. Diversos estudos epidemiológicos populacionais demonstram prevalência aumentada de DRS em pessoas com mais de 60 anos de idade, variando de 27% a 95%.

Dada a prevalência alta de doenças crônicas no mundo como DRS, é imperativo que as agências de saúde foquem nos DRS e evitem suas consequências adversas em idosos para garantir que tenham vidas mais longas e saudáveis.

Principal DRS, apneia obstrutiva do sono (AOS), é reconhecidamente fator de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A incidência de eventos cardiovasculares tais como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral é elevada em pacientes com apneia do sono. Quanto maior a gravidade da apneia do sono, maior é o risco de mortalidade, principalmente para indivíduos com índice de apneia-hipopneia (IAH) acima de 30 eventos por hora. No entanto, pequeno número de estudos longitudinais indica que há um aumento do risco de mortalidade por todas as causas e cardiovascular atribuível a apneia do sono na população idosa, enquanto que estudos populacionais sugerem o contrário. À luz de alguns estudos transversais e longitudinais, resultados conflitantes sobre a existência de associação entre apneia do sono e consequências cardiovasculares em idosos continuam sendo uma questão não clara.

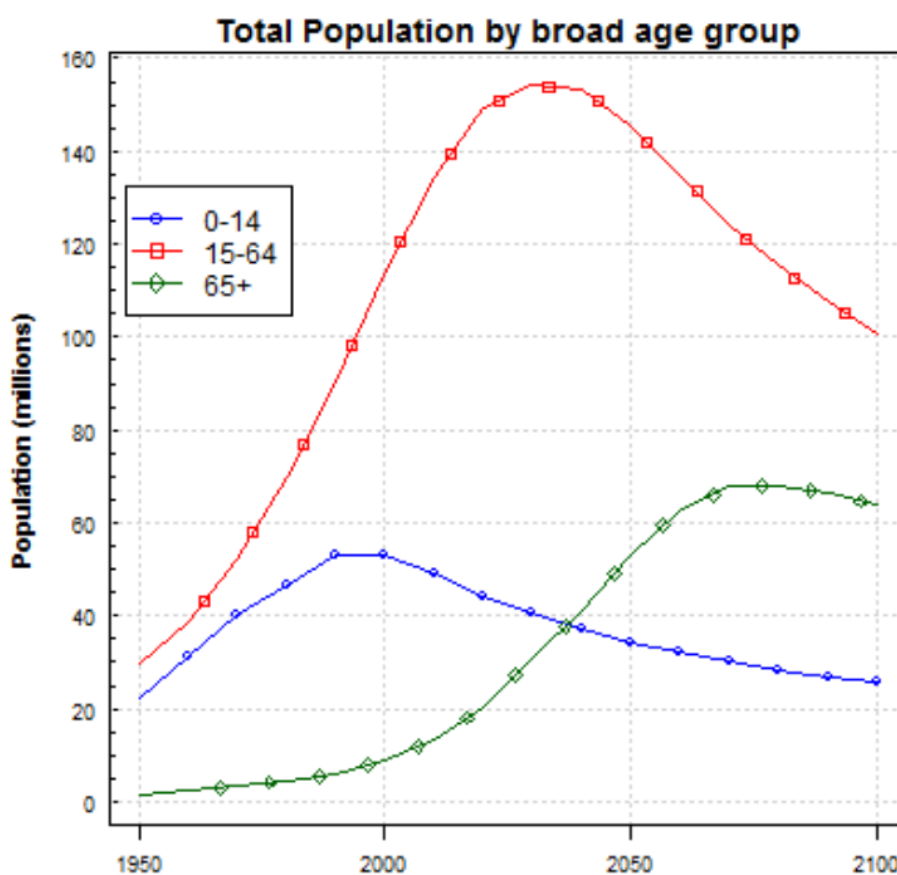
O objetivo do presente estudo é investigar o número de idosos em risco para AOS e como sequência avaliar a relação entre apneia obstrutiva do sono e mortalidade nesses idosos a partir

de 65 anos de idade. Para tanto, um estudo de coorte foi desenvolvido com idosos atendidos por uma Unidade Básica de Saúde do município de Porto Alegre.

# REVISÃO DA LITERATURA

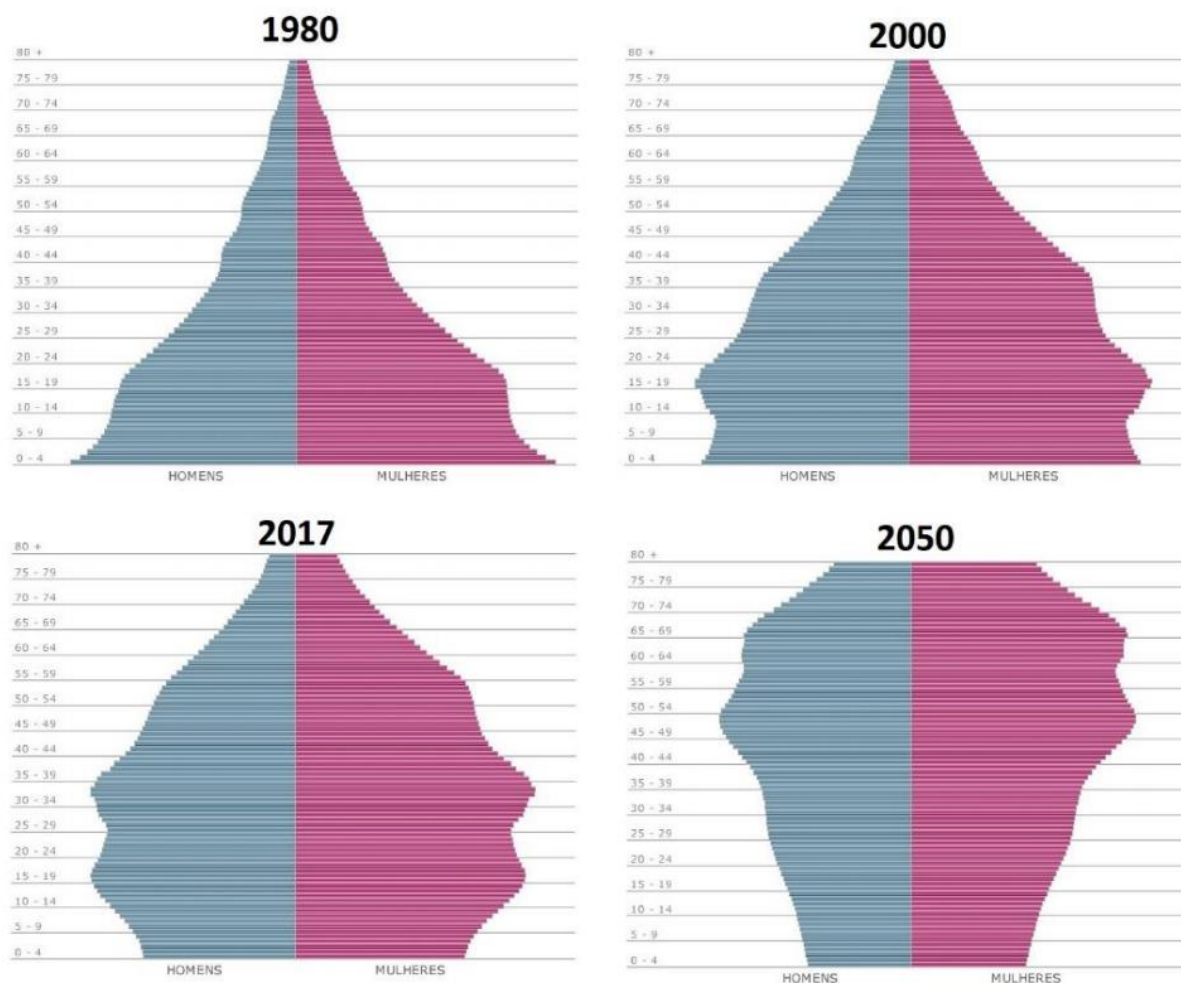
## Envelhecimento

No Brasil tem-se observado um ritmo de crescimento contínuo da população idosa. Até 2060, segundo projeções das Nações Unidas o número de indivíduos com 65 anos ou mais passará dos 60 milhões (**Figura 1**).<sup>1</sup>



**Figura 1:** Projeção populacional de faixas etárias do Brasil. Adaptado da referência 1.

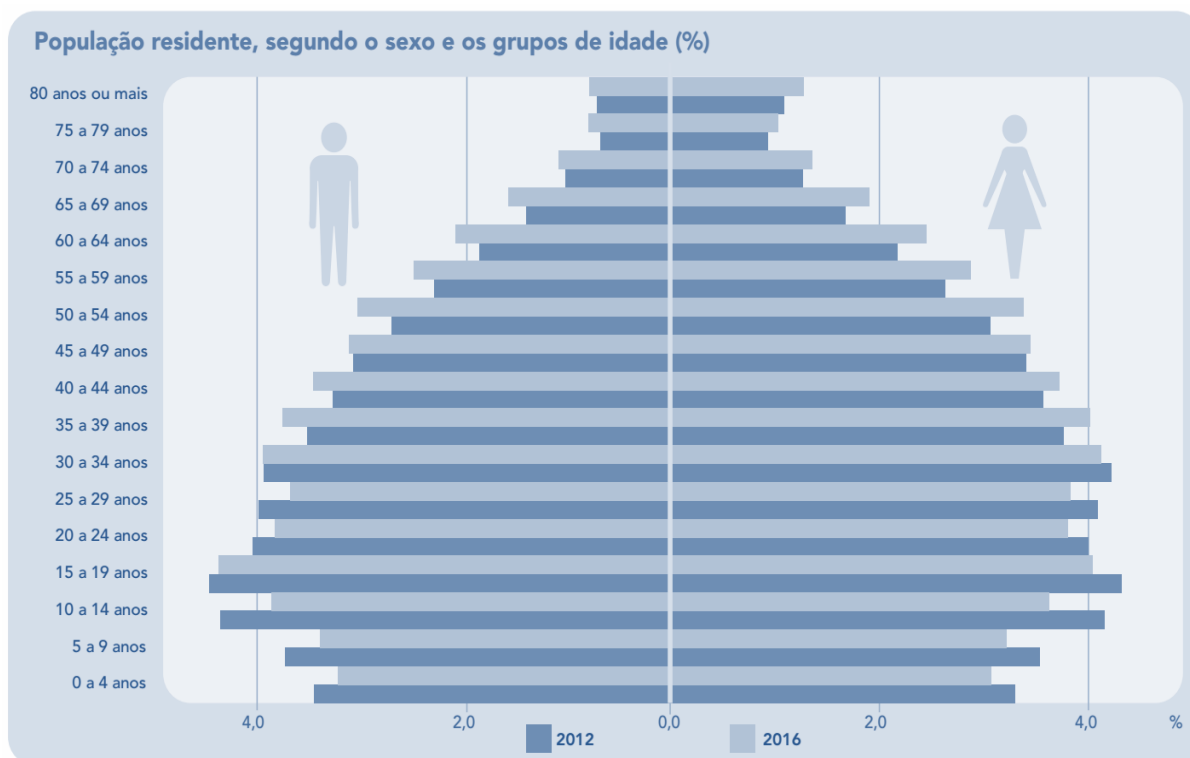
A transformação da estrutura demográfica do Brasil, de uma composição de pessoas jovens para idosas (**Figura 2**), reflete os efeitos da redução da taxa de fecundidade e de mortalidade, iniciada em meados da década de 1950.



**Figura 2:** Prevalência de homens e mulheres com mais de 60 anos em 1980 até 2050

(projetado). Fonte: IBGE.

Dados epidemiológicos apontados pelos levantamentos populacionais brasileiros demonstram claramente a mudança da estrutura da pirâmide etária ao longo dos anos. Segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - PNAD, em 2016 a população brasileira foi estimada em 205 milhões de pessoas, e, em 2012, 199 milhões, representando uma variação de 3,4%. Em 2012, pessoas com 60 anos ou mais representavam 12,8% da população, mas, em 2016, essa porcentagem aumentou para 14,4% (**Figura 03**).

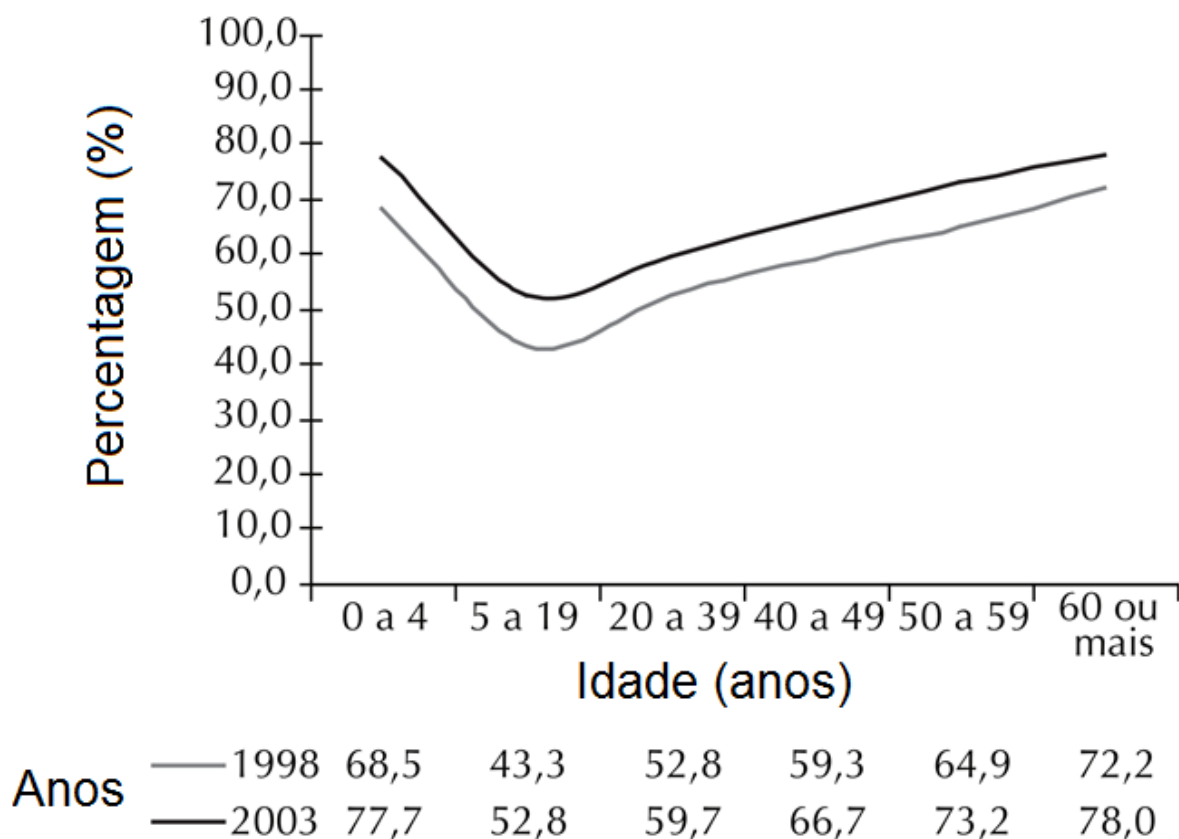


**Figura 03:** Pirâmide etária de homens e mulheres de 2012 e 2016. Fonte: IBGE.

O conceito de envelhecimento engloba vários fatores que não apenas o aspecto biológico, mas também aspectos sociais, psicológicos e culturais. Nesse período de vida o indivíduo se torna mais propenso a ter doenças.<sup>2</sup>

Durante o envelhecimento ocorrem alterações fisiológicas que podem ser acompanhadas de alterações patológicas capazes de culminar na perda da independência funcional do idoso, fazendo-se necessária a ajuda de outras pessoas para a realização das atividades básicas e instrumentais da vida diária.

Nessas condições, o idoso tende a utilizar, com mais frequência e por mais tempo, serviços de saúde e de leitos hospitalares, gerando grande custo financeiro para o sistema público de saúde.<sup>3</sup> Dados epidemiológicos mostram que o número de consultas aumenta à medida que a população envelhece e idosos precisam de tratamento para doenças crônicas **(Figura 4).**<sup>4</sup>

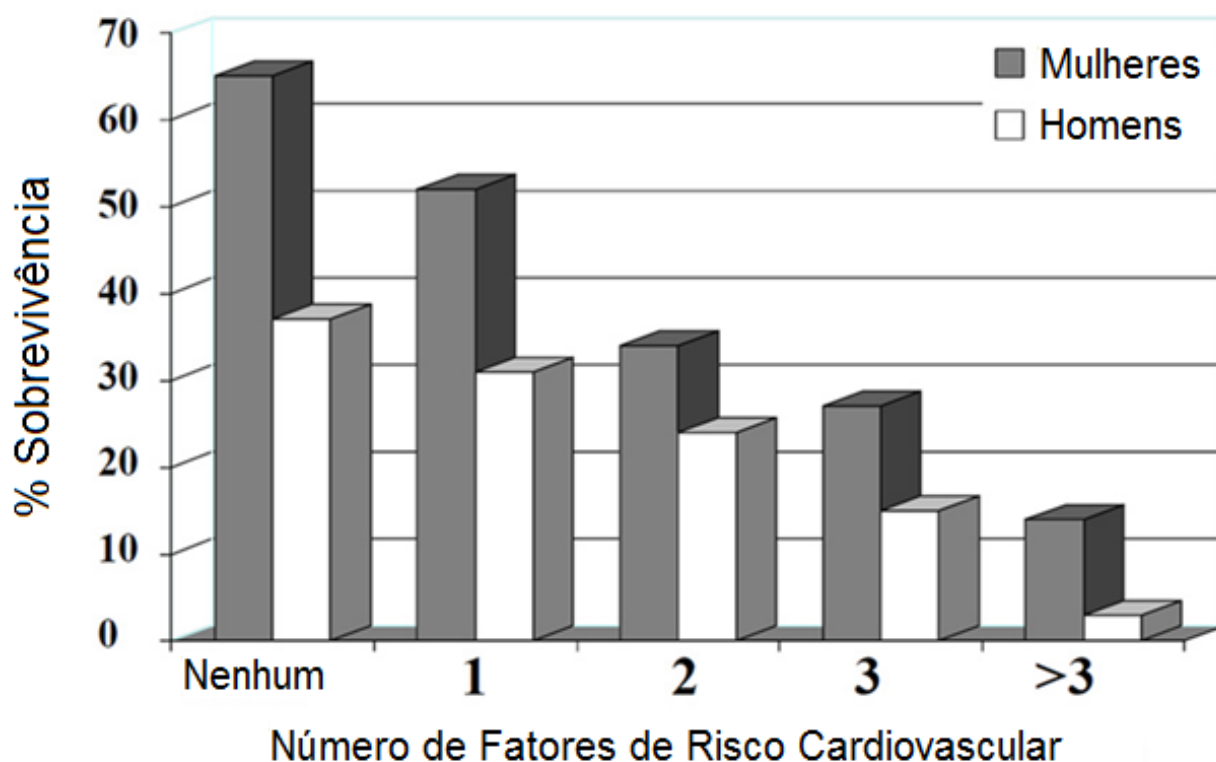


**Figura 04:** Proporção de pessoas que realizaram consultas médicas em 1998 e 2003. Adaptado da referência 4.

## Morbidades e fatores de risco associados ao envelhecimento

O maior e mais comum fator de risco para doenças neurodegenerativas é a idade.<sup>5</sup> Sujeitos mais velhos possuem maior risco de apresentar piores desfechos quando comparados aos mais novos. O envelhecimento também está associado ao aumento de fatores de risco modificáveis que contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e aterosclerose.<sup>6</sup> A probabilidade prevista de sobrevivência até os 85 anos de idade caiu marcadamente na presença de fatores de risco acumulados: 37% para homens sem fatores de

risco para 2% com todos os cinco fatores de risco; 65% para mulheres sem fatores de risco para 14% com todos os cinco fatores de risco (**Figura 5**).



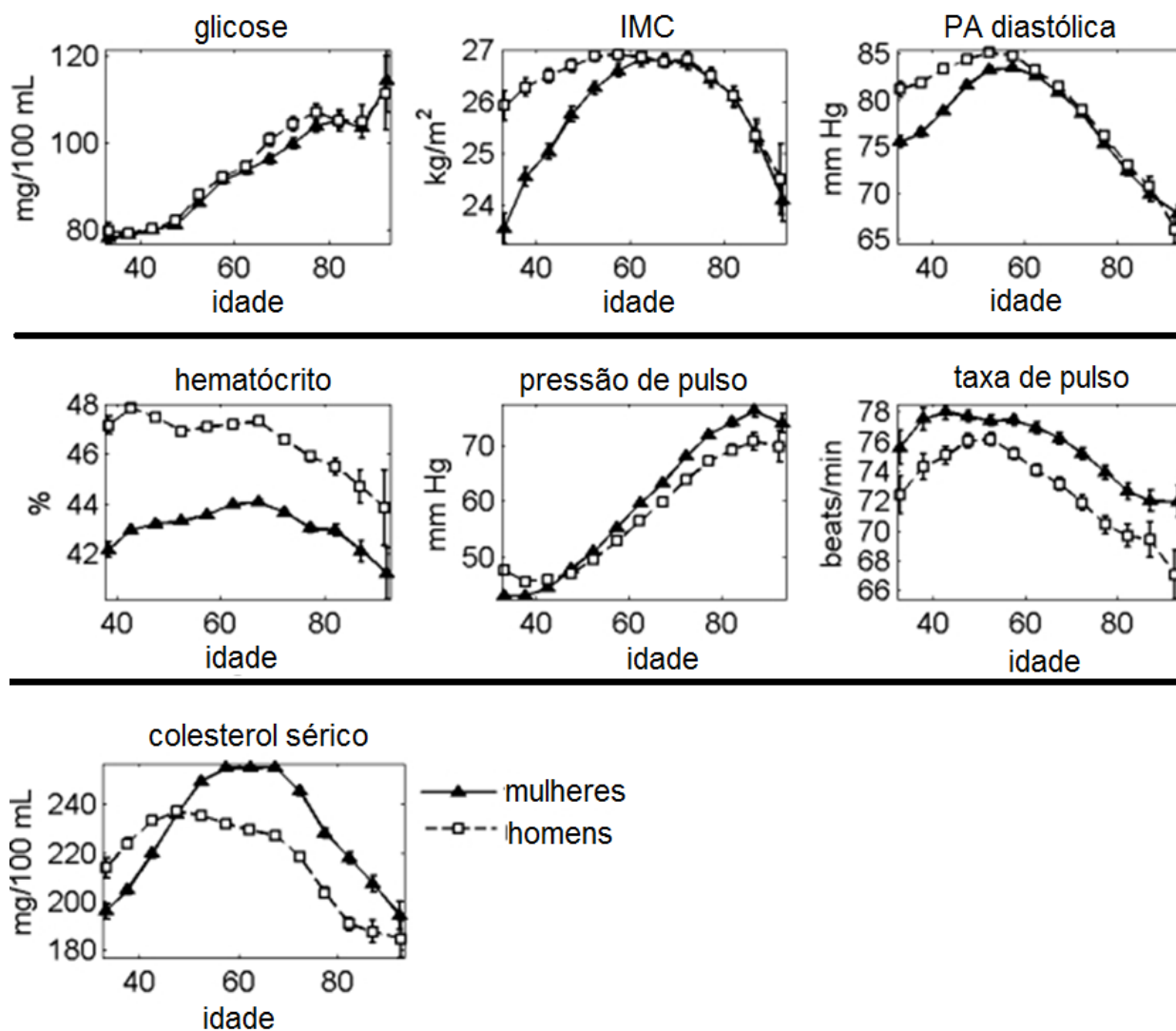
**Figura 5:** Probabilidade de sobreviver aos 85 anos de acordo com o número de fatores de risco para doença cardiovascular na meia-idade. Adaptado da referência 6.

Dados do Framingham Study, que segue a coorte da população da cidade desde 1950 coletando dados sobre tendências relacionadas à idade na incidência de doenças cardiovasculares e expectativa de vida, mostram, em análise multivariada dos dados prospectivos, ser o efeito da idade claramente independente para a incidência de doenças cardiovasculares, mesmo quando levado em consideração todos os demais fatores de risco.<sup>7,8</sup>

A **Figura 6** mostra sete índices fisiológicos analisados a partir de dados do Framingham Study. Para ambos os sexos, o índice de massa corporal (IMC) aumenta com a idade até 60 anos, permanece relativamente constante entre as idades de 50 e 70 anos para homens e entre

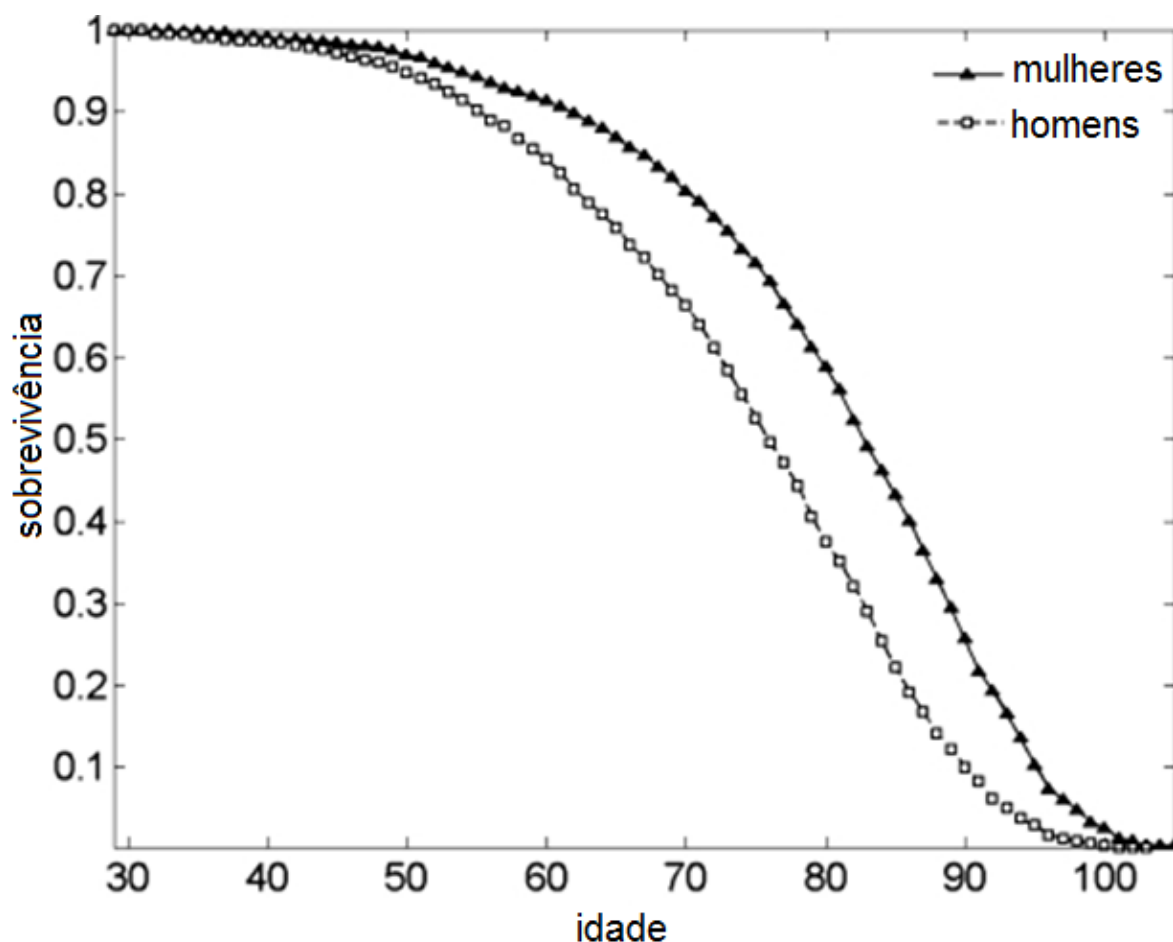


60 e 70 anos para mulheres e depois diminui para ambos os sexos. A pressão arterial diastólica aumenta até os 55 anos e, após 60 anos, diminui para ambos os sexos. O nível de hematócrito para homens é de aproximadamente 47% até os 70 anos e depois declina. Para as mulheres, aumenta até 70 anos e depois diminui. Para ambos os sexos, a pressão de pulso aumenta após 40 anos, atinge o pico em aproximadamente 90 anos de idade e, em seguida, mostra uma tendência a declinar. A taxa de pulso para homens atinge seu máximo aos 55 anos e depois declina. Para as mulheres, a mediana das relações públicas mostra uma ligeira tendência para diminuir entre as idades de 45 e 60 anos. Depois dos 60, diminui a velocidade. Nas fêmeas, o colesterol sérico aumenta primeiro, depois atinge o pico em cerca de 60, permanece nesse nível até os 70 anos e depois declina. Para os homens, um aumento gradual no SCH cessa aos 50 anos, e então o SCH declina lentamente até os 70 anos de idade. Depois dos 70 anos, o declínio acelera.<sup>9</sup>



**Figura 6.** Trajetórias de idade média de sete índices fisiológicos construídos para homens e mulheres usando dados do Framingham Heart Study. Adaptado da referência 9.

Na **Figura 7** observamos as taxa de sobrevivência entre homens e mulheres da coorte de Framingham. O gráfico mostra claramente que as trajetórias dos dois sexos são substancialmente modificadas a partir da idade de 40 anos. Aos 65 anos, a taxa de sobrevivência de homens cai aproximadamente para 75%, enquanto que na mulheres a taxa cai para em torno de 90%.



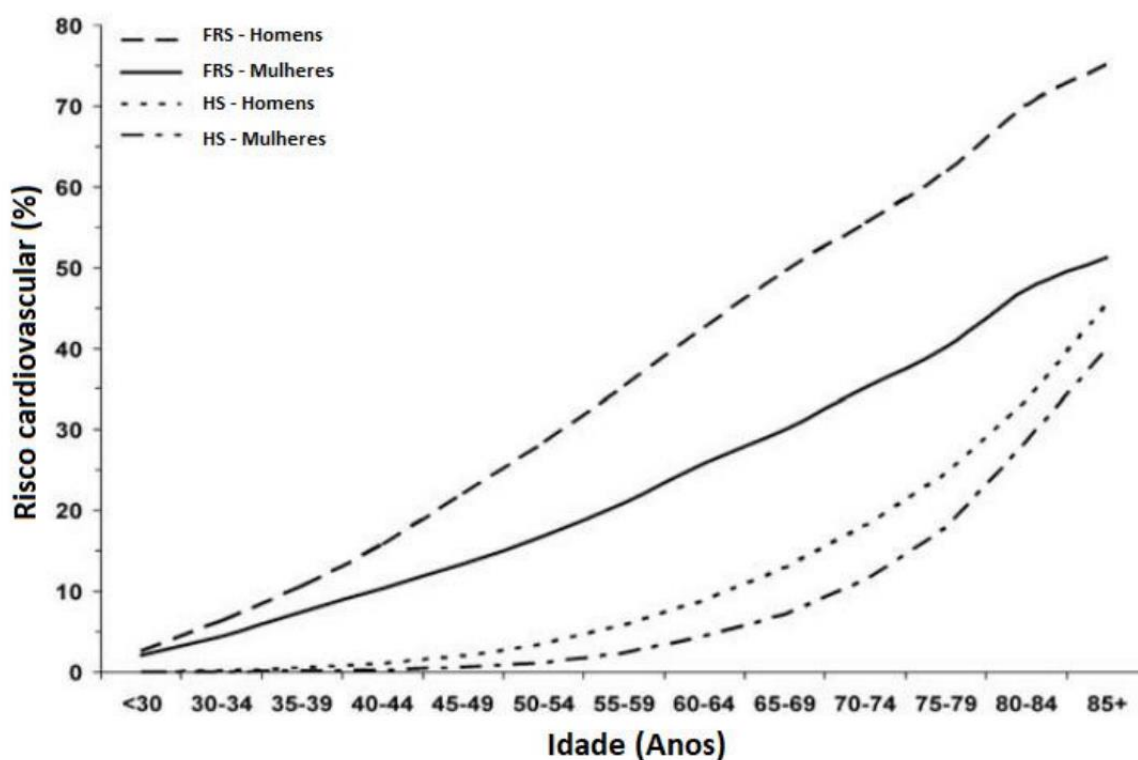
**Figura 7.** Funções de sobrevivência empírica para participantes do sexo masculino e feminino da coorte Framingham Heart Study. Adaptado da referência 9.

O sistema cardiovascular é fortemente afetado pelo envelhecimento. No entanto, além do envelhecimento intrínseco, a longo prazo os fatores de risco cardiovascular também estão subjacente às mudanças estruturais e funcionais no coração e nos vasos (remodelamento cardiovascular). Tal remodelamento dos vasos e do coração leva, como consequência, a morbidade e mortalidade.<sup>7</sup>

Enquanto as chances de atingir a idade avançada são claramente influenciadas pela susceptibilidade a doenças cardiovasculares promovida por fatores de risco modificáveis como tabagismo, pressão arterial, diabetes e colesterol, permanece, ainda, risco residual imposto pela idade. O efeito da idade na incidência de doença cardiovascular, em cada sexo, na coorte de

Framingham, fornece estimativas da influência dos demais fatores de risco associados na variável idade.<sup>10</sup>

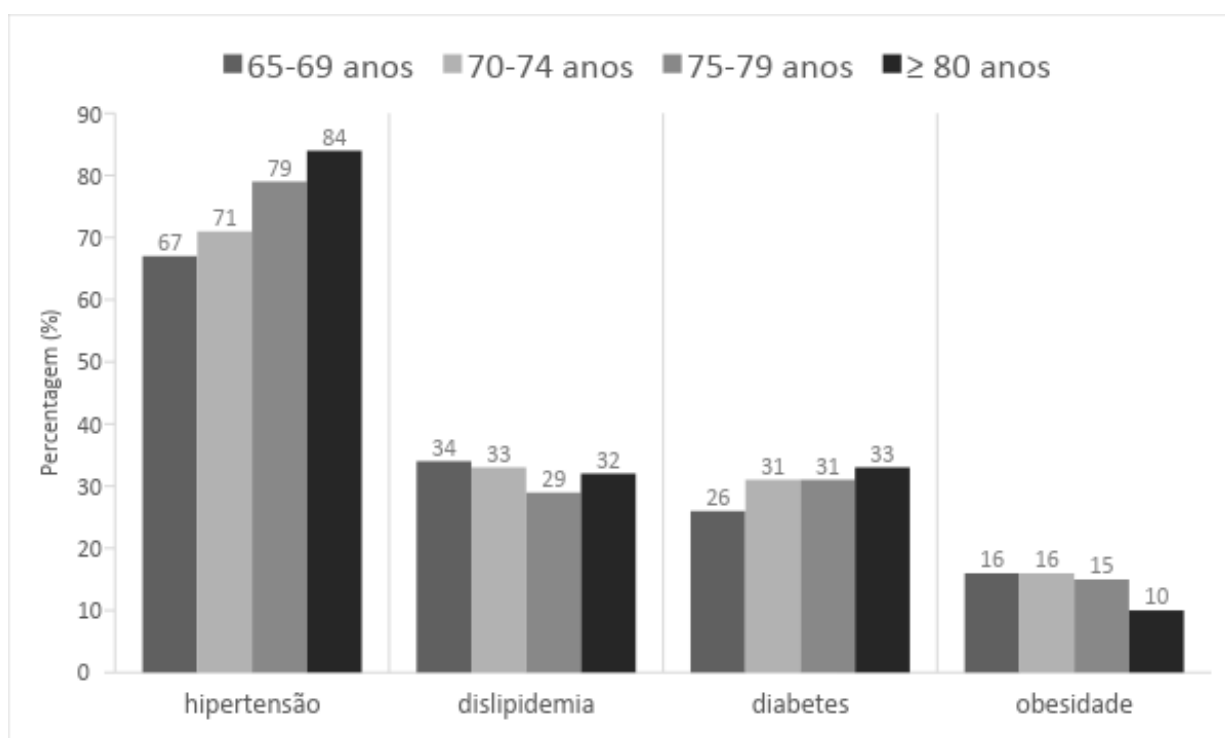
Em 2012, foram avaliados 21.280 hipertensos da Grécia (**Figura 8**). Foi demonstrada associação da idade ao risco cardiovascular em homens e mulheres, de acordo com as classificações “Framingham risk score” e “HeartScore”.<sup>11</sup>



**Figura 8:** Risco cardiovascular estimado com o Framingham risk score (FRS) e o HeartScore (HS) de acordo com a idade e o sexo. O fato de sexo masculino contar pontos nos FRS explica a predominância em homens mesmo em adultos jovens. Adaptado da referência 11.

Um estudo de 2017 incluiu, entre 2009 e 2012, 6.038 pessoas acima de 45 anos para avaliar a prevalência de doenças em adultos de meia idade e idosos.<sup>12</sup> A média de idade para homens foi de  $65 \pm 10$  e de  $63 \pm 9$  para as mulheres. Os níveis médios de circunferência de cintura, glicose sanguínea e pressão arterial sistólica aumentaram, enquanto os níveis de

pressão arterial diastólica e triglicerídeos diminuíram significativamente com idade. O índice de massa corporal foi significativamente maior na faixa etária de 65-69 anos e o perfil lipídico foi maior na idade 60-64. Ambos declinaram depois disso. As doenças crônicas mais prevalentes neste estudo foram hipertensão (55,3%), dislipidemia (33,5%), diabetes (21,9%), obesidade (12,4%) e osteoporose (9,3%). Em idosos acima de 64 anos se seguiram maiores do que na população total e com hipertensão como doença crônica de importância principal (Figura 9).



**Figura 9:** Prevalência de doenças crônicas em idosos acima de 64 anos. Adaptado da referência 12.

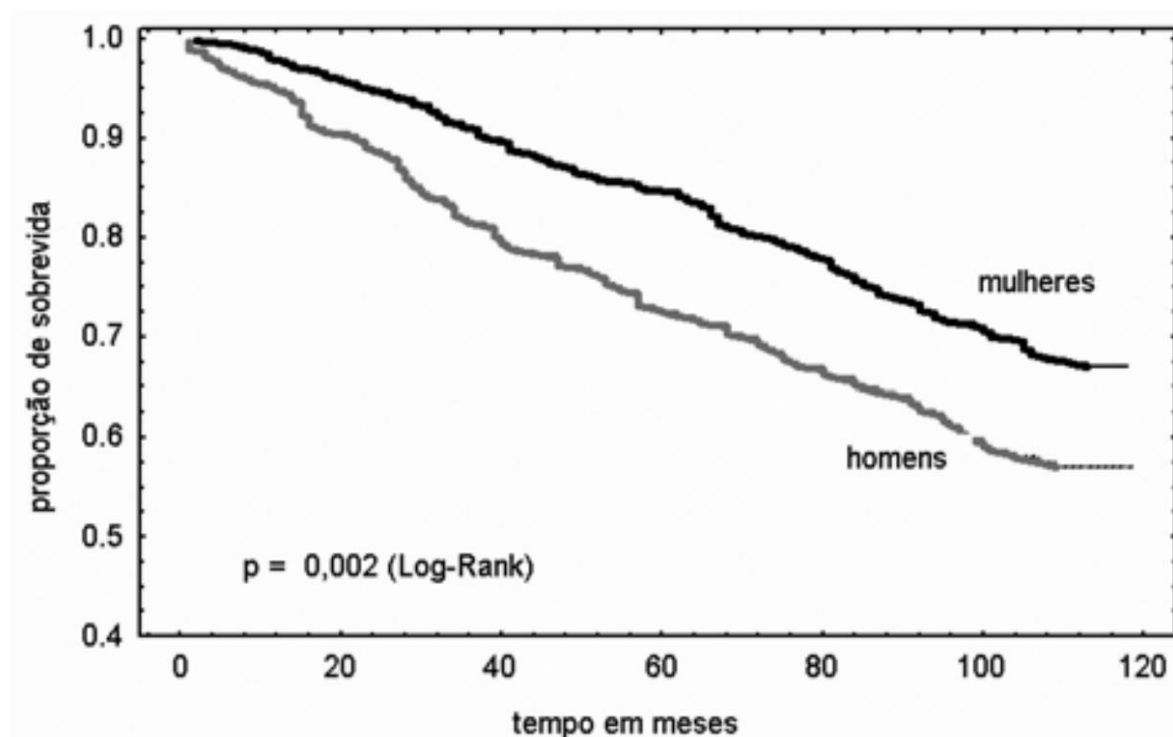
Ainda no estudo de Lin et al.,<sup>12</sup> prevalência de hipertensão, dislipidemia e diabetes foi maior nos homens do que nas mulheres, enquanto a prevalência de osteoporose foi maior em mulheres. A prevalência de hipertensão, diabetes e osteoporose aumentou continuamente com a idade em ambos os sexos. Apenas 24,6% da população estudada (1.485 sujeitos) não

apresentavam doença crônica. Mais importante, 40,5% da população estudada (2.447 indivíduos) sofriam de duas ou mais doenças crônicas. A proporção de pessoas que sofriam de três, quatro ou mais doenças crônicas foram 26,8, 10,9 e 2,7%, respectivamente. A combinação de hipertensão com qualquer outra doença crônica estava presente em 35,84% da população estudada. A combinação mais comum de doenças foi hipertensão com dislipidemia (9,95%) ou diabetes (6,61%). A combinação mais comum de três doenças crônicas foi a hipertensão com diabetes e dislipidemia (4,52%).

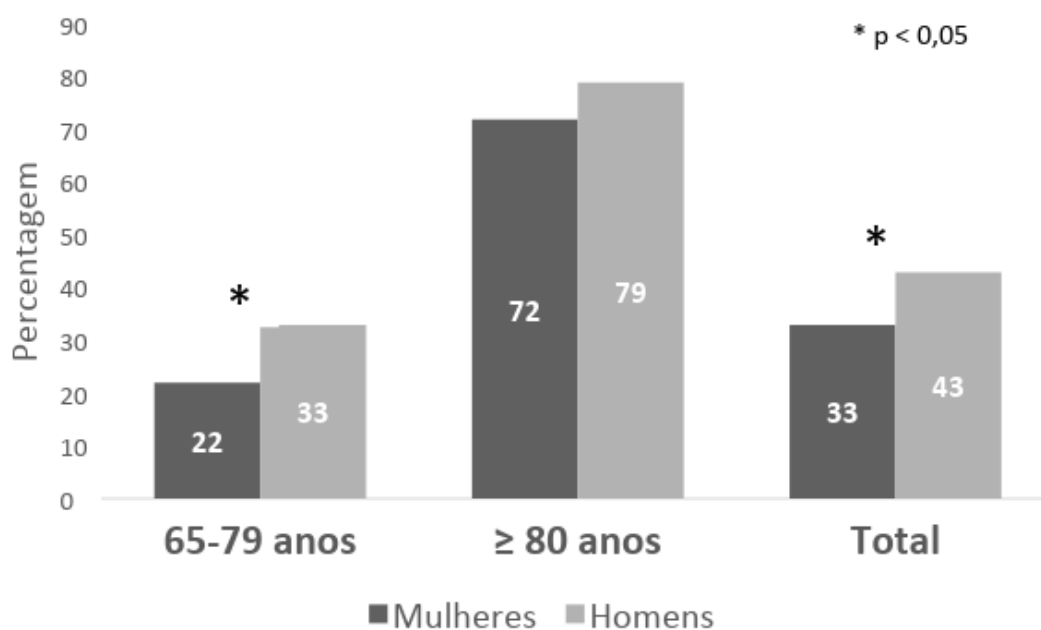
## Mortalidade associada ao envelhecimento

O entendimento do perfil de morbimortalidade dos idosos pode ser estratégico para melhorar as intervenções que garantam condições de vida melhores a essa população. Apesar de tamanha importância, poucos estudos brasileiros verificam fatores de risco para mortalidade de indivíduos idosos. Os principais determinantes são sexo, a idade e condições mórbidas.<sup>13, 14</sup>

Em um estudo<sup>15</sup> com seguimento de nove anos foram observadas 302 ocorrências de óbitos (36,0%). Maior proporção de óbitos ocorreu entre homens – 118 (42,8%). Curvas de sobrevida mostraram diferença no padrão de mortalidade entre os sexos (**Figura 10**). Ao analisarem a mortalidade nas duas faixas etárias os autores identificaram predomínio de óbito entre os indivíduos com 80 anos ou mais em relação aos com 65 a 79 anos. Com relação ao sexo, mulheres e homens tiveram taxas de óbitos significativamente diferentes nos idosos com 65 a 79 anos, e no total de óbitos. Já nos idosos mais velhos as taxas de óbitos foram similares entre homens e mulheres (**Figura 11**).

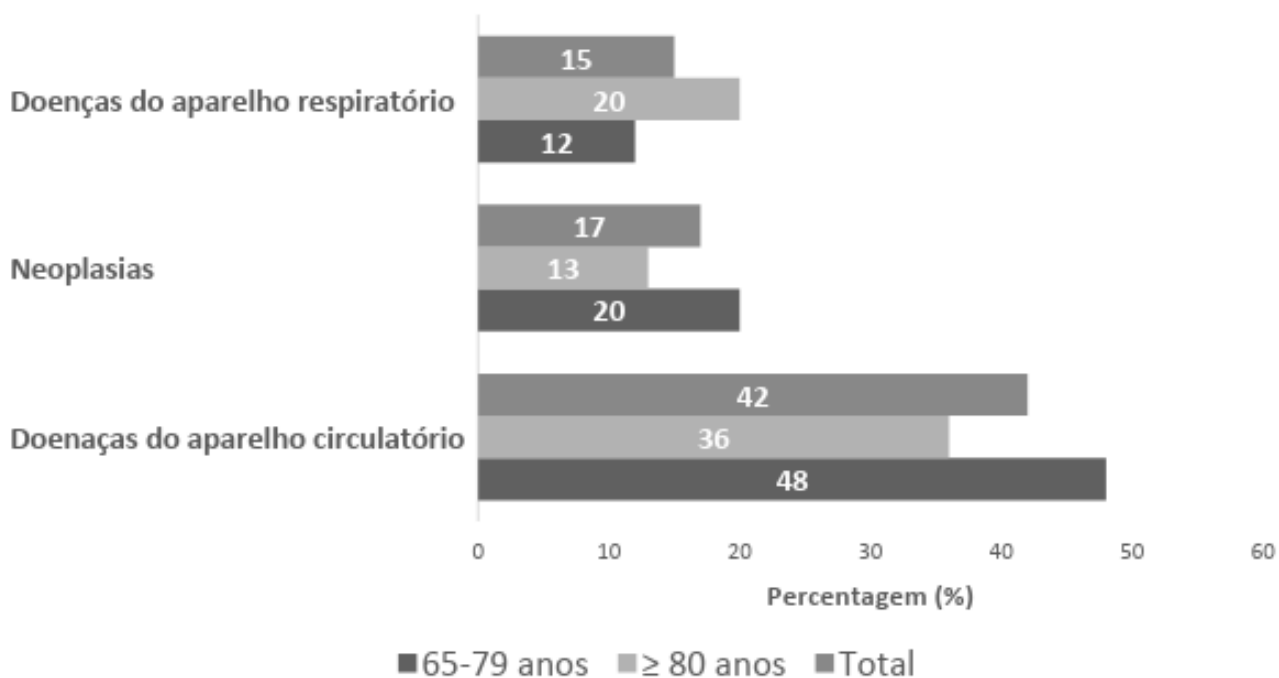


**Figura 10:** Curvas de sobrevivida de Kaplan-Meier de acordo com o sexo. Adaptado da referência 15.



**Figura 11:** Distribuição da mortalidade de acordo com o sexo e com a faixa etária. Adaptado da referência 15.

O principal grupo de causas básicas de óbito foi o das doenças cardiovasculares (42,3%), seguidas das neoplásicas (17,2%), das respiratórias (15,4%). Dentre as faixas etárias não houve diferenças significativas (**Figura 12**).



**Figura 12:** Causas de mortalidade de acordo com a faixa etária. Adaptado da referência 15.

## Apneia obstrutiva do sono

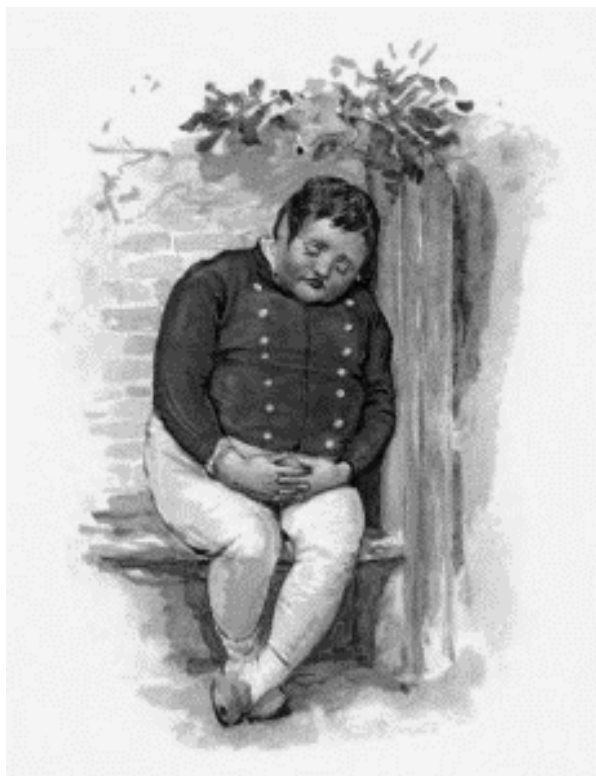
Durante o século 19 um tipo peculiar de paciente foi descrito pelos médicos: obeso, sonolento, ronco muito alto, sufocamentos repetidos e movimentos bruscos durante o sono.<sup>16</sup> A relação entre estes sintomas, entretanto, só foi descrita bem mais tarde.

Em 1890, Silas Weir Mitchell descreveu um homem de 56 anos que, durante o sono, respirava menos e menos até que ele finalmente parava de respirar completamente. O problema



dele piorou ao longo do tempo até que o paciente "morreu de repente em um desses surtos de insuficiência respiratória".<sup>17</sup>

Burwell e cols. em 1956 descreveram um caso de obesidade e sonolência e chamaram de “uma síndrome pickwickiana” devido à semelhança do paciente com Joe (**Figura 13**), o menino gordo sonolento do livro de Charles Dickens escrito em 1836 – *The Pickwick Papers*.<sup>18</sup> Essa foi a primeira vez em que foi utilizado o termo “pickwickiano” para descrever esses pacientes.<sup>19</sup>



**Figura 13.** Personagem Fat Boy Joe do livro de Charles Dickens *The Pickwick Papers*.

Enquanto a apneia do sono em si não foi nomeada e oficialmente designada como distúrbio até o final do século XX, registros indicam que os sintomas foram notados e comentados há quase 2.000 anos. No século XIX, os médicos começaram a juntar os sintomas da apneia do sono usando o nome “síndrome de Pickwick”. O nome veio de "The Pickwick

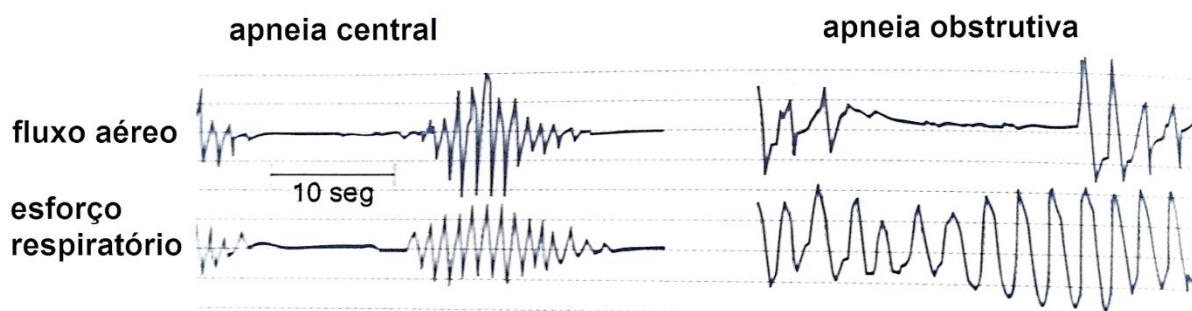
Papers", de Charles Dickens, em que um personagem com excesso de peso chamado Joe exibia sintomas do que mais tarde se tornaria conhecido como apneia do sono.

Mas os indivíduos que investigam a síndrome de Pickwick se concentraram de maneira restrita na gordura corporal como parte fundamental do desenvolvimento da doença. Em outras palavras, a obesidade era um arenque vermelho. Embora o excesso de peso possa certamente contribuir para a apneia do sono, estudos posteriores confirmaram que a obesidade não era a única razão para o desenvolvimento da apneia do sono. Embora o peso extra ao redor do pescoço possa aumentar a pressão nos tecidos da garganta quando você se deita, estreitando assim as vias aéreas, não é a única causa possível de obstrução das vias aéreas.

Na década de 60, a verdadeira natureza do problema dos pacientes pickwickianos foi revelada com a utilização de métodos eletrofisiológicos de monitorização durante o sono, uma forma ainda incipiente de polissonografia.<sup>20</sup> Esses estudos revelaram que os sintomas da sonolência excessiva diurna e as noites agitadas eram causados por interrupções intermitentes na respiração dos indivíduos durante o sono, resultando em hipoxemia episódica e repetida despertares durante a noite.

Em 1972, na Itália, por sugestão de um especialista respiratório e um neurologista pesquisador do sono, o primeiro simpósio sobre problemas respiratórios relacionados ao sono incluiu ambas as especialidades para discussão.<sup>21</sup> Nesse encontro, novo conceito para esses pacientes começou a evoluir e futuramente foi chamado de “apneia do sono”.

Entre os transtornos respiratórios sono-relacionados, a apneia do sono engloba três categorias: obstrutiva, central e mista (ambas obstrutivas e centrais).<sup>22</sup> A ausência de esforço respiratório é a diferença entre apneias centrais e obstrutivas (**Figura 14**).<sup>23</sup> A ACS é prevalente em 33<sup>24</sup> a 40%<sup>25</sup> dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.<sup>26, 27</sup>



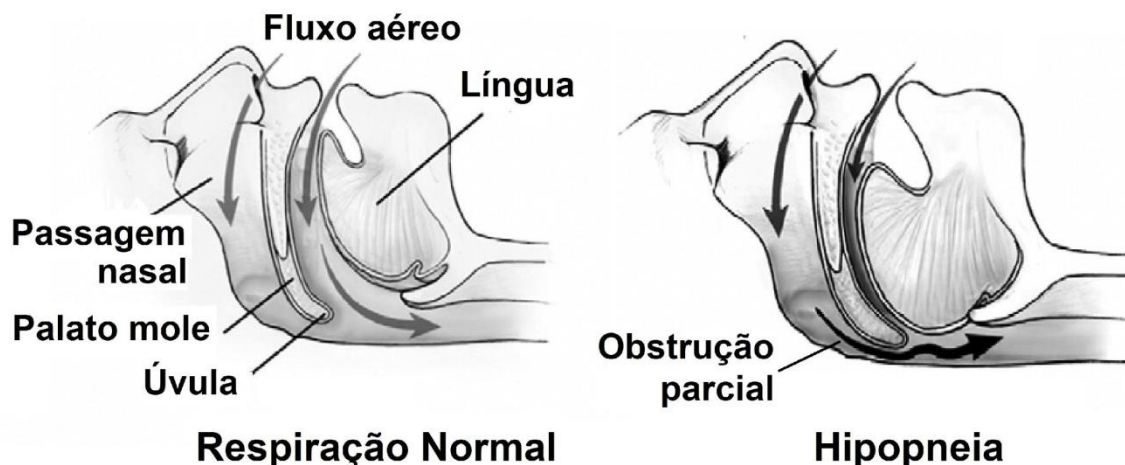
**Figura 14.** Diferença entre apneia obstrutiva e central em relação ao esforço respiratório.

Adaptado da referência 22.

## Diagnóstico da apneia do sono

A polissonografia é o exame padrão para o diagnóstico da apneia do sono.<sup>29</sup> A polissonografia tem alto custo e os laboratórios do sono onde o paciente deve passar a noite são limitados.

As apneias e hipopneias do sono se enquadram dentro dos transtornos respiratórios do sono. A apneia é definida como a total interrupção do fluxo aéreo para os pulmões por pelo menos 10 segundos e hipopneia (**Figura 15**) como a redução de cerca de 50% do fluxo acompanhada de dessaturação de oxigênio maior que 3% e/ou de evidência de despertares no eletroencefalograma.<sup>19</sup>



**Figura 15.** Desenho esquemático da faringe na respiração normal e na hipopneia obstrutiva do sono.

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

Outro critério diagnóstico para apneia do sono também inclui os chamados despertares esforço respiratório-relacionados, devido à maior resistência da via aérea superior (*respiratory effort-related arousal*, RERA). Nos RERAs não se observa dessaturação de oxigênio. Somando os eventos de apneia e hipopneia + RERA e dividindo pelo tempo total de sono obtém-se o índice de distúrbio respiratório (IDR).

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

As apneias do sono são classificadas como síndromes na Classificação Internacional dos Transtornos do Sono.<sup>19</sup> A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) compreende os sinais e sintomas aliados à presença significativa de apneias e hipopneias durante o sono. Os critérios

para diagnóstico da síndrome, segundo a Academia Americana do Sono estão expostos no **Quadro 1**.

**Quadro 1** – Critérios diagnósticos para a síndrome da apneia obstrutiva do sono no adulto.

**Critérios (A + B + D) ou (C + D)**

**A)** No mínimo uma das seguintes queixas:

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

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

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

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

Para identificar casos de risco e com indicação de polissonografia utilizam-se questionários validados. Os principais são: 1) escala de sonolência de Epworth<sup>30</sup>; 2) questionário de Berlin<sup>31</sup> e 3) STOP-BANG<sup>32</sup>.

Alguns destes questionários têm sido testados, inclusive em nosso meio.<sup>33</sup> A escala de sonolência de Epworth (**Figura 16**) foi validada e, em estudos com polissonografia, mostrou relação entre o escore aferido pelo questionário e o distúrbio do sono diagnosticado.<sup>34, 35</sup> A escala alcança valor máximo de 24, sendo considerados anormais valores acima de 10.

Numere de 0 a 3 quais são as chances de cochilar	
0-	Nenhuma chance de cochilar
1-	Pequena chance de cochilar
2-	Moderada chance de cochilar
3-	Alta chance de cochilar
Atividade	Pontos
Sentado e lendo	
Assistindo TV	
Lugar Público	
Como passageiro de metrô, ônibus etc.	
Deitado á tarde	
Sentado e conversando	
Sentado após o almoço	
No trânsito	
TOTAL	

**Figura 16.** Escala de Epworth. Escala para identificação de sonolência excessiva diurna.

O Questionário de Berlim (**Figura 17**) é outro instrumento utilizado para a identificação de pacientes com probabilidade elevada de apresentarem apneia do sono. São avaliados o grau de ronco, sonolência diurna ou fadiga, presença de obesidade e de hipertensão. Sua

sensibilidade na identificação de casos, em nível primário, é de 86% para detectar OSA definida por IAH maior do que cinco eventos por hora.<sup>36</sup>

Questionário Clínico de Berlim	
<p><b>Categoria 1</b></p> <p><b>4. Você ronca?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não sei</p> <p><b>5. Seu ronco é:</b></p> <p>Pouco mais alto que sua respiração?</p> <p>Tão mais alto que sua respiração?</p> <p>Mais alto do que falando?</p> <p>Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos?</p> <p><b>6. Com que frequência você ronca?</b></p> <p>Praticamente todos os dias</p> <p>3-4 vezes por semana</p> <p>1-2 vezes por semana</p> <p>Nunca ou praticamente nunca</p> <p><b>7. O seu ronco incomoda alguém?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><b>8. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?</b></p> <p>Praticamente todos os dias</p> <p>3-4 vezes por semana</p> <p>1-2 vezes por semana</p> <p>Nunca ou praticamente nunca</p>	<p><b>Categoria 2</b></p> <p><b>1. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?</b></p> <p>Praticamente todos os dias</p> <p>3-4 vezes por semana</p> <p>1-2 vezes por semana</p> <p>Nunca ou praticamente nunca</p> <p><b>2. Quando vc está acordado você se sente cansado, fadigado ou não sente bem?</b></p> <p>Praticamente todos os dias</p> <p>3-4 vezes por semana</p> <p>1-2 vezes por semana</p> <p>Nunca ou praticamente nunca</p> <p><b>3. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p>
<p><b>Categoria 3</b></p> <p><b>9. Você tem pressão alta?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não sei</p> <p>IMC=</p>	
<p>Pontuação das perguntas: Qualquer resposta circulada é considerada positiva</p> <p>Pontuação das categorias: Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1-5 Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6-8 Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC &gt; 30</p> <p>Resultado final: 2 ou mais categorias positivas indica alto risco para AOS</p>	

**Figura 17.** Questionário de Berlim para detecção de alto risco de apneia do sono.

O melhor e mais utilizado instrumento para rastreamento de AOS é o questionário STOP-BANG (**Figura 18**).<sup>37,38</sup> Inicialmente criado para rastrear a AOS na população cirúrgica, possui quatro questões (STOP) relacionadas ao: ronco, cansaço durante o dia, apneia observada e pressão arterial elevada; e quatro características físicas (BANG) relacionadas ao: índice de massa corporal  $>35 \text{ kg/m}^2$ , idade  $>50$  anos, circunferência do pescoço  $>40$  cm e sexo masculino.

Sujeitos que respondem sim para mais de 2 perguntas no STOP-BANG possuem alto risco de apneia obstrutiva do sono. Para populações de meia-idade o questionário possui ótima sensibilidade e ótima especificidade.

1) Snoring	Você ronca alto?
2) Tiredness	Você se sente frequentemente cansado ao longo do dia?
3) Observed apnoea	Alguém já lhe disse que você parou de respirar durante o sono?
4) (blood) Pressure	Você trata ou já realizou tratamento para Hipertensão Arterial?
5) Body Mass Index	Possui um Índice de Massa Corporal superior a $35 \text{ kg/m}^2$ ?
6) Age	Possui idade superior a 50 anos?
7) Neck Circunference	Possui circunferência cervical superior a 40 centímetros?
8) Gender	É do sexo masculino?

**Figura 18.** Questionário STOP-BANG para diagnóstico de alto risco para apneia do sono

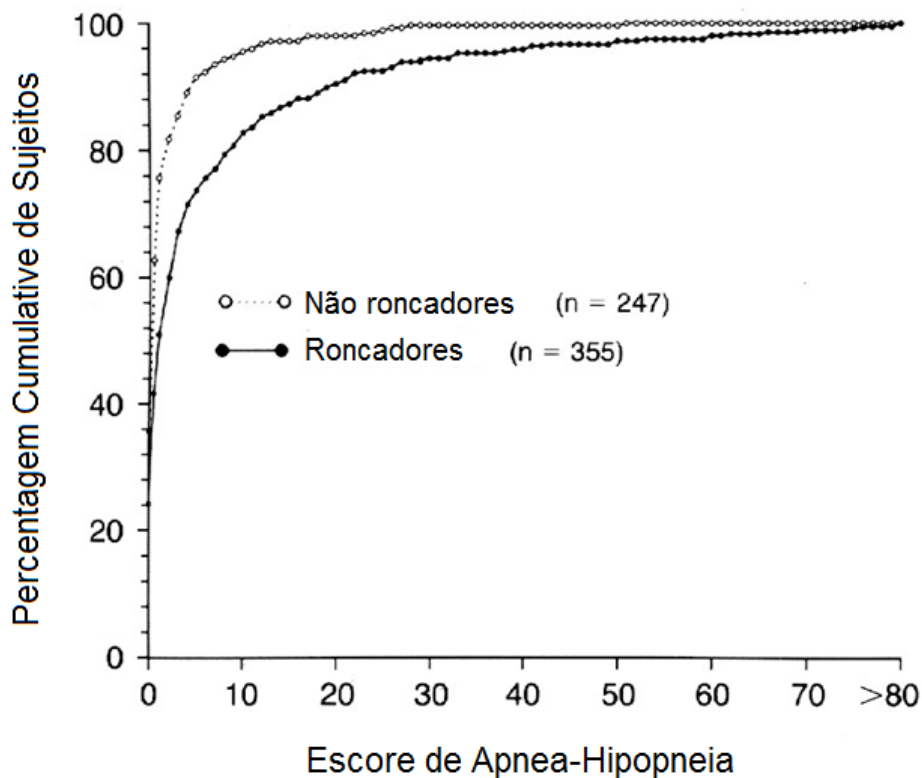


## Epidemiologia da apneia do sono

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

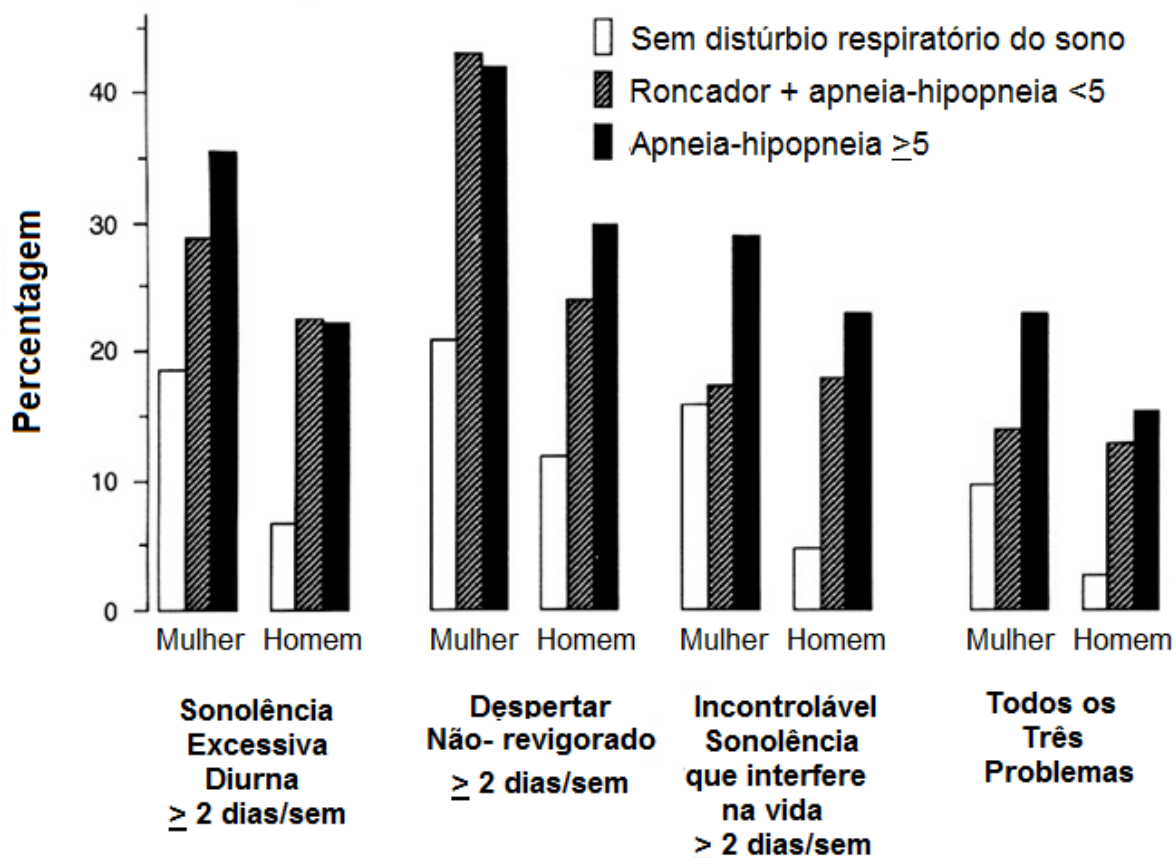
Lavie em 1980, já relatava em seu estudo com 1502 trabalhadores industriais de Israel a prevalência de 5% de sonolência excessiva diurna. O autor interpretou que 1,5% deles sofriam de apneia do sono. Entretanto utilizou apenas questionários para avaliação da apneia do sono.<sup>39</sup>

Os primeiros dados baseados em polissonografia vieram do estudo de Young e cols. publicados em 1993 no *The New England Journal of Medicine*. Seiscentas e duas pessoas, homens e mulheres de 30 a 60 anos, da coorte de Wisconsin (*Wisconsin Sleep Cohort Study*) foram avaliadas. A maioria dos sujeitos apresentou alguns episódios de apneia ou hipopneia; 76 por cento dos roncadores habituais e 64 por cento daqueles que não eram roncadores habituais tinham pontuações de apneia-hipopneia maiores que zero. Em comparação com a distribuição das pontuações entre os roncadores habituais, no entanto, a distribuição entre os sujeitos que não eram roncadores habituais era mais distorcida para pontuações abaixo de 5 (**Figura 19**). IAH  $\geq$  5 eventos/hora foi encontrado em 24% dos homens e 9% das mulheres. No entanto, os autores acrescentaram três perguntas sobre sonolência como critério diagnóstico. Com isso, a prevalência caiu para 4% em homens e 2% em mulheres. Sexo masculino e obesidade foram fortes preditores de apneia do sono.<sup>40</sup>



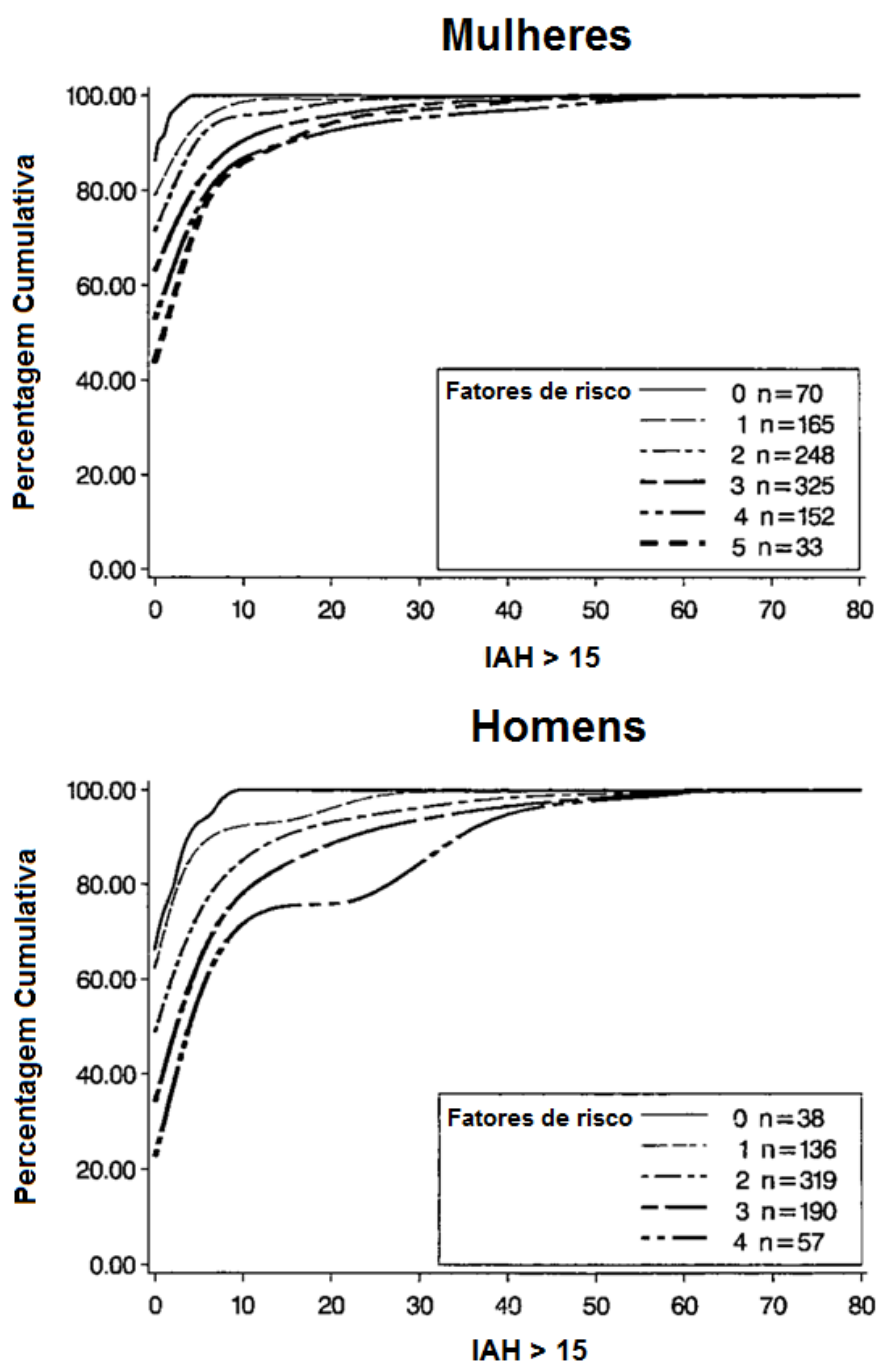
**Figura 19.** Distribuição cumulativa de pontuações de apneia e hipopneia de acordo com o estrato do estudo. Adaptado da referência 40.

A prevalência de hipersonolência não variou de acordo com a idade ( $P > 0,1$ ), mas foi maior entre mulheres do que homens ( $P < 0,01$ ) (**Figura 20**). Em comparação com indivíduos com pouco ou nenhum distúrbio respiratório do sono, roncadores habituais e indivíduos com escores de apneia e hipopneia de 5 ou mais foram significativamente ( $P < 0,001$ ) mais propensos a ter hipersonolência. Em indivíduos com escores de apneia e hipopneia de 5 ou mais, 22,6 por cento das mulheres e 15,5 por cento dos homens relataram a ocorrência frequente ( $\geq 2$  dias por semana) de todos os três indicadores de hipersonolência.



**Figura 20.** Proporção de homens e mulheres que relataram hipersonolência, de acordo com a categoria de respiração desordenada do sono. Adaptado da referência 40.

Bixler e cols., em 2001, analisaram 1000 mulheres e 741 homens nos Estados Unidos. Utilizando IAH  $\geq 10$  eventos/hora e sintomatologia diurna (sonolência diurna, hipertensão ou outras complicações cardiovasculares) os autores encontraram prevalência de apneia do sono em 3,9% dos homens e 1,2% das mulheres.<sup>41</sup> Outro dado deste estudo foi que a menopausa é um fator de risco significativo para a apneia do sono em mulheres e que a reposição hormonal parece estar associada à redução do risco. No entanto, em homens, quanto maior o número fatores de risco maiores os níveis de IAH (**Figura 21**).



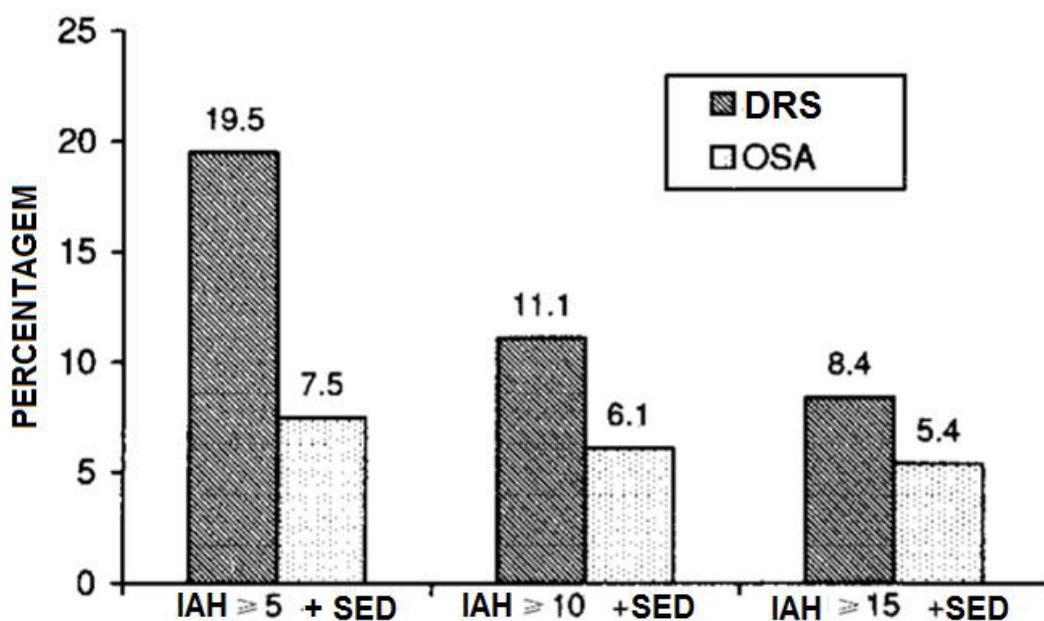
**Figura 21.** Distribuição cumulativa de OA / HI para homens e mulheres para cada estrato de amostragem. Adaptado da referência 41.

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

Na Espanha, Durán e cols. avaliaram 2148 indivíduos com idade entre 30 e 70 anos. Índice de apneia-hipopneia  $\geq 5$  eventos/hora foi prevalente em 26% dos homens e 28% das

mulheres. A prevalência de apneia do sono foi de 19% em homens e 15% em mulheres quando utilizado o critério de índice de apneia-hipopneia  $\geq 10$  eventos/hora. Ao utilizarem IAH  $\geq 10$  associado a sonolência excessiva diurna, a prevalência caiu para 3,4% em homens e 3% em mulheres. Este estudo é o único a demonstrar maior prevalência de OSA em mulheres do que em homens. As mulheres também apresentavam mais sonolência do que homens.<sup>42</sup>

Na Índia, Udawadia e cols.<sup>43</sup> realizaram polissonografia em 250 homens entre 35 e 65 anos. A prevalência de índice de apneia-hipopneia  $\geq 5$  foi de 19,5%. Utilizando sintomas de sonolência essa prevalência caiu para 7,5%. A prevalência de DRS e OSA em vários pontos de corte do IAH está representada na (Figura 22).

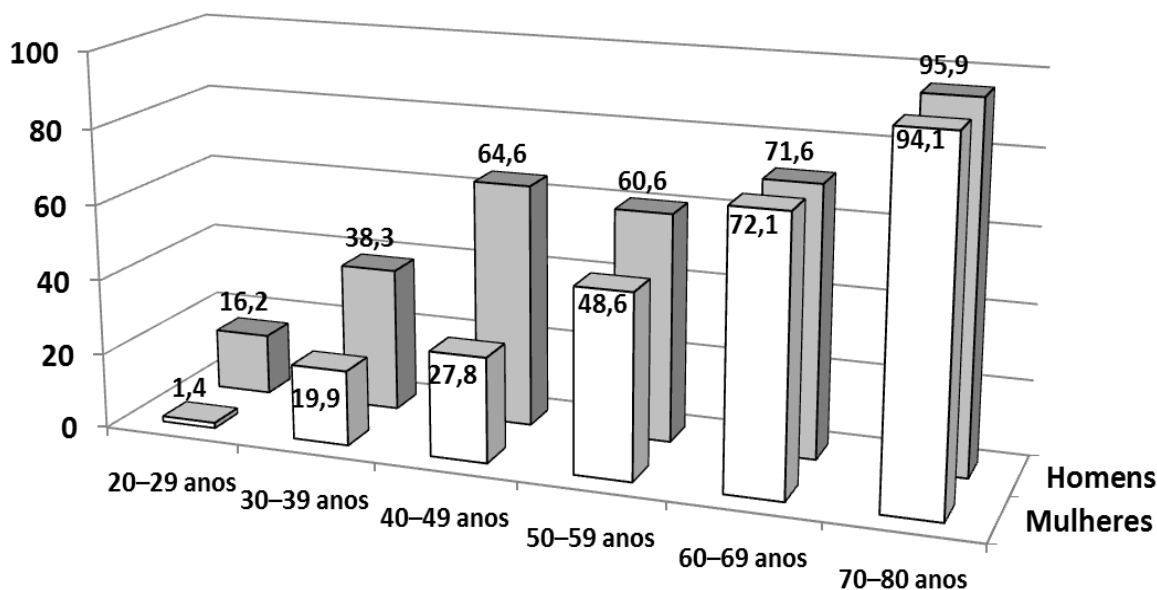


**Figura 22.** Taxa de prevalência de distúrbios respiratórios do sono (DRS) e apneia e hipopneia obstrutiva do sono (OSA). SED: sonolência diurna excessiva. Adaptado da referência 43.

Na Coreia, Kim e cols. avaliaram 457 homens e mulheres entre 40 e 69 anos. Índice de apneia-hipopneia  $\geq 5$  foi prevalente em 27% dos homens e 16% das mulheres. Ao associarem

IAH  $\geq 5$  e sonolência excessiva diurna a prevalência diminuiu para 4,5% em homens e 3,2% em mulheres.<sup>44</sup>

Em 2010, Tufik e cols.<sup>45</sup> publicaram estudo epidemiológico cuidadosamente aplicado na população de São Paulo. Avaliaram a prevalência de apneia do sono utilizando polissonografia em laboratório. O estudo incluiu 1042 pessoas de 20 a 80 anos (média de 42 anos). Os autores observaram índice de apneia-hipopneia  $\geq 5$  em 32,8% dos indivíduos. A prevalência de IAH  $\geq 15$  foi 24,8% em homens e 9,6% em mulheres. IAH  $\geq 5$  foi prevalente em 96% dos homens e 94% das mulheres com idade entre 70 e 80 anos. Essa alta prevalência foi maior que a de estudos anteriores.<sup>46</sup> Os autores justificam essa diferença devido a diferentes metodologias aplicadas, diminuição das perdas, proporções maiores de índice de massa corporal (IMC) elevado, pontos de corte diferentes no IAH e inclusão de pessoas com mais de 70 anos.



**Figura 23:** Percentagem de pessoas com apneia do sono (IAH  $>5$ ). Adaptado da referência 45.

Em 2013, Young e cols.<sup>47</sup> publicaram dados de 1520 indivíduos examinados entre 2007 e 2010. Esse estudo atualizou os dados do estudo de 1993<sup>40</sup>, coletados entre 1988 e 1993. A faixa etária dos servidores públicos do *Winsconsin Sleep Cohort Study* era inicialmente entre 30 e 60

anos, passando no segundo relato para 30 a 70 anos. A prevalência de IAH  $\geq 5$  e sonolência excessiva diurna cresceu de 4 para 14% em homens e de 2 para 12% em mulheres. Usando critério de IAH  $\geq 15$  a prevalência ficou em 13% para homens e 6% para mulheres. Os autores observaram aumento na prevalência da apneia do sono de 14 a 55% dependendo dos subgrupos analisados.

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

Analisando-se a figura abaixo, com os dados de prevalência do estudo de São Paulo,<sup>48</sup> nota-se que, acima dos 70 anos, 95% das pessoas apresentam IAH $>5$ . A maioria são casos de apneia leve (IAH de 5 a 15/h). Em face desses dados, a ideia de tratamento generalizado em idosos torna-se razoável e necessária. Propusemos a ideia de que as paradas respiratórias no sono do idoso se agrupam na mesma categoria da menopausa e da presbiopia, sendo um fardo inexorável do envelhecimento.

A queixa mais comum entre os adultos idosos refere-se à dificuldade de iniciar ou manter o sono, o que resulta em sono insuficiente, aumento de quedas, dificuldade de concentração e memória e diminuição global da qualidade de vida.<sup>49</sup> Noctúria é causa frequentemente negligenciada de distúrbio do sono em pessoas idosas.<sup>50</sup>

O maior estudo de coorte sobre sono em andamento é o *Sleep Heart Health Study*. Uma das análises baseadas nessa coorte, visando a identificar preditores de alto risco para transtorno respiratório do sono, conclui que “uma proporção significativa de TRS oculto na população geral seria perdida se a busca de casos se baseasse somente em aumento de peso ou sexo

masculino. Paradas respiratórias e obesidade são particularmente insensíveis para identificar TRS em pessoas mais velhas. Um melhor entendimento dos fatores preditivos em adultos mais velhos é necessário.” Com base nesta conclusão, falece o interesse em se escolher subgrupos de idosos, como, por exemplo, homens obesos ou homens roncadores como grupo de risco para receber intervenção terapêutica.

Diversos estudos mostraram graves efeitos da SAHOS sobre lipídios e glicose sanguíneas em idosos.<sup>51</sup> Em 846 idosos, sendo 41,6% homens, sem SAHOS e sem doença cardíaca ou neurológica diagnosticada até o momento, foi realizada polissonografia. A prevalência de casos graves de SAHOS, com IAH > 30/h, era de 21,5%. Utilizando análise de regressão linear univariada, IAH ( $p < 0,0001$ ), dessaturação da oxiemoglobina ( $P < 0,002$ ), média de saturação de oxigênio ( $p < 0,0003$ ) foram significativamente associadas com HDL. A SAOS moderada e grave associa-se com baixos níveis séricos de HDL, na população idosa. Isso pode explicar o efeito deletério da SAHOS como risco cardiovascular nos idosos.<sup>52</sup>

No idoso, a associação entre TRS e hipertensão noturna, aferida por MAPA de 24 horas está bem estabelecida. Em 69 idosos, com média de idade de 74,9 anos e média de IAH de 13/h, um terço dos participantes tiveram IAH  $\geq 15$ , indicando TRS moderado a grave. Nesses a associação com hipertensão noturna foi significativa.<sup>53</sup>

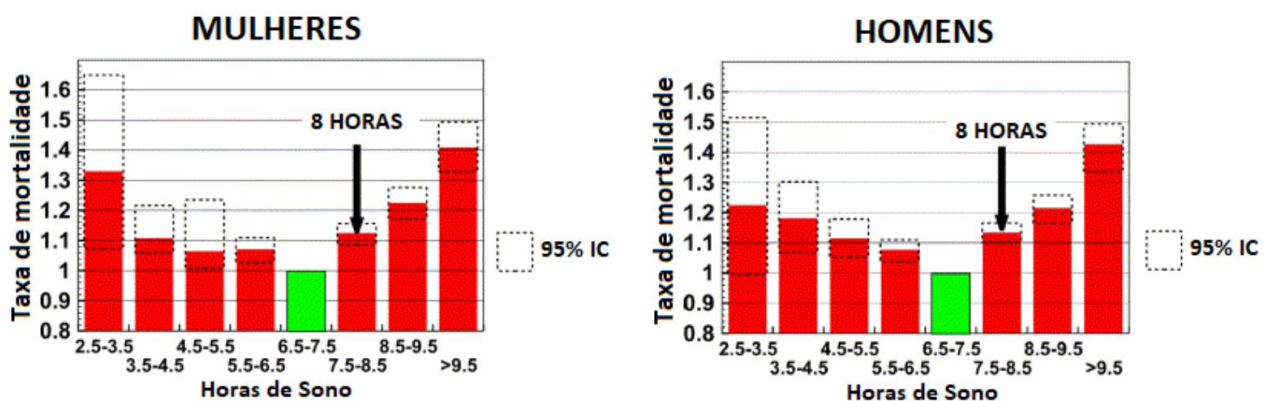
## Sono e sobrevida

Tecidos com grande demanda de energia, como cérebro, coração e músculos, produzem ATP numa taxa menor do que consomem e necessitam de períodos de menor gasto energético<sup>54</sup> para repor estoques de glicogênio<sup>55</sup> e ATP.<sup>56</sup> Isso ocorre durante o sono. Para o coração, o sono é a principal oportunidade de restauração. O aumento do tono parassimpático reduz a frequência cardíaca e a pressão arterial.<sup>57</sup> Os distúrbios do sono, entretanto, interferem com o repouso do sistema nervoso e dos músculos, principalmente o músculo cardíaco, trazendo



consequências apenas parcialmente elucidadas. Além dos aspectos de morbimortalidade, ressalte-se o profundo impacto dos distúrbios do sono na qualidade de vida. Aspectos como a cognição, a sensação de bem-estar e o moral são afetados em grau significativo.

Um artigo de revisão<sup>58</sup> citou 15 estudos de longo prazo, em diversos países como Japão,<sup>59</sup> Estados Unidos,<sup>60</sup> e Suécia,<sup>61</sup> mostrando que número reduzido ou aumentado de horas de sono associa-se com aumento do risco de mortalidade. Esta evidência epidemiológica baseia-se em amostras de milhões de pessoas. Na maioria, os dados foram obtidos a partir de perguntas simples, como, por exemplo: “Quantas horas você dorme por noite?”, “Você sofre de insônia?” e poderiam ser facilmente replicados na população brasileira, entre os cadastrados em serviços de atenção primária à saúde de idosos. Adicionalmente, se pode estender o escopo da presente pesquisa sobre apneia do sono, incluindo questionários validados de insônia, síndrome das pernas inquietas e outros distúrbios do sono.



**Figura 24:** Menor taxa de mortalidade para o grupo que dorme em média 7 horas em mulheres e homens. Adaptado da referência 60.

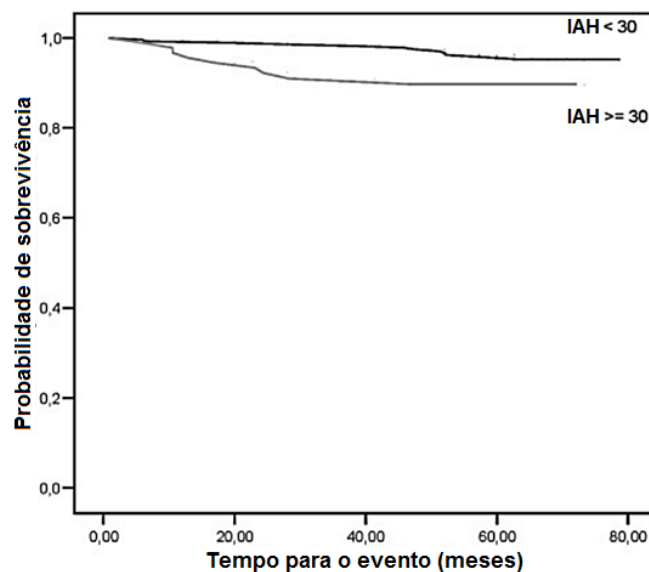
## Consequências cardiovasculares da apneia do sono

As consequências mais temidas da apneia do sono são as cardiovasculares, incluindo hipertensão resistente e pulmonar, fibrilação atrial, acidente vascular encefálico e cardiopatia isquêmica. No que tange as alterações metabólicas, a apneia do sono é fator de risco para

resistência à insulina, diabetes melito tipo 2, dislipidemia e síndrome metabólica. A apneia está associada com menor controle glicêmico, independentemente do fator de confusão obesidade, e está associada com hiperglicemia de jejum.

A principal causa de doenças cardiovasculares é a hipertensão. Apneia do sono é a principal causa identificável de hipertensão. A regra é que pacientes hipertensos permaneçam com seu quadro de apneia do sono não diagnosticado.<sup>62</sup> Achados da literatura demonstram que a maioria dos idosos apresenta apneia do sono<sup>63, 64, 65, 66</sup> e tende a ser mais grave nos idosos de descendência africana.<sup>67</sup>

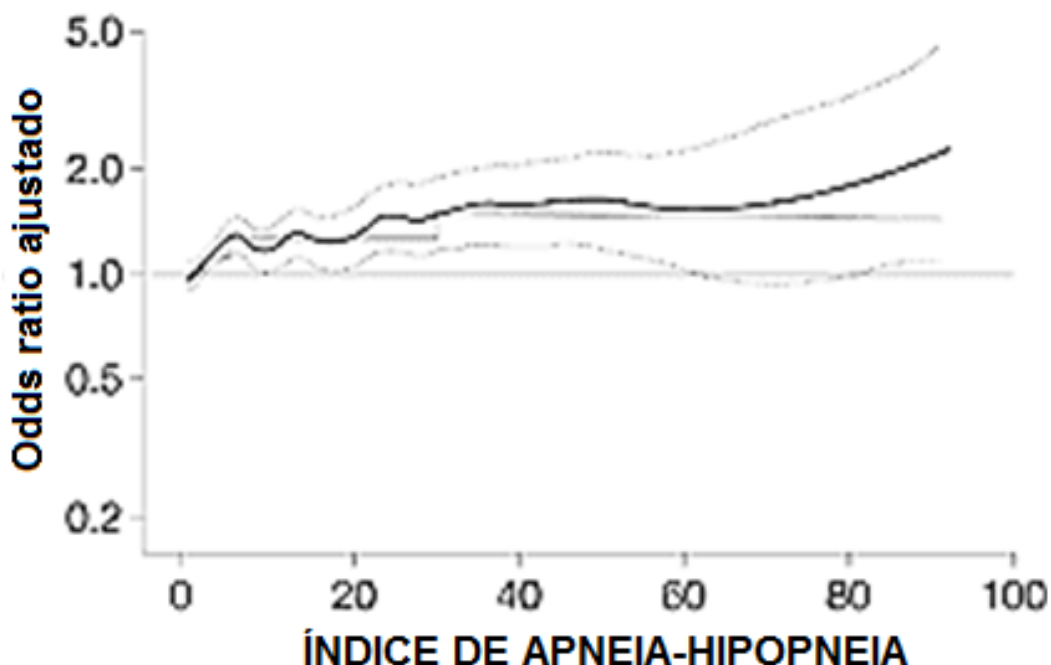
Entre os desfechos desfavoráveis destaca-se o acidente vascular encefálico (AVE).<sup>68</sup> No estudo de Munoz et al. sobrevida livre de eventos foi menor no grupo com maior IAH (**Figura 25**).<sup>69</sup> Uma possível razão para a alta tendência para AVE seria o dano em carótidas pela agressão mecânica da vibração provocada pelo ronco.<sup>70</sup> Outro dado de interesse é a associação entre apneia do sono e hipertensão resistente.<sup>71</sup> Nosso grupo demonstrou recentemente maior prevalência de apneia do sono em hipertensos resistentes, diagnosticada tanto por polissonografia<sup>72</sup> como por questionários.<sup>73</sup>



**Figura 25.** Curva de sobrevivência de Kaplan Meier. Log rank test 5,43, P=0,0198. Adaptado da referência 69.

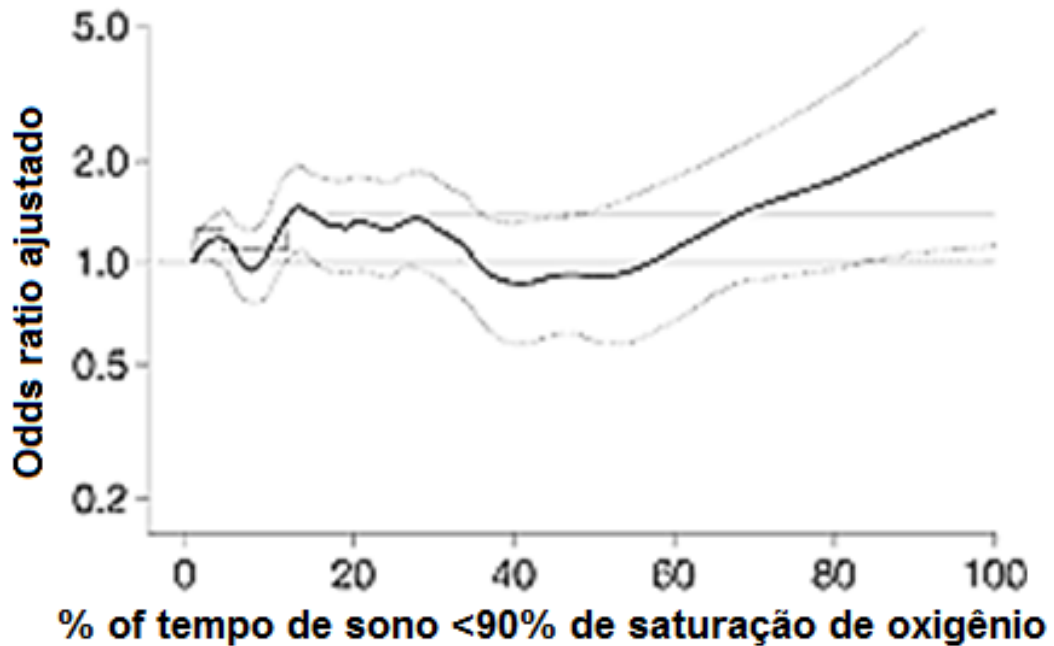
Os primeiros estudos da relação entre apneia do sono e hipertensão não conseguiram esclarecer o efeito de confundidores como sexo, idade, IMC, fumo, alcoolismo, etc. Em 2000, três estudos bem controlados foram publicados, constituindo-se em evidência de que hipertensão pode ser consequência de apneia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

Nieto e cols. a partir de dados do *Sleep Heart Health Study* coletados entre 1995 e 1998, analisaram a relação apneia-hipertensão em 6132 pessoas. Observaram relação dose-resposta entre o IAH e presença de hipertensão. Pessoas com IAH normal, entre 1,5 e 4,9, já demonstravam associação com hipertensão em relação aos com IAH de 0 a 1,5.<sup>74</sup> A **Figura 26-A** mostra que as chances ajustadas de hipertensão aumentam constantemente com o IAH de valores de cerca de 15 ou 20 por hora, atingindo ORs maiores que 2 para os valores muito elevados de IAH. Para o tempo de sono abaixo de 90% de saturação de oxigênio (**Figura 26-A**), um aumento constante na OR totalmente ajustada é observado apenas para valores maiores que 50%.



**Figura 26-A.** Razão de chance ajustada de hipertensão de acordo com o índice de apneia. Linha grossa sólida representa estimativas de regressão logística não paramétrica; linhas

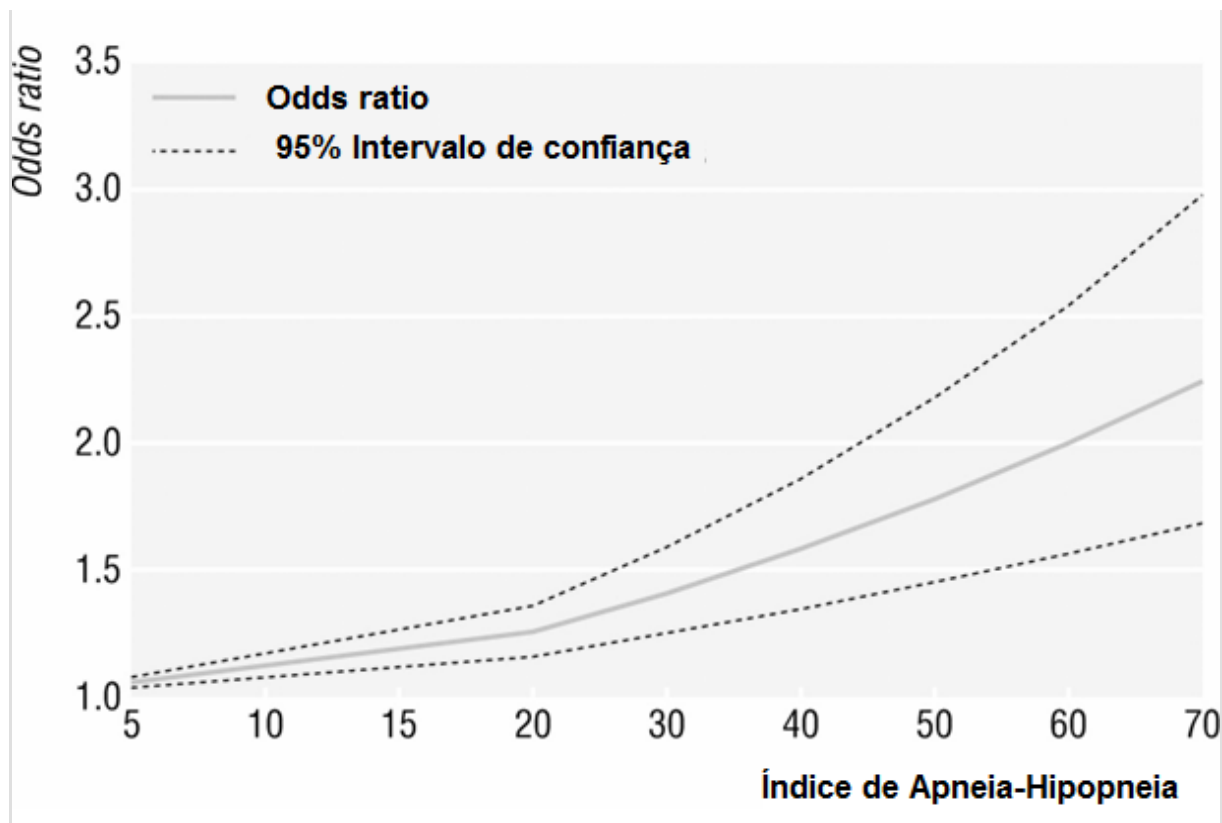
tracejadas, limites de confiança de 95% para as estimativas de regressão logística não paramétrica; linha fina sólida, razão de chances ajustada estimada a partir da regressão logística convencional. Adaptado da referência 74.



**Figura 26-B.** Razão de chance ajustada de hipertensão de acordo com tempo de sono abaixo de 90% de saturação de oxigênio. Linha grossa sólida representa estimativas de regressão logística não paramétrica; linhas tracejadas, limites de confiança de 95% para as estimativas de regressão logística não paramétrica; linha fina sólida, razão de chances ajustada estimada a partir da regressão logística convencional. Adaptado da referência 74.

Peppard e cols. a partir do *Wisconsin Sleep Cohort Study*, avaliaram os dados de 709 pessoas num seguimento mínimo de 4 anos. Demonstraram associação entre gravidade da apneia do sono e hipertensão. Mesmo com valores normais de IAH entre 0,1 e 4,9 a chance de ter hipertensão aumentou 42%.<sup>75</sup>

Lavie e cols. investigaram os dados polissonográficos de 2677 pessoas entre 20 e 85 anos (média de 10 anos de acompanhamento). A chance de ter hipertensão nessa população aumentou 12% para cada aumento de 10 eventos apneicos.<sup>76</sup>



**Figura 27.** Razões de chance e intervalos de confiança de Wald 95% para hipertensão associada ao índice de apneia-hipopneia de 5, 15, 30, 40, 50, 60 e 70 previstos pelo melhor modelo logístico múltiplo. Adaptado da referência 76.

Em 2003, após décadas de evidências sobre a associação entre apneia do sono e hipertensão, o JNC-7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) relatou: dentre as causas identificáveis de hipertensão, a primeira a se considerar é a apneia do sono.<sup>77</sup> Desde então, investigar apneia do sono passou a fazer parte das diretrizes para prevenção e manejo da hipertensão. Mais de uma década depois, a investigação de apneia do sono permanece pouco comum.

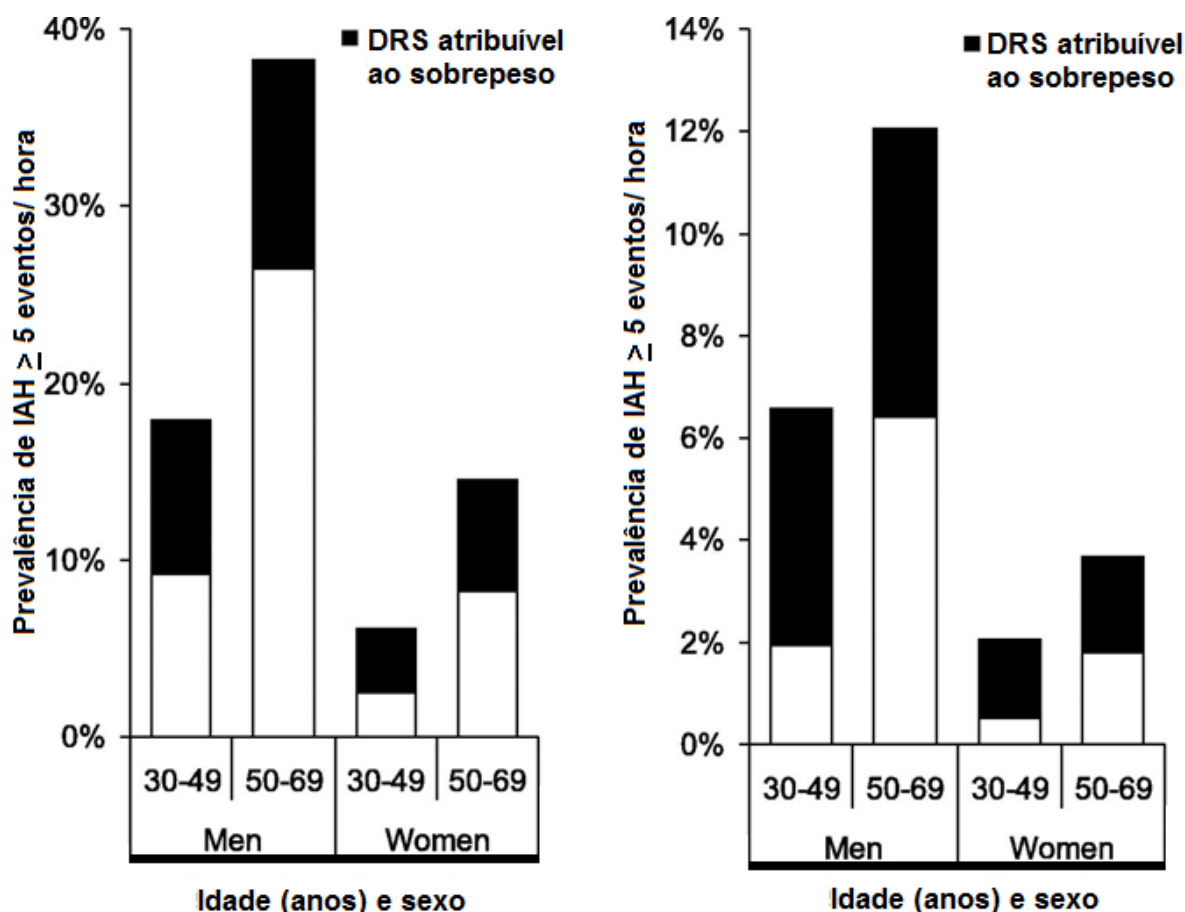
## CAUSAS IDENTIFICÁVEIS DE HIPERTENSÃO

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

**Quadro 2.** JNC-7. Causas identificáveis de hipertensão. Adaptado da referência 77.

## Obesidade e apneia do sono

A obesidade é um dos principais fatores de risco para apneia do sono. Um estudo 2005 demonstrou que uma prevalência maior de DRS é atribuível ao excesso de peso em pessoas mais jovens, mas não em pessoas idosas (**Figura 28**).<sup>78</sup> Nos indivíduos com obesidade o tamanho da via aérea está diminuída, predispondo a colapsabilidade. O aumento da circunferência cervical, por acúmulo de gordura, é melhor preditor para apneia do sono do que IMC.<sup>79, 80</sup>



**Figura 28.** Prevalência estimada de distúrbios respiratórios leves ou piores do sono [DRS; índice de apneia-hipopneia (IAH)  $\geq 5$  eventos / h] e SDB moderado ou pior (IAH  $\geq 15$  eventos / h) e prevalência de BDS atribuível ao excesso de peso (índice de massa corporal  $\geq 25$  kg / m<sup>2</sup>) por sexo e idade. Adaptado da referência 78.

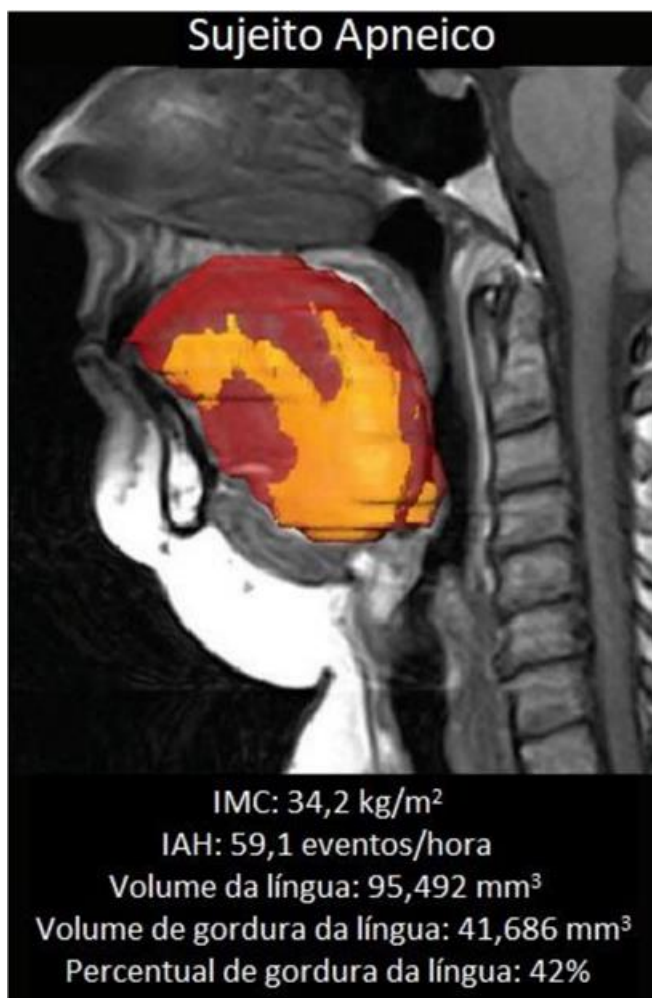
Além da obesidade, o volume e a deposição de gordura na língua, são fatores de risco mais importantes para apneia do sono. Foi demonstrado que a quantidade de gordura na língua em sujeitos obesos com apneia é maior do que em obesos sem apneia obstrutiva do sono. Além disso, tamanho e quantidade de gordura na língua correlacionaram-se significativamente com IAH (**Figuras 29 e 30**).<sup>81</sup> Uma possível explicação para estes achados é que este aumento na deposição de gordura não só aumenta o tamanho da língua, mas também diminui a força da

língua e impede que a língua funcione corretamente como músculo dilatador da via aérea superior.



**Figura 29.** Reconstruções volumétricas tridimensionais representativas da língua (em vermelho) e da gordura dentro da língua (em amarelo) de imagens de ressonância magnética em paciente do sexo feminino pós-menopausa com apneia obstrutiva do sono (esquerda) pareada por índice de massa corporal, idade e etnia com controle do sexo feminino pós-menopausa. A língua de sujeito normal sem apneia do sono. Adaptado da referência 81.

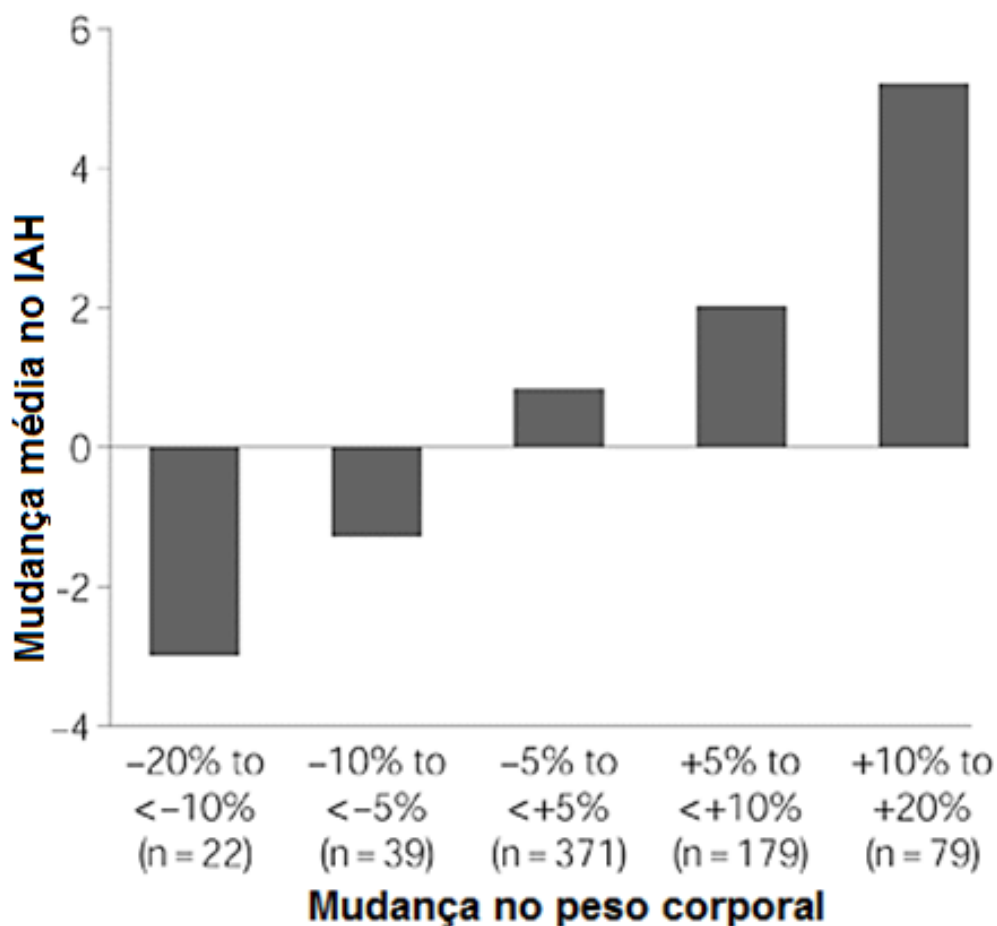




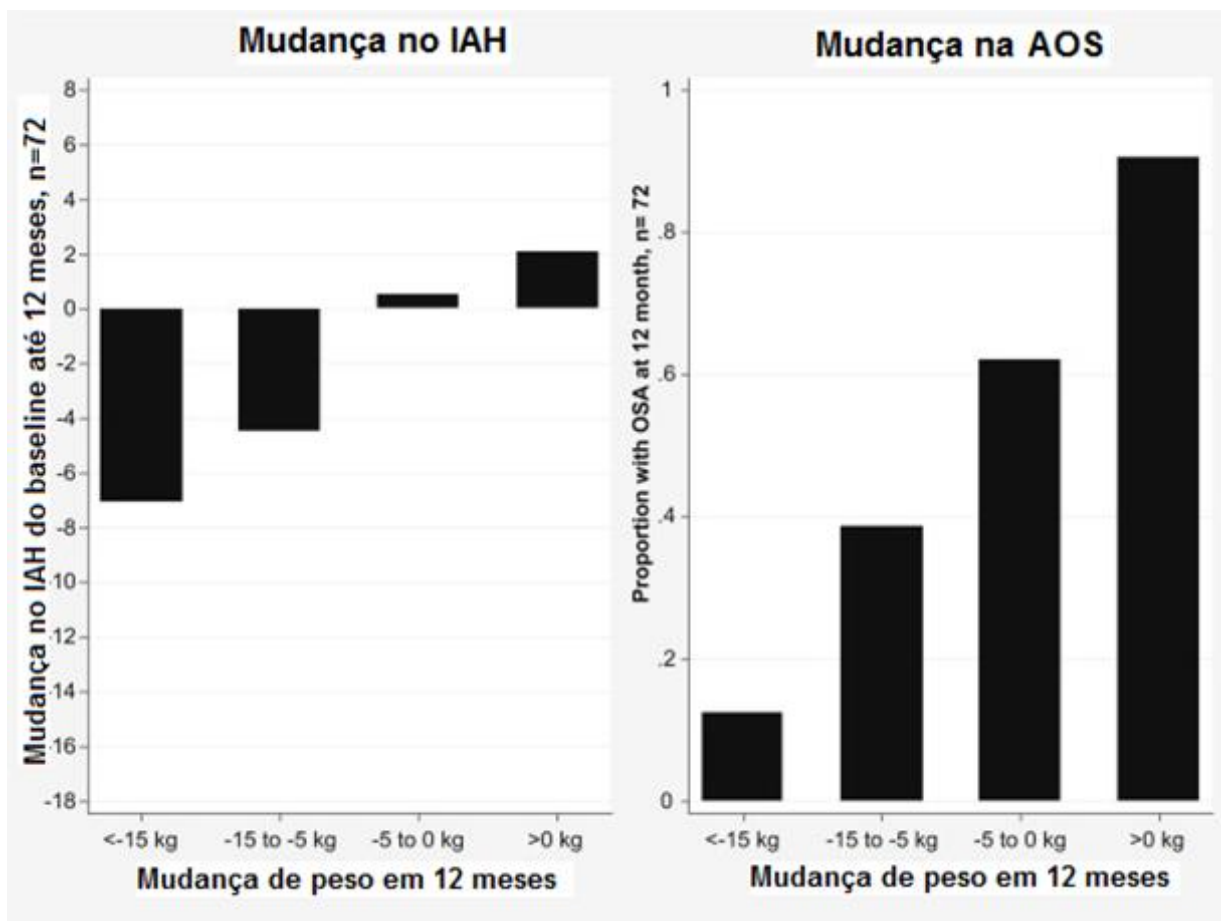
**Figura 30.** Reconstruções volumétricas tridimensionais representativas da língua (em vermelho) e da gordura dentro da língua (em amarelo) de imagens de ressonância magnética em paciente do sexo feminino pós-menopausa com apneia obstrutiva do sono (esquerda) pareada por índice de massa corporal, idade e etnia com controle do sexo feminino pós-menopausa. A língua do apneico é maior do que a língua do sujeito normal sem apneia do sono e há maior deposição de gordura. Adaptado da referência 81.

Na literatura, a redução do peso mostra-se capaz de reduzir ou até mesmo eliminar as apneias (**Figura 31 e 32**).<sup>82, 83</sup> Em estudos longitudinais, porém, a eficiência da perda de peso para o controle a longo prazo da apneia do sono é mínima.<sup>84</sup> Usualmente, os obesos já tentaram

diversas dietas, sem sucesso. Atemorizados com o diagnóstico de apneia do sono e motivados pelo início do tratamento, chegam a obter redução do peso. É comum, porém, que, em alguns meses, recuperem os quilos perdidos e até adquiram um peso maior.



**Figura 31.** Mudança Média no Índice de Apneia e Hipopneia IAH por Categoria de Alteração de Peso. Adaptado da referência 82.



**Figura 32.** Alterações no índice de apneia-hipopneia (IAH) em relação às alterações no peso corporal e na proporção de pacientes (%) com AOS (IAH > 5) em relação às categorias de mudança de peso <-15 kg, -15 a -5 kg, -5 kg a 0 kg e > 0 kg aos 12 meses de seguimento. Adaptado da referência 83.

Em meta-análise, foi demonstrada redução significativa do IAH com intervenções no estilo de vida na apneia do sono. Essa meta-análise<sup>85</sup> incluiu sete ensaios clínicos randomizados envolvendo 519 participantes e apresentou redução de -6.04 eventos/h [95% intervalo de confiança: -11.18, -0.90], associada à redução de peso através de modificação no estilo de vida.

Entre sujeitos com obesidade mórbida, apneia do sono é praticamente universal.<sup>86, 87</sup> Nestes casos, considera-se como recurso terapêutico a cirurgia bariátrica para resolver simultaneamente o excesso de peso, a diabetes, as complicações articulares e a apneia do

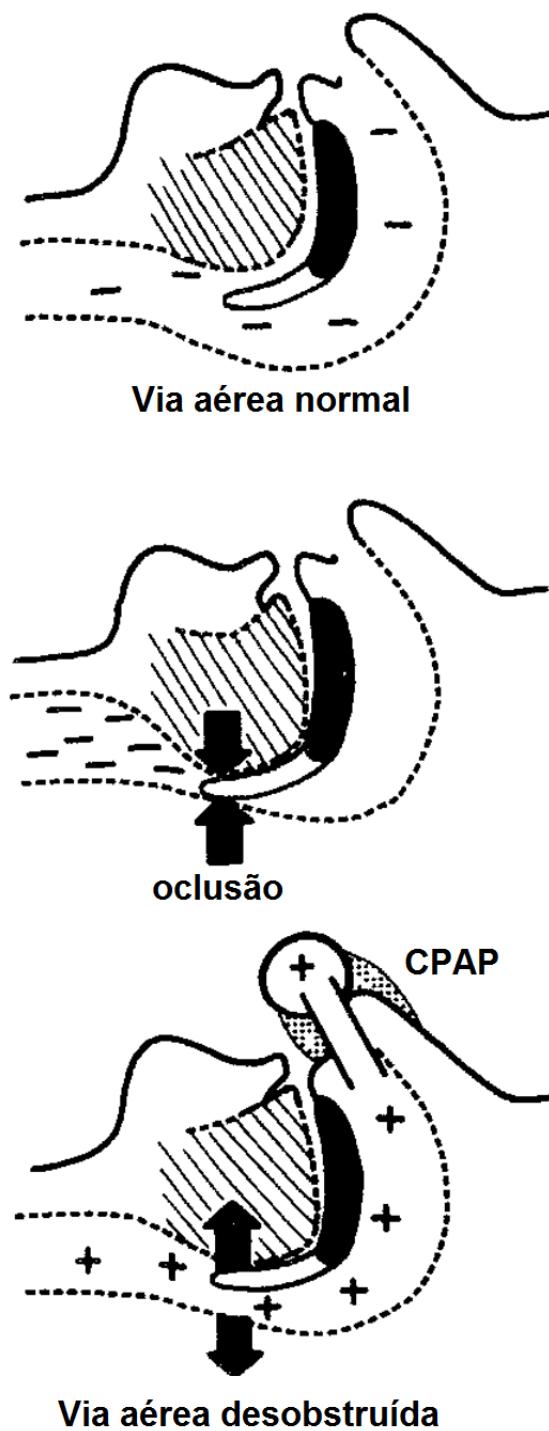
sono.<sup>88, 89</sup> Apesar dos claros benefícios à saúde da cirurgia bariátrica, em um estudo longitudinal que analisou dados de 29.820 divididos em 2 grupos (que realizaram cirurgia bariátrica e os que não realizaram), pareados por diagnósticos clínicos, foi demonstrado que a cirurgia bariátrica não reduz os custos com cuidados de saúde em geral a longo prazo.<sup>90</sup> Quando comparados, os grupos no seguimento de até seis anos, os custos totais foram maiores no grupo de cirurgia bariátrica durante o segundo e terceiro anos após a cirurgia, mas foram semelhantes nos últimos anos. Isso se deu por diluição do custo da cirurgia no grupo bariátrico pela redução de número de consultas e internações. Considerando-se as cirurgias de maior custo, pode levar 20 anos para recuperar o investimento. Como a maioria dos pacientes são mulheres jovens, serão necessários estudos de mais longo prazo para se conhecer os efeitos da cirurgia bariátrica em idosos.

## Tratamento para apneia do sono

Redução do peso corporal através de dietas é a maneira mais efetiva de reduzir a gravidade da apneia do sono,<sup>91</sup> diminuindo o ronco e melhorando a qualidade do sono. Mudanças no estilo de vida, hábitos alimentares saudáveis e atividades físicas beneficiam pacientes com apneia do sono.<sup>92, 93</sup>

Abordagens cirúrgicas para tratamento da apneia do sono também trazem benefícios aos pacientes, como distração osteogênica para avanço mandibular<sup>94, 95, 96</sup> e tonsilectomia em casos das apneias serem geradas por hipertrofia tonsilar.<sup>97, 98</sup> Traqueostomia também pode ser realizada em alguns casos.<sup>99</sup>

O uso de aparelhos de pressão positiva contínua na via aérea (*continuous positive airway pressure* – CPAP) foi introduzido em 1981<sup>100</sup> para o tratamento de pacientes com apneia do sono e atualmente é o tratamento mais eficaz e de menor risco para a apneia do sono.<sup>101</sup>



**Figura 34.** Mecanismos de oclusão da via aérea superior e sua prevenção pelo CPAP.

Adaptado da referência 100.

O aparelho consiste num rotor de pequenas dimensões que gera pressão aérea contínua. Uma máscara aplicada sobre o nariz garante que a pressão do ar inspirado mantenha aberta a faringe. A pressão é ajustada individualmente para manter a faringe permeável e eliminar eventos respiratórios como apneias e hipopneias, ronco e dessaturação da hemoglobina, durante todas as fases do sono e em qualquer posição corporal.<sup>76, 102, 103</sup>

A eficácia do CPAP foi testada em diversos estudos. Este tratamento só é eficaz se o doente aderir, mas a falta de adesão varia entre 10 e 50% dos casos. As causas de abandono do tratamento com CPAP estão ligadas a dificuldades de adaptação, alto custo do aparelho, intolerância a pressões elevadas e efeitos secundários como boca seca, rinite e dor mandibular.<sup>104, 105</sup>

O equipamento deve ser usado todas as noites. Mesmo com adesão parcial o CPAP reduz a sonolência, melhora qualidade de vida, sintomas neurocognitivos,<sup>106</sup> e pressão arterial<sup>107, 108,</sup><sup>109</sup> A terapia com CPAP também melhora a vitalidade, aspectos sociais e saúde mental.<sup>110</sup> Após o tratamento com CPAP, pacientes com AOS tiveram aumento nos estágios N3, N4 e no REM do sono.<sup>111, 112</sup> CPAP também pode ser associado com significativos benefícios económicos reduzindo os gastos com cuidados de saúde.<sup>113</sup>

Alternativa para tratamento de pacientes com apneia do sono é o uso de aparelho removível oral para o avanço da mandíbula.<sup>114, 115</sup> Autores como Ryan<sup>116</sup>, Gale et al.<sup>117</sup> e Kyung<sup>118</sup> comprovaram, por meio de tomografia computadorizada na posição supina, em vigília, que o avanço mandibular, proporcionado pelo aparelho intraoral é capaz de ampliar tridimensionalmente o conduto faríngeo, mormente no plano lateral da região retropalatal e retroglossal, podendo este mecanismo ser o responsável pela redução significativa da gravidade da apneia do sono.<sup>119</sup>

Em estudo de Anandam e cols.<sup>120</sup> foram acompanhados pacientes com apneia do sono grave por aproximadamente 6 anos. Para os pacientes sem adesão ao tratamento com CPAP foi

indicado o aparelho de avanço mandibular. Após o seguimento do estudo os autores descreveram que o aparelho intraoral foi efetivo na redução do risco de eventos cardiovasculares fatais nesses pacientes com apneia do sono grave.

## **Fisiopatologia da apneia do sono e o impacto do envelhecimento**

Mecanismos propostos para elevada prevalência da apneia do sono relacionada ao avanço da idade incluem o aumento da deposição de gordura na área parafaríngea, alongamento do palato mole, mudanças nas estruturas do corpo em torno da faringe e instabilidade do controle ventilatório.<sup>121, 122,123</sup> Com o avanço da idade aumentam o peso e o tamanho da circunferência do pescoço, sendo estes fatores de risco para a apneia do sono.<sup>124</sup> No entanto, os dados são controversos em relação à atividade muscular dilatadora da faringe em idosos. Alguns estudos mostram semelhanças entre jovens e idosos, enquanto outros demonstram que a ação da musculatura fica diminuída nos idosos.<sup>125</sup>

A resposta de quimiorreceptores periféricos a uma inspiração de CO<sub>2</sub> foi usada para avaliar diferenças no controle da ventilação entre jovens e idosos. Nos idosos, a resposta está reduzida apenas na vigília. No sono, os níveis do quimiorreflexo em jovens e idosos são similares. A importância deste achado para explicar a evidência epidemiológica de prevalência de apneia do sono no idoso ainda não está estabelecida.

Alguns autores demonstraram que o calibre da via aérea superior diminui com o avanço da idade tanto em homens quanto em mulheres.<sup>99</sup> Nas mulheres idosas, a menopausa é outro fator de risco, pois com a queda de hormônios femininos aumentam as chances de apresentarem doenças cardiovasculares. Mulheres em menopausa também tem alta prevalência

de apneia do sono comparado a mulheres em menopausa que se submetem a terapia de reposição hormonal.<sup>126</sup>

Ainda não está clara a relação da apneia do sono com mortalidade em idosos. Alguns estudos demonstram aumento de mortalidade por qualquer causa em pacientes jovens com apneia do sono grave não tratada,<sup>127,128</sup> mas não em idosos como o esperado.<sup>129,130,131</sup> Muitos autores teorizam que esses idosos com apneia do sono são sobreviventes e podem apresentar algum mecanismo de compensação que lhes permita compensar a ação da hipóxia intermitente, não aumentando o risco de morte.<sup>132,133,134</sup>

Assim, maior prevalência da apneia do sono em idosos pode decorrer tanto de fatores anatômicos como a obesidade, que predispõem ao estreitamento das vias aéreas superiores, do envelhecimento e flacidez dos tecidos perifaríngeos, ou de fatores funcionais como a diminuição do tônus muscular, que aumenta a colapsibilidade da via aérea superior.<sup>135</sup>

## Mortalidade e apneia do sono

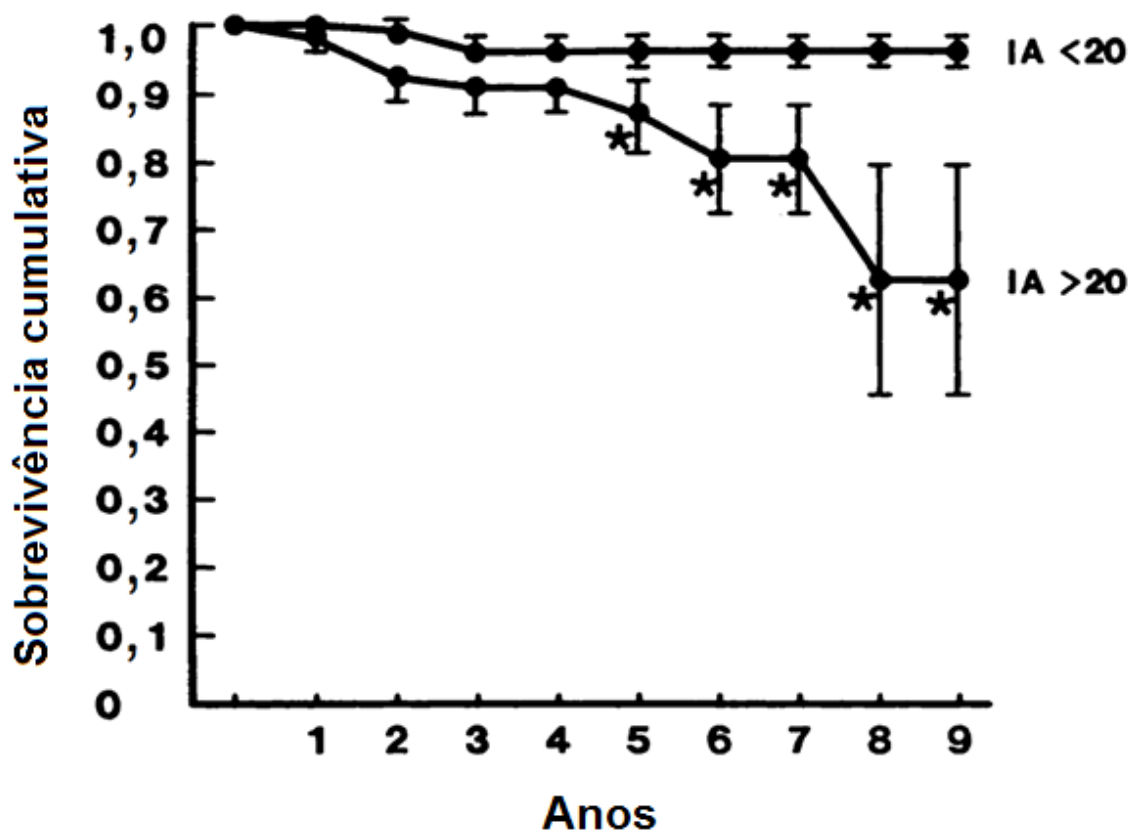
Pouco mais de uma década após sua descrição, já se percebiam desfechos potencialmente fatais em indivíduos com apneia do sono. As primeiras coortes geraram relatórios ainda na década de 80 e continuam ampliando a compressão da letalidade da apneia do sono. A dúvida sobre o risco de morte durante o sono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

No primeiro relato existente sobre mortalidade da apneia do sono, Bliwise e cols.<sup>136</sup>, em 1988, acompanharam por doze anos 198 idosos com média de idade de 67 anos, 69 homens e 129 mulheres. Do total, faleceram 20 idosos. Destes, oito, por doenças cardiovasculares. Os resultados do estudo demonstraram relação pouco consistente entre apneia do sono e mortalidade.



Ainda em 1988, três outros estudos foram publicados. Destes, dois<sup>110, 111</sup> foram retrospectivos, com amostras pequenas, apenas com pacientes do sexo masculino. As análises não eram controladas para IMC.

No segundo estudo de 1988, He e cols.<sup>137</sup> analisaram retrospectivamente os dados de 385 homens diagnosticados entre 1978 e 1986. Nenhum homem tratado com CPAP ou traqueostomia faleceu. Os casos tratados cirurgicamente com uvulopalatofaringoplastia tiveram sobrevida similar à daqueles não tratados para apneia. Maior mortalidade foi associada a homens com mais de 20 apneias por hora (**Figura 30**).



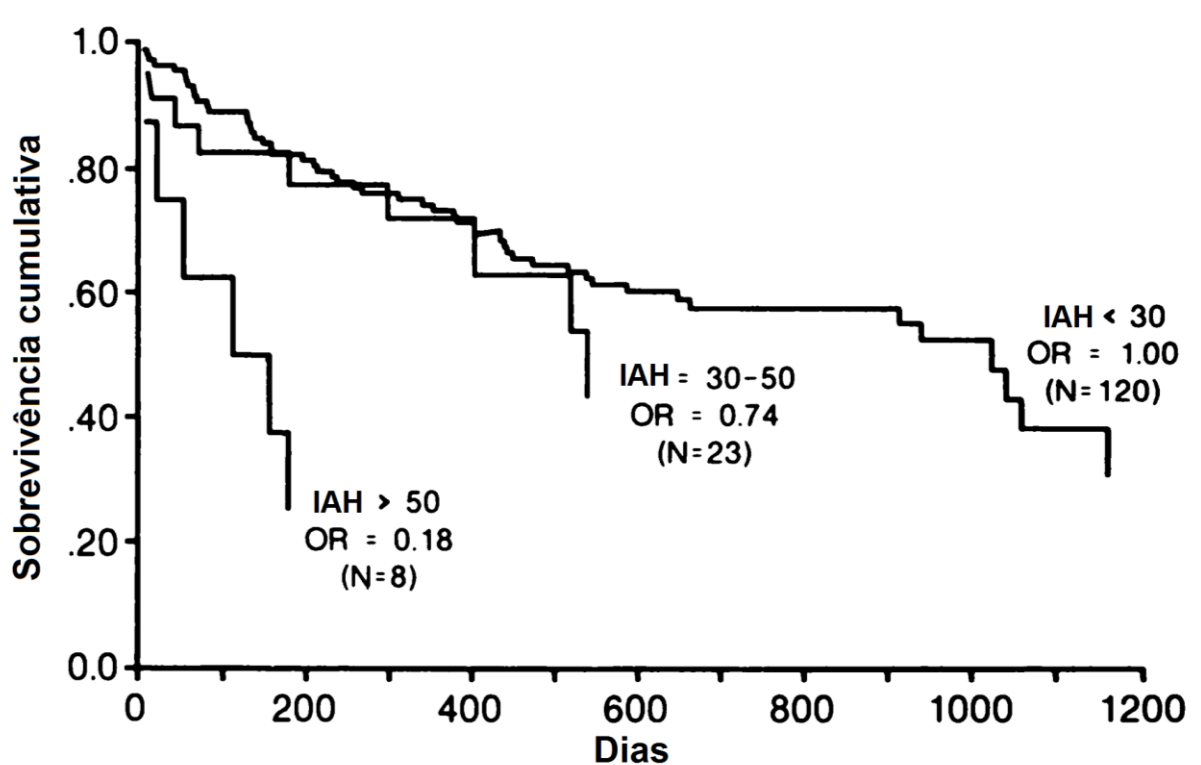
**Figura 30.** Taxa de sobrevivência cumulativa em pacientes não tratados com índice de apneia < 20 e > 20. IA = Índice de Apneia. Adaptado da referência 151.

No terceiro estudo, Gonzalez-Rothi e cols.<sup>138</sup> avaliaram apenas 91 pacientes com apneia do sono documentada polissonograficamente entre 1978 e 1986. Nesta coorte de baixo poder estatístico, não se observou diferença de mortalidade. Quatro pacientes faleceram no grupo sem apneia (11%), sete no grupo com apneia tratada (10%) e dois no grupo com apneia não tratada (9%).

O quarto estudo de 1988 foi conduzido por Partinen e cols. Os autores prospectivamente analisaram os dados de 198 pacientes acompanhados entre 1972 e 1980. Um grupo foi tratado com traqueostomia e outro com indicação para perda de peso. Do total, faleceram 14, todos homens e do grupo perda de peso. Pacientes com apneia do sono, submetidos a tratamento para perda de peso tiveram um risco de morte cinco vezes maior do que tratados com traqueostomia.<sup>139</sup>

Em 1989, Ancoli-Israel e cols.<sup>140</sup> publicaram o último estudo da década de 80 sobre mortalidade e apneia do sono. Os autores avaliaram os dados de 233 idosos acompanhados entre 1984 e 1988, 82 homens e 151 mulheres. Da amostra, 43% tinham índice de apneia  $\geq 5$  eventos por hora e 70% tinham índice de apneia-hipopneia  $\geq 5$ .

O total de óbitos foi 49 homens e 67 mulheres. Mulheres tiveram taxa de óbito de 44%, menor do que a dos homens, de 60%, com  $P < 0.001$  na análise de Cox, controlando para sexo, idade, IMC e índice de apneia-hipopneia. Mulheres com IAH  $> 50$  tiveram altas taxas de mortalidade (**Figura 31**).



**Figura 31.** Sobrevivência estimada por IAHL para mulheres em três grupos (IAHL <30; IAHL 30 a 50 e IAHL > 50) (Mantel-Cox  $p < 0,001$ ).

No início da década de 90, Seppälä e cols.<sup>141</sup> avaliaram os dados de 460 homens com idade entre 35 e 76 anos que sofreram morte súbita. Este estudo foi baseado em questionários aplicados em familiares dos falecidos e relatórios de autópsia. Os autores observaram morte por causa cardiovascular em 40% dos indivíduos. Ronco relatado pelos familiares foi significativamente mais comum nos indivíduos com morte cardiovascular. Esses roncadores habituais faleceram mais frequentemente enquanto dormiam ( $P < 0,05$ ). Além disso, o ronco habitual demonstrou ser fator de risco para morte no horário da manhã ( $P < 0,01$ ). Critério para apneia do sono foi encontrado em 60% dos obesos roncadores. Apneia do sono deve ser considerada como causa de morte súbita, segundo os autores, quando o indivíduo possuir histórico de ronco habitual.

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

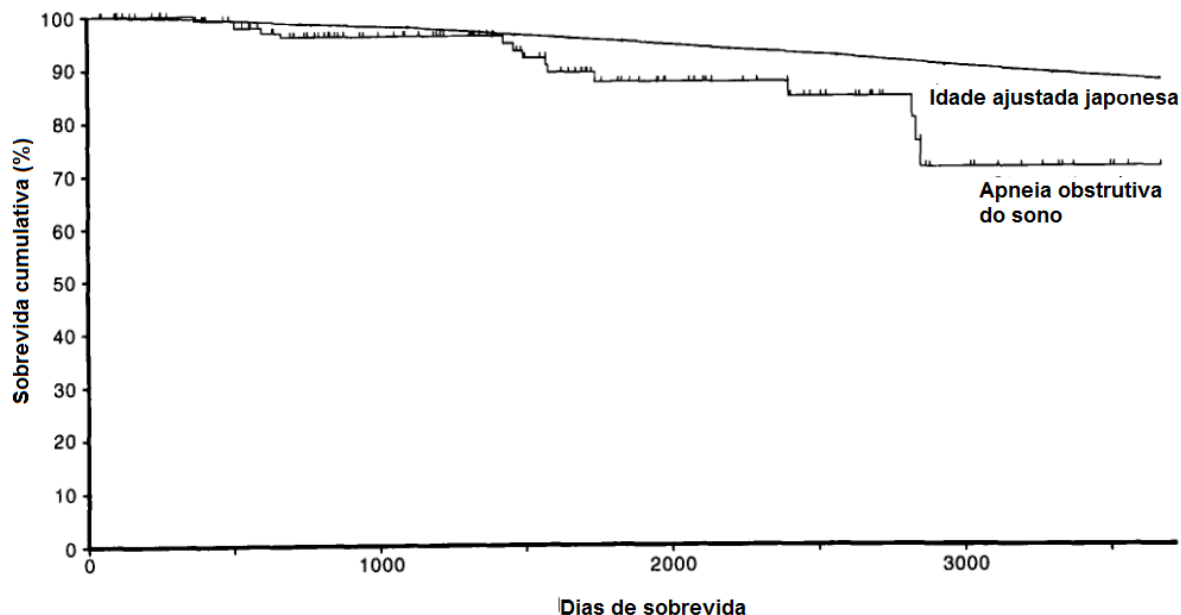
Em 1995, Mant e cols. recrutaram 163 idosos acima de 75 anos sem demência de um complexo de residentes aposentados em Sydney, Austrália, para realizar polissonografia. Essa coorte prospectiva teve seguimento de 4 anos. Preditores significativos de mortalidade foram história de hipertensão, mal de Parkinson e outras doenças graves. O índice de apneia-hipopneia não foi um preditor de mortalidade nesta população de idosos sem demência.<sup>142</sup>

Em 1996, Ancoli-Israel e cols.<sup>143</sup> utilizaram dados de 426 indivíduos com idade entre 65 e 95 anos de San Diego, Estados Unidos. Nessa coorte de 9,5 anos, 121 faleceram, 99 homens e 92 mulheres. Idosos com índice de apneia-hipopneia >30 eventos por hora tiveram taxa de mortalidade significativamente maior que os demais.

No estudo de Lavie e cols.<sup>144</sup> publicado em 1995, os autores analisam amostra populacional de 1620 adultos de Israel. Após 13 anos, 57 pessoas faleceram, 53 homens e 4 mulheres. A causa mais comum de morte foi infarto do miocárdio em 12 adultos. O índice de apneia foi preditor significativo para mortalidade geral, mas não para mortes por infarto e cardiopulmonar. Idade, IMC, hipertensão e índice de apneia foram preditores de morte por infarto. Os autores sugerem que apneia do sono afeta indiretamente a mortalidade desses pacientes por ser um fator de risco para hipertensão. Interessante notar que nesse estudo a taxa de mortalidade em indivíduos acima de 70 anos foi relatada como sendo mais baixa que a taxa na população em geral. No entanto, este achado foi contraditado em carta publicada por Baltzan e Suissa.<sup>145</sup> Os autores da carta reanalisaram os dados de Lavie e cols. demonstrando serem similares aos da população em geral.

Noda e cols.<sup>146</sup> estudaram 148 pessoas, 136 homens e 12 mulheres, entre 17 e 78 anos. O período de seguimento foi aproximadamente 10 anos. Do total, faleceram 15 indivíduos. Índice de apneia-hipopneia não foi preditor de mortalidade nessa coorte. Eles relataram hipertensão

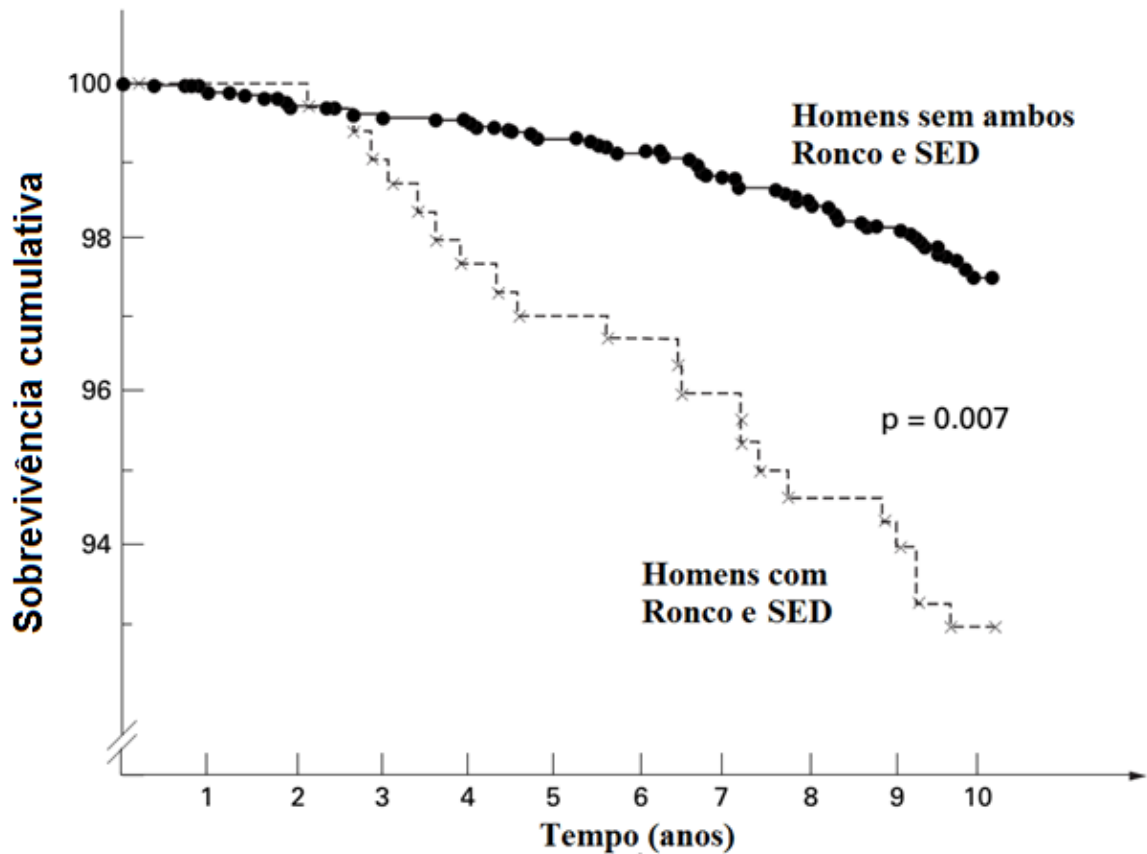
como única variável significativamente associada com menor sobrevida em pacientes de meia idade, mas não em indivíduos acima de 65 anos. Possível explicação para maior sobrevida em idosos pode ser devida à pequena amostra de indivíduos dessa faixa etária com apneia do sono.



**Figura 32.** Curvas de sobrevivência de pacientes com apneia obstrutiva do sono e a população controle ajustada por idade e sexo no Japão. Adaptado da referência 160.

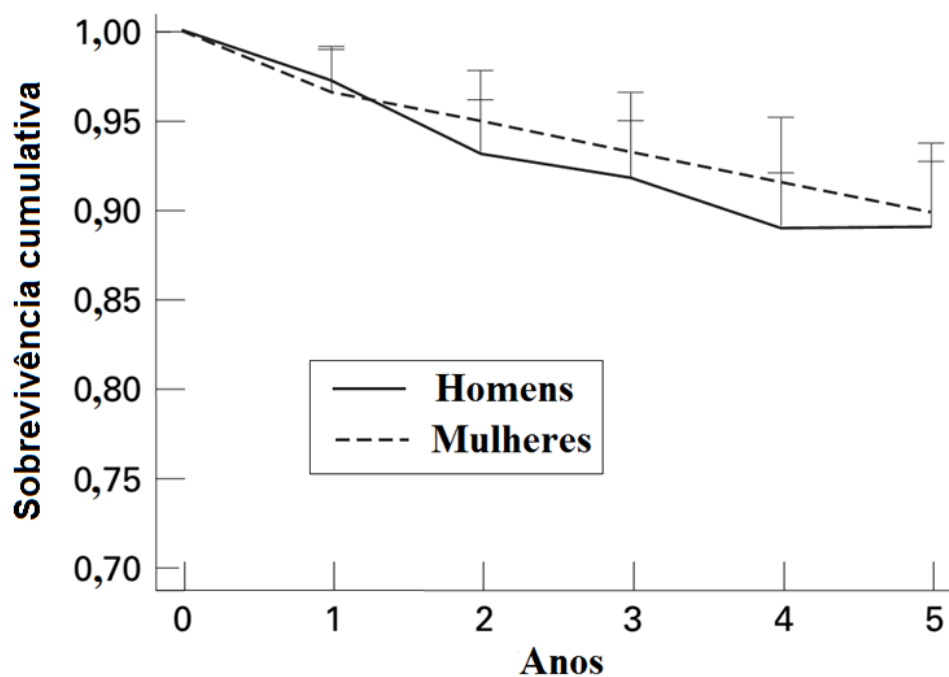
Em 1996, Good e cols. acompanharam por um ano 47 pacientes com acidente vascular cerebral recente, 26 homens e 21 mulheres. Apneia do sono associada à dessaturação da oxihemoglobina arterial foi comum nesses pacientes em fase de reabilitação após o acidente vascular cerebral. Esta associação teve maior impacto sobre a mortalidade em um ano.<sup>147</sup>

Lindberg e cols. em 1998 utilizaram questionários para avaliar ronco e sonolência excessiva diurna em 3100 homens com idades entre 30 e 69 anos. Após 10 anos, 213 homens haviam falecido. Dos óbitos, 88 foram por doenças cardiovasculares. Ronco sem sonolência não foi associado ao aumento da mortalidade. No entanto, a combinação entre as duas queixas agregava alta taxa de mortalidade, sendo dependente da idade (**Figura 32**).<sup>148</sup>



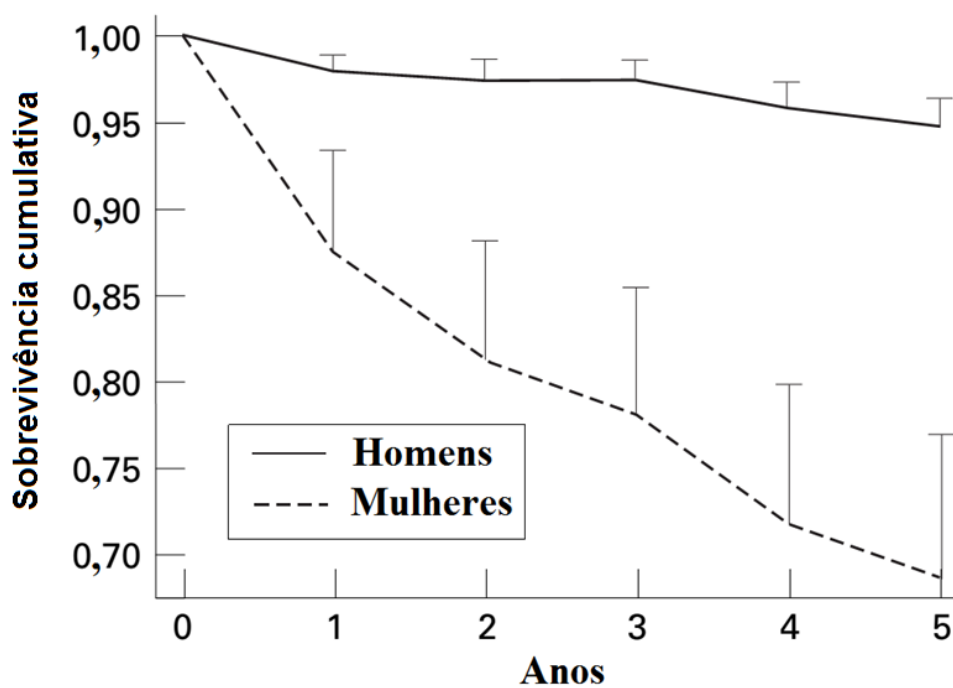
**Figura 32.** Análise de homens com relato de ronco de sonolência excessiva diurna (SED) e homens sem relato de ambos. Adaptado da referência 162.

Em 1998, Young e cols. analisaram os dados de 354 pacientes da clínica de distúrbios do sono da Universidade de Wisconsin. Foram analisados os dados entre os anos de 1986 e 1989. Após cinco anos de seguimento, proporção de mortes foi similar entre homens e mulheres com índice de apneia-hipopneia  $< 5$  eventos por hora (**Figura 33**). Surpreendentemente, mulheres apresentaram mais mortes do que homens, ambos com índice de apneia-hipopneia  $\geq 5$ . Além disso, apenas mulheres com apneia do sono mostraram significativamente maior mortalidade do que a população em geral de Wisconsin (**Figura 34**). Estes dados suportam a ideia de pior prognóstico para mulheres com apneia do sono não tratado do que para homens.<sup>149</sup>



**Figura 33** – Média cumulativa de sobrevivência de pacientes de clínica do sono com IAHI < 5.

Adaptado da referência 163.



**Figura 34** – Média cumulativa de sobrevivência de pacientes de clínica do sono com IAHI ≥ 5.

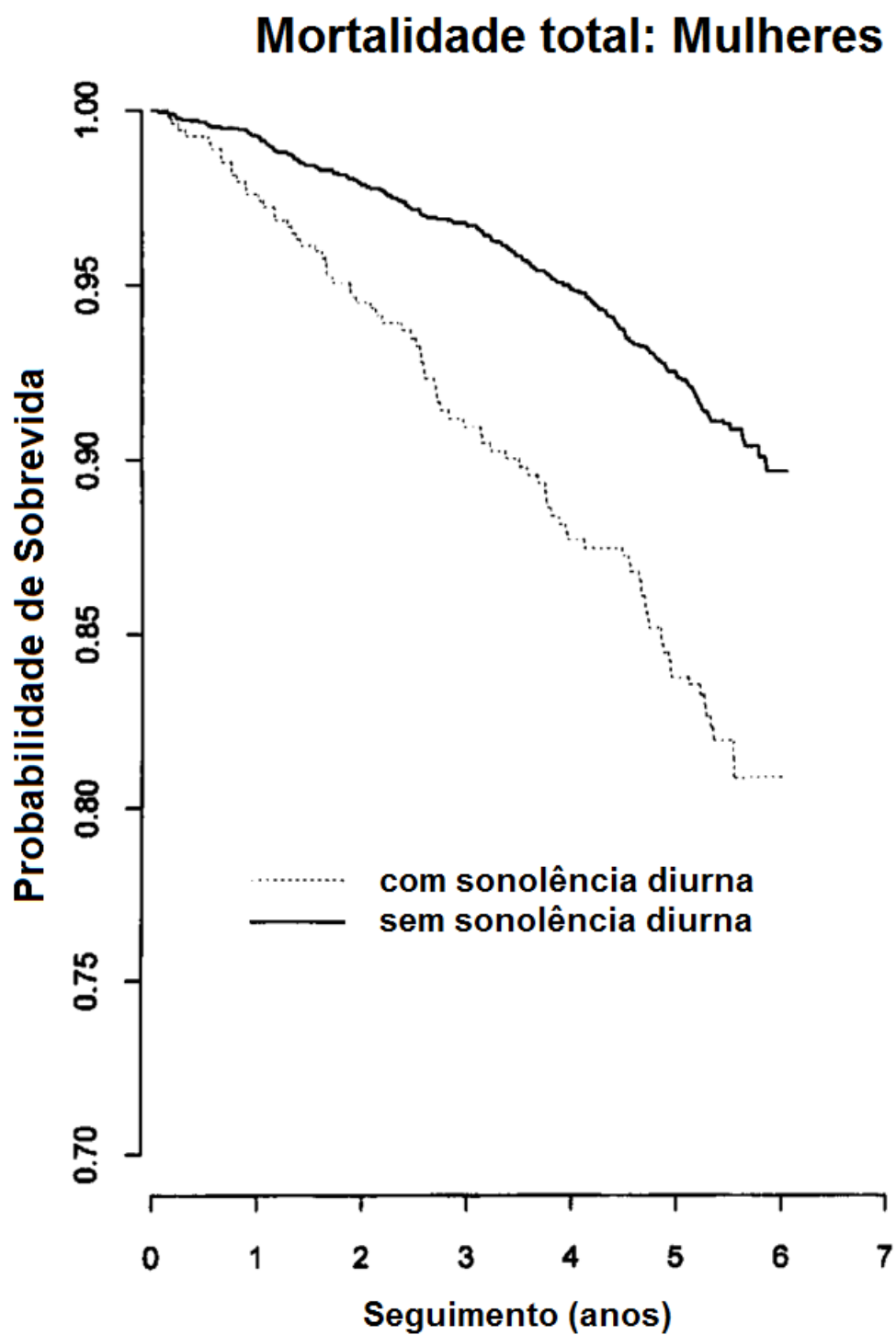
Adaptado da referência 163.

Poceta e cols., em 1999, descreveram os dados de 142 pacientes com apneia do sono. Após três anos, 22 faleceram. Os autores encontraram associação entre comprometimento do estado de vigília e mortalidade em longo prazo nesses pacientes com apneia do sono.<sup>150</sup>

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

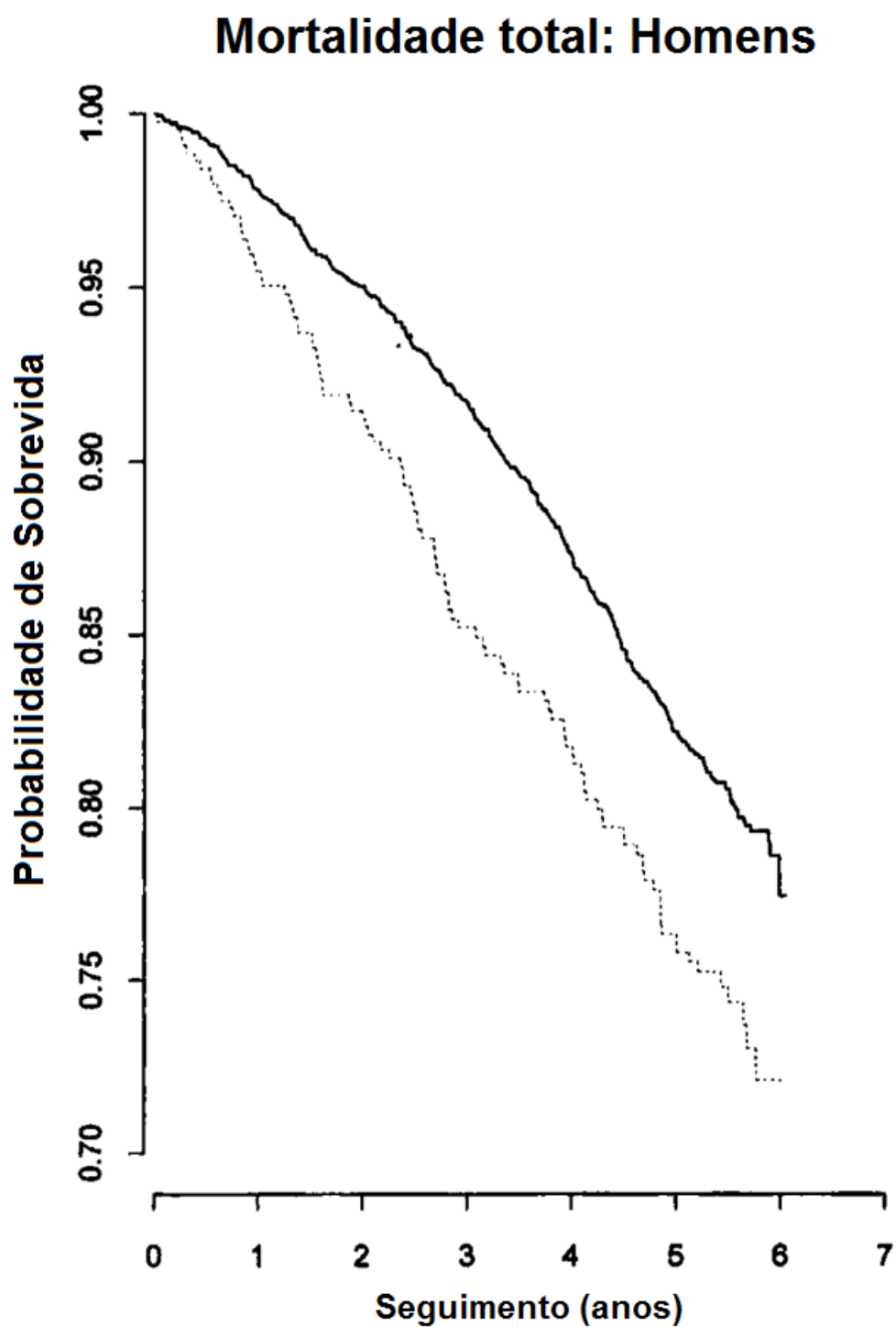
Em 2000, Newman e cols.<sup>151</sup> avaliaram dados obtidos de questionários de 5.888 indivíduos entre 65 e 100 anos do *Cardiovascular Health Study Research Group*. A sonolência diurna foi o único sintoma de distúrbio do sono associado com a mortalidade por todas as causas, morbimortalidade por doença cardiovascular, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca. Essa associação foi mais forte em mulheres (**Figura 35**) [Razão de risco =1,66 (95% IC = 1,28-2,16)] do que em homens (**Figura 36**) [Razão de risco=1,35 (95% IC = 1,03-1,76)].





**Figura 35.** Taxas de mortalidade em mulheres ( $n = 3393$ ) com e sem sonolência diurna.

Adaptado da referência 151.

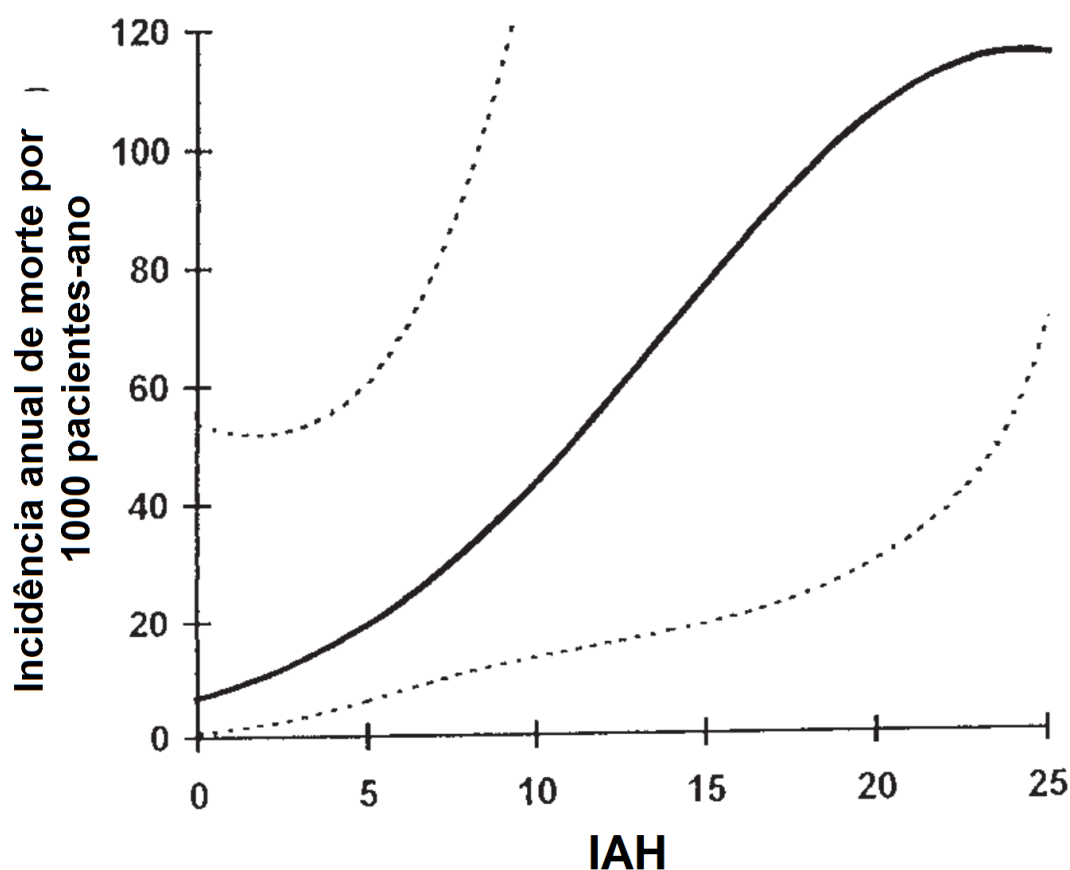


**Figura 36.** Taxas de mortalidade em homens ( $n = 2495$ ) com e sem sonolência diurna.

Adaptado da referência 151.

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

No primeiro, Peker e cols.<sup>152</sup> seguiram 59 pacientes com idade entre 44 e 86 anos. Dos pacientes com apneia do sono 38% faleceram por causas cardiovasculares contra 9% dos sem apneia do sono ( $P=0,018$ ). O índice de apneia-hipopneia >10 eventos por hora foi o único fator significativo em análise multivariada como preditor independente de mortalidade cardiovascular (**Figura 37**).

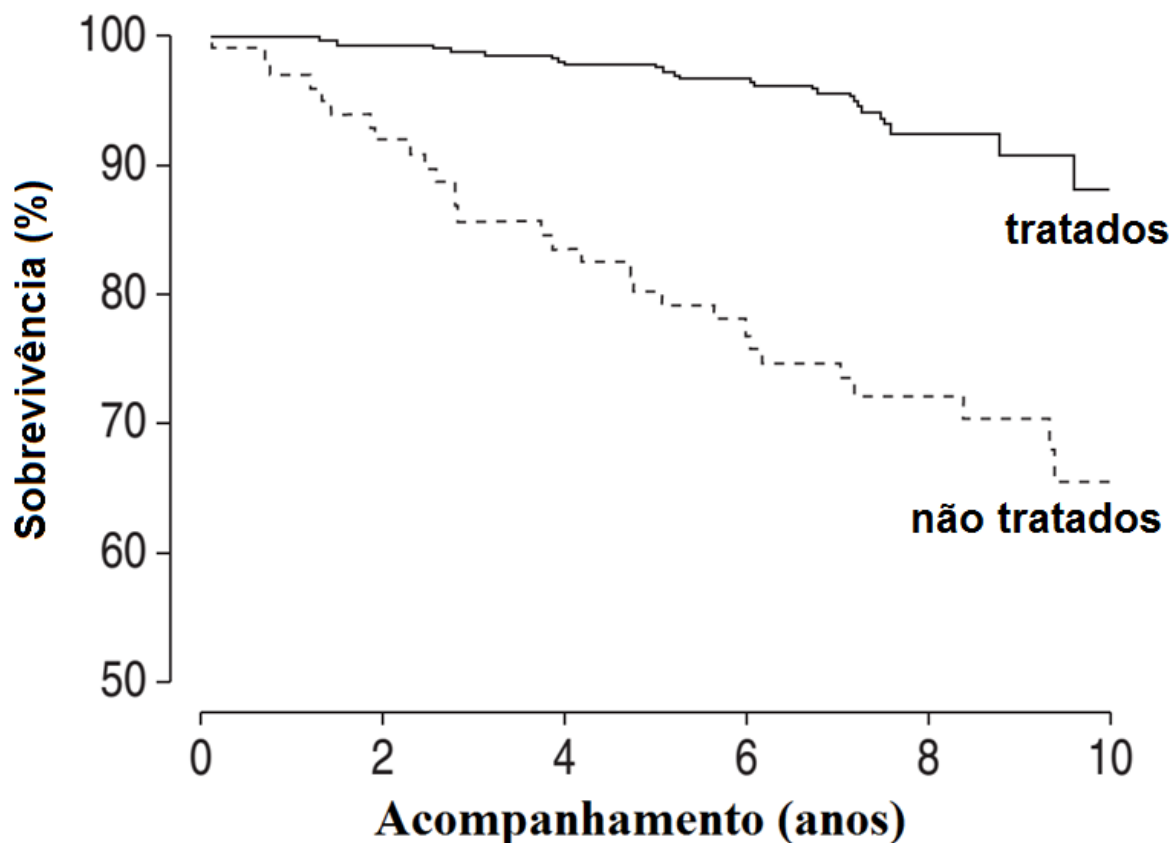


**Figura 37.** Por meio do modelo de Poisson, o risco de morte foi calculado em função do IDR, da idade atual e do tempo decorrido após o episódio de terapia intensiva para doença arterial

coronariana. A curva em negrito dá a função na idade atual de 70 anos e 3 anos após os cuidados intensivos. As curvas pontilhadas representam 95% CI. Adaptado da referência 152.

No segundo estudo, Moee e cols.<sup>153</sup> 408 pacientes com idade até 70 anos e índice de apneia-hipopneia  $\geq 10$  demonstraram pior prognóstico nesses cinco anos. A associação do índice de apneia-hipopneia com eventos cerebrovasculares e infarto do miocárdio era independente de fatores de confusão.

Marti e cols.,<sup>154</sup> em 2002, relataram os dados de sobrevivência de uma coorte histórica de 444 pacientes com apneia do sono entre 1982 e 1992. Os autores compararam a relação com mortalidade por todas as causas relacionada à apneia do sono. O tratamento com cirurgia, perda de peso ou CPAP reduziu a mortalidade por todas as causas. Em comparação com dados da população geral, mortalidade foi significativamente maior em pacientes não tratados (**Figura 38**). Ao contrário do achado acima referido de He e cols., em pacientes com menos de 50 anos, apneia não tratada teve risco maior do que nos mais idosos.

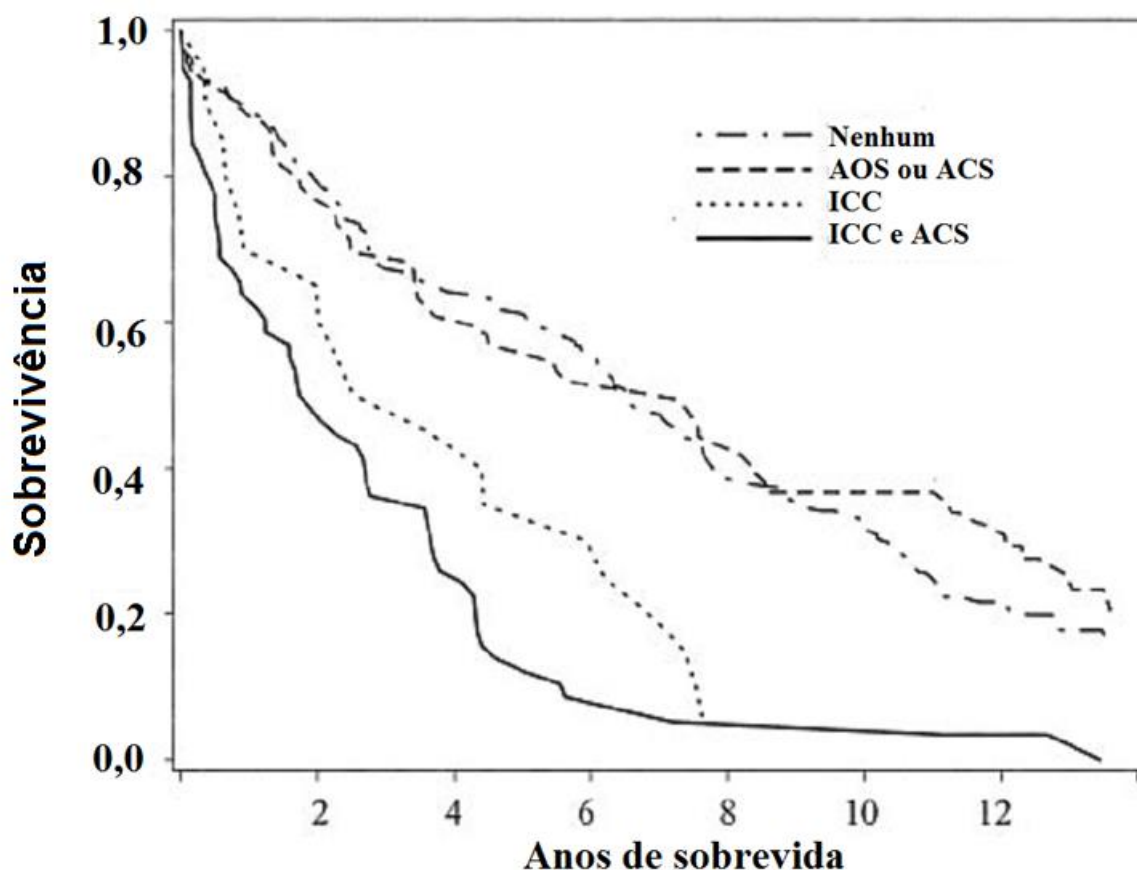


**Figura 38** – Curva de sobrevivência de paciente com apneia do sono de tratados e não tratados.

Adaptado da referência 154.

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

No primeiro, Ancoli-Israel e cols.,<sup>155</sup> coletaram dados entre 1985 e 1989 de 353 idosos, dos quais 32% tinham insuficiência cardíaca. Após 17,5 anos, os autores observaram 86% de óbitos. Na análise de sobrevivência, pacientes com insuficiência cardíaca associada à apneia do sono central tinham menor taxa de sobrevivência do que pacientes apenas com insuficiência cardíaca ou apneia central (**Figura 39**).



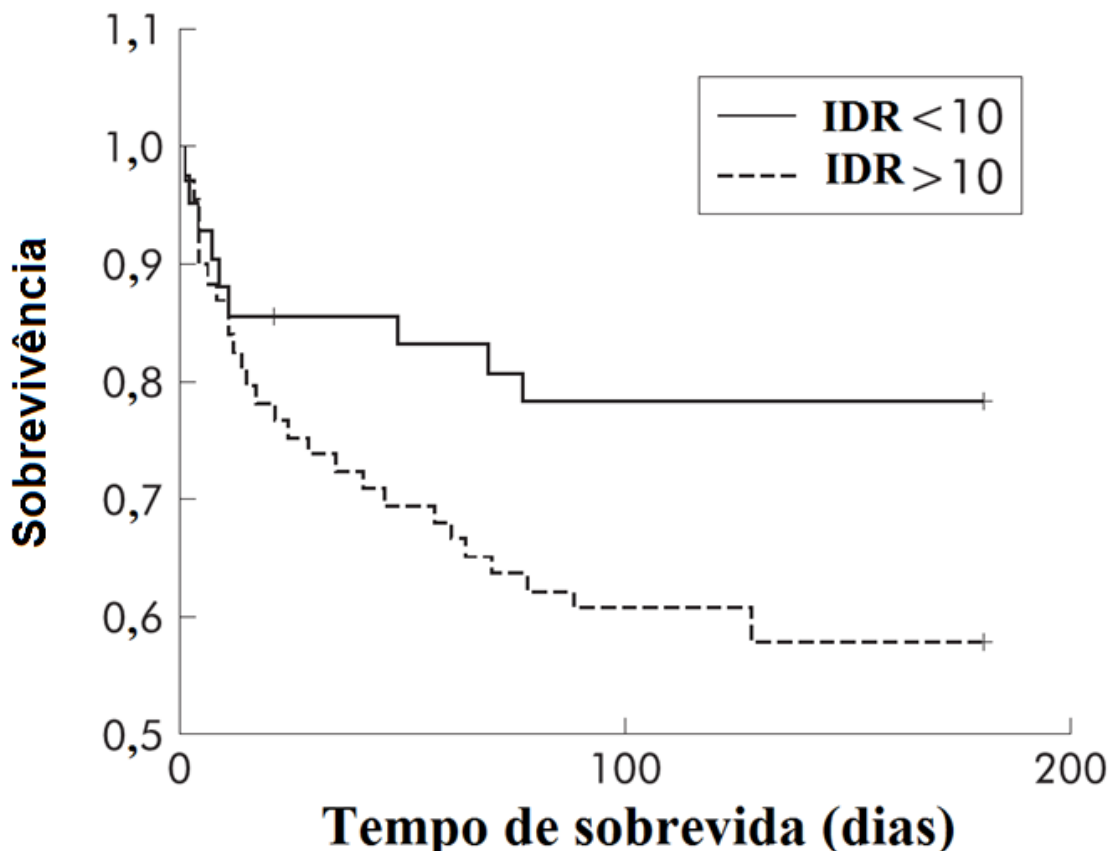
**Figura 39** – Curva de sobrevivência de pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) ou apneia central do sono (ACS), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), e ICC e ACS. Adaptado da referência 155.

No segundo, Roebuck e cols.,<sup>156</sup> investigaram os dados de 78 pacientes candidatos a transplante por insuficiência cardíaca, os quais foram acompanhados por três anos. Os pacientes foram divididos em grupos de apneia central, obstrutiva ou sem transtornos respiratórios do sono. Ocorreu maior mortalidade no grupo com apneia central nos primeiros 500 dias, mas não em 52 meses. Dos 40% de óbitos, nenhuma significância estatística com relação a qualquer das variáveis de apneia do sono foi observada.

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

No primeiro, Parra e cols.,<sup>157</sup> avaliaram os dados de 161 pacientes que tiveram o primeiro acidente vascular cerebral. Após 2 anos, 22 pacientes faleceram, a maioria por causas cardiovasculares. Apneia do sono foi fator prognóstico de mortalidade após o primeiro episódio de acidente vascular cerebral, independente de confundidores. Embora a razão de risco de 1,05 pareça baixa, ela indica aumento de 5% no risco de mortalidade para cada unidade de aumento do índice de apneia-hipopneia. Os pacientes tinham IAHL de, em média, 21 eventos por hora.

No segundo, Turkington e cols.,<sup>158</sup> investigaram em 120 pacientes o índice de apneia-hipopneia 24 horas após o primeiro acidente vascular cerebral. O tempo de seguimento do estudo foi de 6 meses. Pacientes com índice de apneia-hipopneia > 10 eventos por hora tiveram maior taxa de mortalidade do que aqueles com índice de apneia-hipopneia < 10. Pacientes também com índice de apneia-hipopneia > 10 permaneceram mais tempo hospitalizados, em torno de 43 dias comparado a 24 dos com índice de apneia-hipopneia < 10 (**Figura 40**). Ocorrência de apneia do sono em 24 horas após primeiro acidente vascular cerebral foi associada à piora do quadro funcional destes pacientes, além de aumentar a probabilidade de morte.



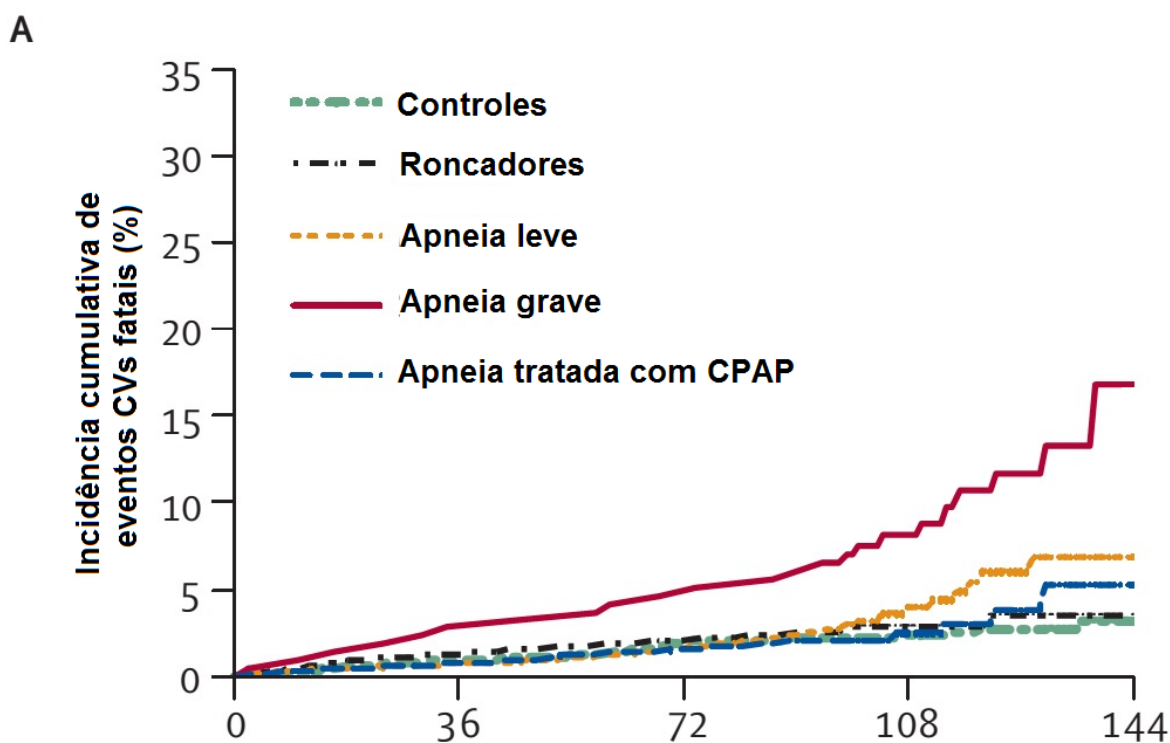
**Figura 40** – Curva de sobrevivência de pacientes com IDR > 10 e IDR <10. IDR = índice de distúrbio do sono. Adaptado da referência 158.

Em 2005, o estudo de Yaggi e cols.<sup>159</sup> marcou época por ter sido publicado no NEJM com dados de uma coorte de três anos. Entre 1997 e 2000, foram analisados os dados de 1022 pacientes, 697 com e 325 sem apneia do sono. No seguimento foram confirmados 88 acidentes vasculares cerebrais ou óbitos. Destes, 22 pacientes tiveram acidente vascular cerebral e 50 óbitos no grupo com apneia do sono. No grupo sem apneia do sono, 2 tiveram acidente vascular cerebral e 14 faleceram. Apneia do sono aumentou significativamente o risco de acidente vascular cerebral ou morte por qualquer causa em pacientes com acidente vascular cerebral. Interessantemente, associação entre acidente vascular cerebral e morte nesses pacientes foi significativa mesmo após inclusão de casos tratados para apneia do sono.



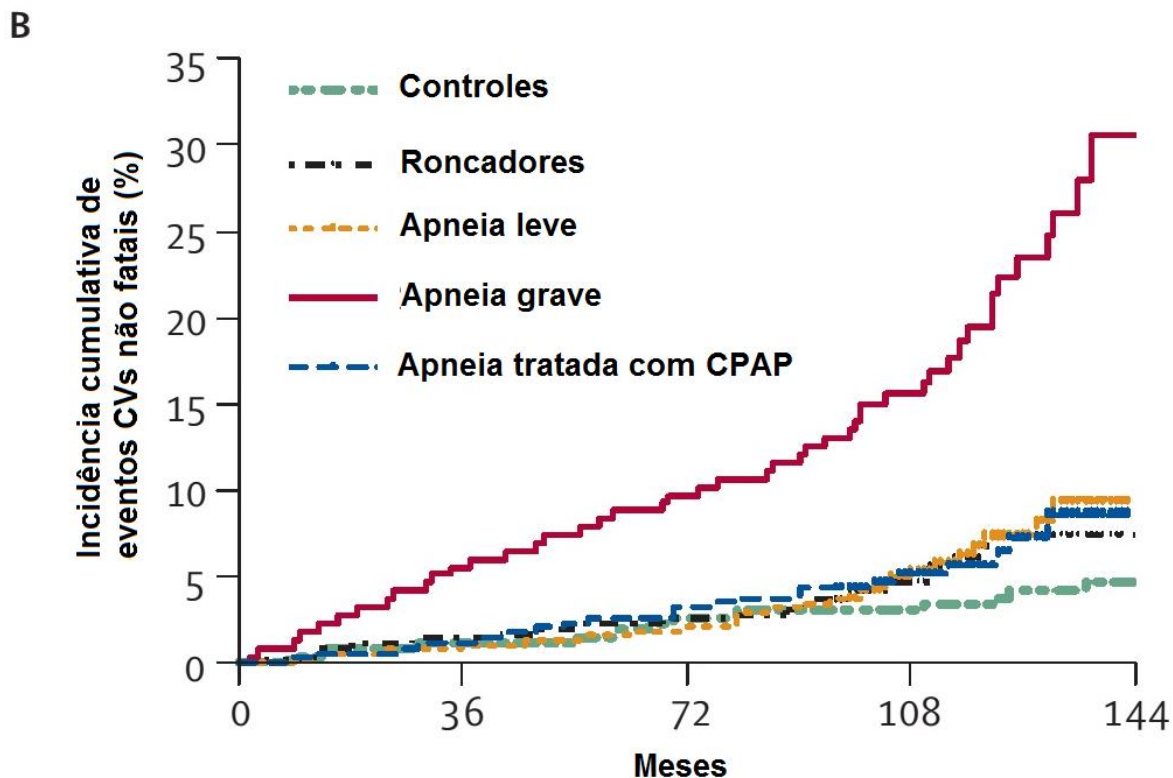
Ainda em 2005, mais dois estudos de coortes numerosas foram publicados. O enfoque dos estudos foi mortalidade mediada pela apneia do sono em homens.

No primeiro, Marin e cols.,<sup>160</sup> avaliaram uma coorte de homens com idade em torno de 50 anos, seguidos de 1992 a 2003. A incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais foi investigada em cinco diferentes grupos: 264 controles saudáveis, 377 roncadores, 403 pacientes com apneia do sono leve-moderada, 235 pacientes com apneia do sono grave não tratada e 372 pacientes com apneia do sono grave tratados com CPAP. Após ajustar para os principais confundidores, indivíduos com apneia do sono grave não tratada tiveram maior incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais do que indivíduos dos outros grupos (**Figuras 41 e 42**). Simples ronco ou apneia do sono leve-moderada não demonstraram significativo aumento no risco de morbidade ou mortalidade cardiovascular.



**Figura 41** – Percentagem cumulativa de indivíduos com eventos cardiovasculares fatais (A).

Adaptado da referência 160.



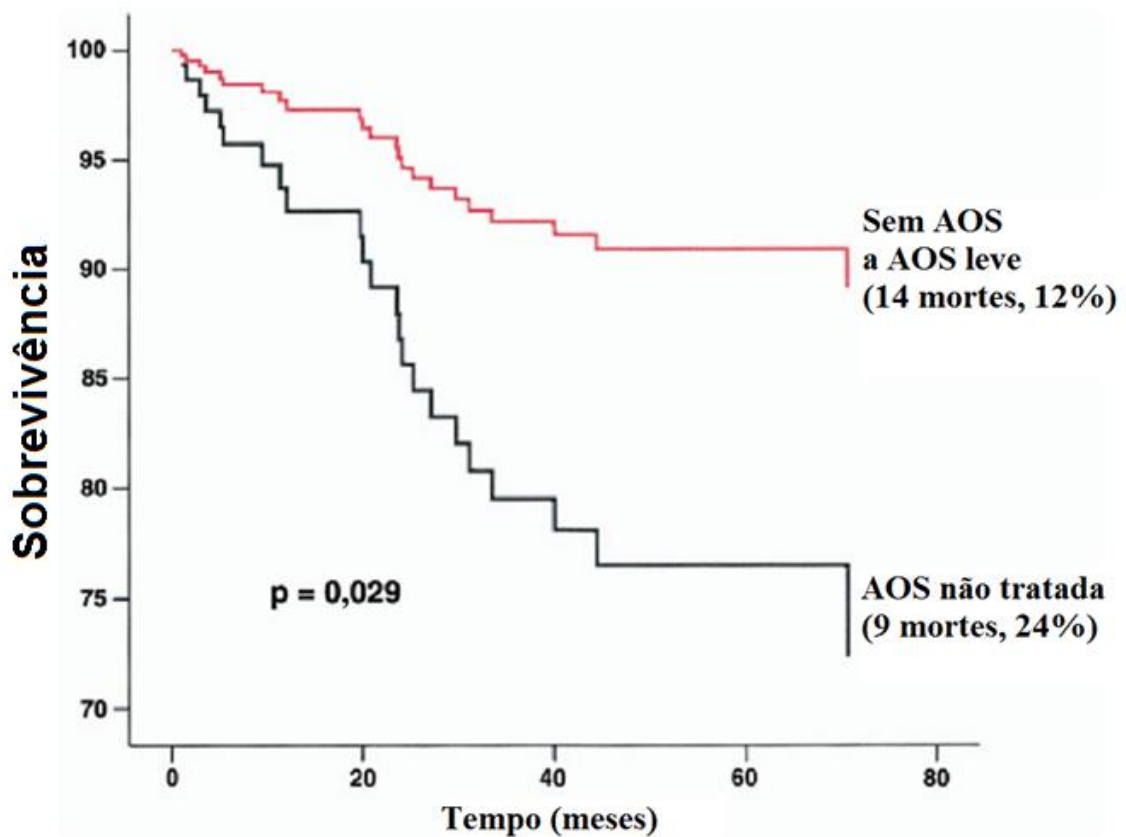
**Figura 42** – Percentagem cumulativa de indivíduos com eventos cardiovasculares não fatais (B). Adaptado da referência 160.

No segundo, Lavie e cols.,<sup>161</sup> avaliaram mais de 14 mil homens entre 20 e 93 anos que realizaram polissonografia entre 1991 e 2000. Do total, os registros de 372 óbitos foram encontrados. Homens com índice de apneia-hipopneia > 30 eventos por hora tiveram maior taxa de mortalidade do que homens com índice de apneia-hipopneia  $\leq$  10. Níveis moderados a graves de apneia do sono foram associados com alto risco de mortalidade por qualquer causa. Em comparação com a população em geral, esse alto risco de mortalidade foi encontrado especificamente em homens com idade < 50 anos.

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

No primeiro, Javaheri e cols.<sup>162</sup>, acompanharam 88 pacientes com insuficiência cardíaca sistólica, 56 com e 42 sem apneia central por cerca de 4 anos. Pacientes com insuficiência cardíaca sistólica e apneia central demonstraram baixa sobrevivência. Além de apneia central, disfunção sistólica ventricular direita grave e pressão arterial diastólica baixa foram associadas independentemente à mortalidade desses pacientes.

No segundo, Wang e cols.<sup>163</sup> analisaram os dados de 164 pacientes com insuficiência cardíaca, acompanhados por cerca de 3 anos. Destes, 113 com apneia leve ou sem apneia do sono e 37 com apneia moderada a grave não tratada. Do total, faleceram 24% dos pacientes do grupo não tratado e 9% do grupo apneia leve ou sem apneia do sono (**Figura 43**). Apneia do sono não tratada foi associada ao aumento da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca.



**Figura 43.** Gráfico modelo de Cox entre indivíduos com leve ou sem apneia do sono e indivíduos com apneia do sono não tratada. Adaptada da referência 163.

Gami e cols.<sup>164</sup>, em 2007, analisaram os dados de 316 pacientes examinados por polissonografia entre 2000 a 2004. Do total, 202 tinham apneia do sono. História familiar de morte prematura por doença arterial coronariana ocorreu em 11,8% dos pacientes com apneia do sono e em 6,0% dos pacientes sem apneia do sono, ou seja, duas vezes mais chance de ter histórico familiar de morte prematura por doença arterial coronariana do que aqueles sem apneia do sono.

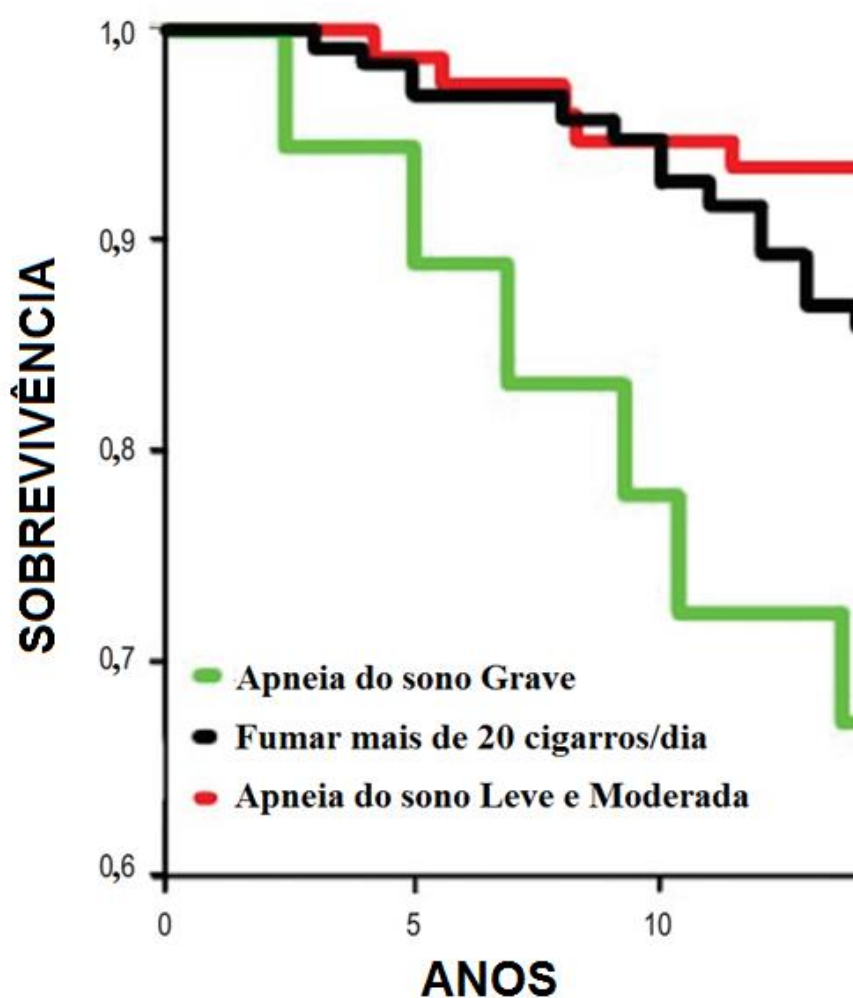
Para estudar fatores que levam a mortalidade na apneia do sono dados coletados entre 1991 e 2000, Lavie et al.<sup>165</sup>, em 2007, investigaram 277 casos que faleceram, de um total de 10.981 homens com diagnóstico de apneia do sono. Estes foram pareados por idade com homens do grupo controle com apneia do sono que não haviam falecido no mesmo período. Os falecidos apresentavam mais obesidade e comorbidades. Em pacientes com menos de 62 anos, mortalidade foi associada à doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes e interação entre obesidade e gravidade da apneia do sono. Em idosos, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes e insuficiência cardíaca foram os preditores de mortalidade.

Em 2008, Sahlin e cols.<sup>166</sup> acompanharam por 10 anos 132 pacientes em reabilitação após acidente vascular cerebral. Destes, 116 faleceram, 74% por causas cardiovasculares. Todos 23 pacientes com índice de apneia-hipopneia > 15 eventos por hora faleceram até o final do seguimento. O risco de morte foi maior dentre os pacientes com índice de apneia-hipopneia > 15 do que com índice de apneia-hipopneia < 15, independentemente de confundidores.

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

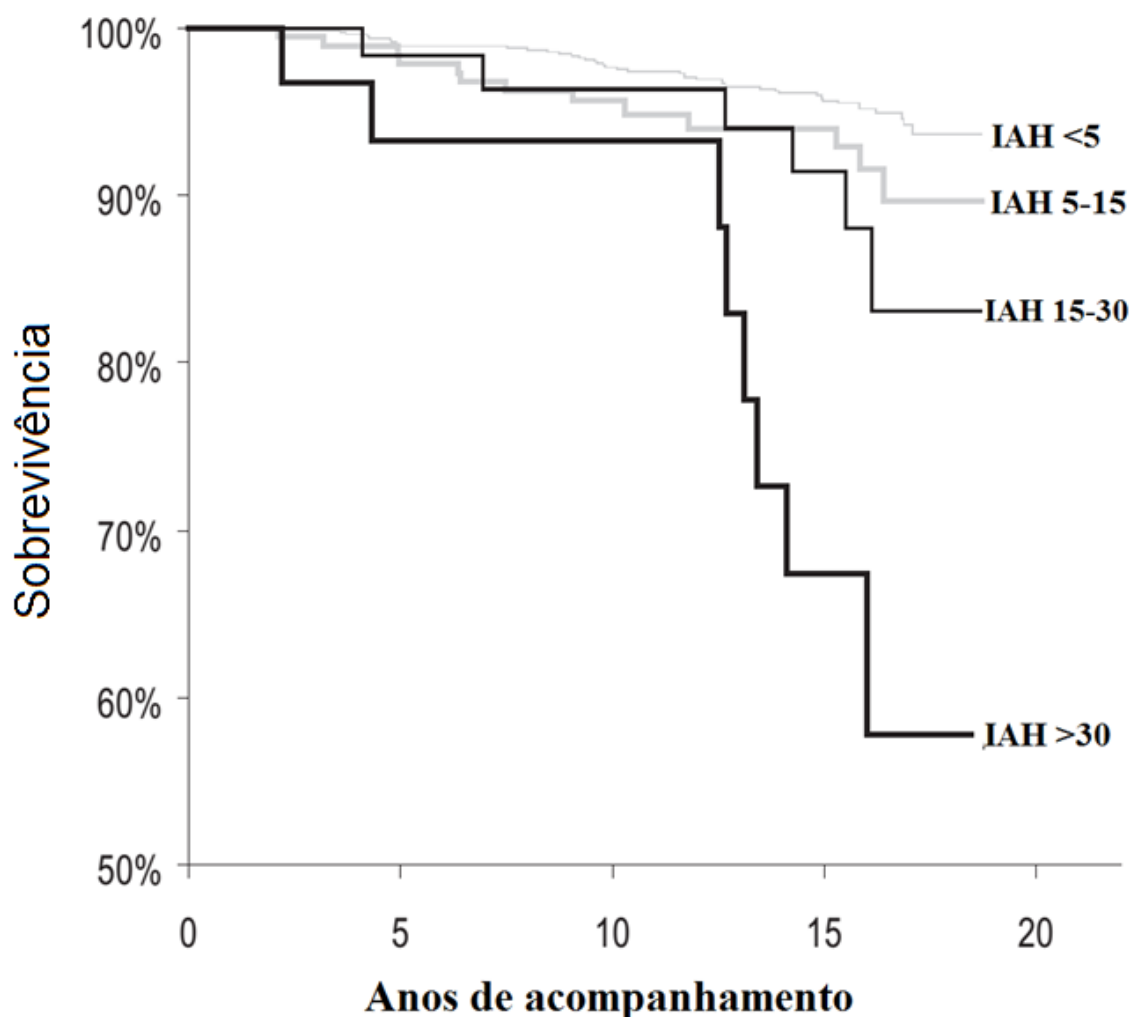
No primeiro, Marshall e cols.<sup>167</sup>, a partir da coorte australiana *Busselton Health Study* investigaram 14 anos de dados de mortalidade. Do total de 380 indivíduos da coorte, 18 tinham apneia do sono moderada a grave e 77 apneia leve. Destes, 33% faleceram no grupo de apneia

moderada a grave e 6% no leve. Apneia do sono moderada a grave foi associada a maior mortalidade por todas as causas [Razão de risco = 6,24 (95% IC = 2,01-19,39)]. Apneia leve não se associou a mortalidade [Razão de risco = 0,47 (95% IC = 0,17-1,29)]. A taxa de mortalidade observada em apneia do sono grave é maior, por exemplo, do que a de fumante. Estes dados foram usados por Yegneswaran e Shapiro e cols.<sup>168</sup> para ilustrar que insistir no uso de CPAP reduz mais mortalidade do que recomendar a cessação do tabagismo (**Figura 44**).



**Figura 44** – Curva de sobrevivência comparando indivíduos fumantes e indivíduos com para apneia do sono não tratada. Adaptado da referência 168.

No segundo, Young e cols.<sup>169</sup> acompanharam por 18 anos a população da amostra de 1522 indivíduos da *Wisconsin Sleep Cohort*. Do total, 365 tinham índice de apneia-hipopneia > 5 na entrada. No seguimento, 42% dos indivíduos com apneia grave contra 26% dos sem apneia do sono tiveram mortalidade cardiovascular. Apneia do sono grave não tratada foi fator de risco significativo de mortalidade por todas as causas [razão de risco = 3,8 (95% IC = 1,6-9,0)] e cardiovascular [razão de risco = 5,2 (95% IC = 1,4-19,2)] (**Figura 45**).



**Figura 45** – Curva de sobrevivência comparando categorias da apneia do sono em indivíduos não tratados. Adaptado da referência 169.

No terceiro, Punjabi e cols.<sup>170</sup> relataram o resultado do acompanhamento de 6441 indivíduos do *Sleep Heart Health Study* por, em média, 8 anos. Desses, 27% tinha apneia do sono moderada e 25% grave. No seguimento, 587 homens e 460 mulheres faleceram. Após análises ajustadas para confundidores, associação com mortalidade por todas as causas foi observada apenas naqueles com apneia do sono grave. Excesso de mortalidade foi altamente significativo em homens com idade abaixo de 70 anos.

O último estudo publicado em 2008 por Valham e cols.<sup>171</sup> tratou do risco de acidente vascular cerebral em pacientes com doença arterial coronariana e apneia do sono. Essa coorte contou com 392 homens e mulheres com doença arterial coronariana confirmada. Dos 181 indivíduos com índice de apneia-hipopneia normal, 19% faleceram. Desses, 19% por infarto do miocárdio e 5% por acidente vascular cerebral. Dos restantes 211 indivíduos com índice de apneia-hipopneia  $\geq 5$ , 22% faleceram, 21% por infarto do miocárdio e 18% por acidente vascular cerebral. Apneia do sono não se relacionou à mortalidade por todas as causas nem por infarto do miocárdio. No entanto, associação com o aumento do risco de acidente vascular cerebral foi significativa.

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

No primeiro em 2009, Nakamura e cols.<sup>172</sup> analisaram retrospectivamente 4000 pacientes com apneia do sono. Após média de 62 meses, 135 indivíduos faleceram. As principais causas de morte foram infarto do miocárdio, 16% e doenças pulmonares, 15%. Pacientes com apneia grave, com provas de função pulmonar alterada e sem tratamento com CPAP tiveram taxa de

mortalidade nove vezes maior do que pacientes com função pulmonar normal não tratada com CPAP.

No segundo também em 2009, Lavie e cols.<sup>173</sup> acompanharam durante 5 anos 611 idosos. Do total, faleceram 75 durante o acompanhamento. Comparado com a taxa de mortalidade de uma coorte populacional, o número esperado de falecidos era 109. Idosos com apneia do sono moderada tiveram mais baixa taxa de mortalidade do que idosos pareados da coorte populacional. Essa vantagem de sobrevivência foi mostrada principalmente em idosos com índice de apneia-hipopneia entre 20 e 40 eventos por hora.

No terceiro, Shah e cols.<sup>174</sup> analisaram os dados de 390 pacientes acima de 50 anos durante 2,5 anos. Do total, 71% tinham apneia do sono. Dentre os pacientes com apneia do sono, 41 tiveram eventos coronários e 33 mortes cardiovasculares. Apneia do sono foi associada a aumento do risco de eventos coronários ou morte por doenças cardiovasculares. Análises isoladas de mortalidade de eventos fatais e não fatais não foram realizadas pelos autores.

Em 2011, Korostovtseva e cols.<sup>175</sup> analisaram os dados de 147 indivíduos com média de seguimento de 46 meses. Destes indivíduos, 42 com e 105 sem apneia do sono. Do total, faleceram 13, dos quais 11 eram homens. Pacientes com apneia do sono tiveram mais altas taxas de hospitalização por consequências cardiovasculares fatais e não fatais comparados a pacientes sem apneia do sono.

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

No primeiro, Gooneratne e cols.<sup>176</sup> seguiram por 13,8 anos 289 idosos com e sem sonolência excessiva diurna. Do total, faleceram 160 indivíduos. Índice de apneia-hipopneia > 20 eventos por hora foi encontrado em 29% dos indivíduos com sonolência e 17% dos sem sonolência. Índice de apneia-hipopneia > 20 associada a sonolência aumentou 2,3 vezes o risco



de mortalidade. Ter uma ou outra dessas condições não aumentou as taxas de mortalidade nesses indivíduos.

No segundo, Johansson e cols.<sup>177</sup> analisaram após 6 anos de acompanhamento os dados de 331 idosos entre 71 e 87 anos. Ao final, faleceram 47 indivíduos. Não houve diferenças na mortalidade dentre os diferentes graus de apneia do sono ou sem apneia do sono. Idosos acima de 75 anos com apneia do sono, segundo os autores, podem não ter associação com mortalidade. Em 2012, Johansson e cols.<sup>178</sup> reanalisaram a coorte de idosos, agora com 7 anos de acompanhamento. Os resultados demonstraram nenhuma associação novamente entre apneia do sono e mortalidade. No entanto, encontraram apneia central como marcador de doença cardiovascular sendo associada à alta mortalidade nesses idosos.

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

No estudo de Marshall e cols.<sup>179</sup>, 3953 pacientes do *Swedish Obese Subjects (SOS) Study* entre 37 e 60 anos foram avaliados quanto ao autorrelato de apneia do sono, em média durante 13 anos. Do total, 934 pacientes relataram apneia do sono. Destes, faleceram 12,5%. Apneia do sono relatada foi associada a mortalidade por todas as causas nessa coorte de obesos [razão de risco = 1,29 (1,01-1,65)].

No segundo estudo, Yeboah e cols.<sup>180</sup> analisaram os dados de 5338 indivíduos seguidos por 7,5 anos. Do total, 208 tiveram diagnóstico de apneia do sono dada por médico, 1452 roncoadores habituais, 3678 não eram nem roncoadores nem tinham apneia do sono. Até o final do seguimento, ocorreram 310 eventos cardiovasculares 189 óbitos. Apneia do sono foi associada a eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas nessa população.

No início de 2012, Campos-Rodriguez e cols.<sup>181</sup> publicaram o primeiro grande estudo sobre mortalidade em mulheres com apneia do sono. Entraram para a coorte entre 1998 e 2008, 1116 mulheres. Destas, 278 como controles com índice de apneia-hipopneia < 10, e 838 casos

com índice de apneia-hipopneia  $\geq 10$ , divididos em relação ao status de gravidade da apneia do sono e de tratamento. Ao final da coorte, faleceram 47 mulheres por doença cardiovascular, 3,6%, e 37 de causas não cardiovascular, 3,3%. Apneia do sono grave foi associada a maior mortalidade cardiovascular em mulheres. Tratamento com CPAP traz grandes benefícios na redução deste risco.

Pela primeira vez, também em 2012, Nieto e cols.<sup>182</sup> analisaram a relação entre apneia do sono e câncer, a partir do *Wisconsin Sleep Cohort*. Após 22 anos, do total de 1522 pacientes, faleceram 112. Destes, 50 foram atribuídos a câncer. Após controle de confundidores, apneia do sono foi associada com mortalidade por todas as causas e por câncer nessa coorte populacional, evidenciando um efeito dose resposta com a gravidade da apneia do sono.

Rich e cols.<sup>183</sup>, ainda em 2012, publicaram um estudo com banco de dados de polissonografias. Os dados para o seguimento variaram em média 6 anos. Foram investigados 75.305 indivíduos quanto ao status de óbito. Destes, faleceram 1645, os quais foram pareados por sexo, idade, IMC e índice de apneia-hipopneia com os restantes 73.660 indivíduos. Apneia do sono não foi associada a mortalidade quando controlada para sexo, idade e IMC. No entanto, em subgrupos de 10 anos apneia do sono foi associado a mortalidade por todas as causas em pacientes mais jovens, entre 21 e 40. Esta falta de associação foi possivelmente devida ao não controle de outros confundidores como: fatores de risco cardiovascular e tratamento para apneia do sono.

Em novembro de 2012 dois estudos sobre mortalidade e apneia foram publicados. No artigo de Bakker e cols.<sup>184</sup>, eles analisaram uma coorte de 53 pacientes com insuficiência cardíaca com seguimento de 10 anos. Do total, faleceram: 9 dos 17 indivíduos com insuficiência cardíaca apenas; 14 dos 21 indivíduos com insuficiência cardíaca associada a apneia obstrutiva do sono não tratada; 4 dos 7 indivíduos com insuficiência cardíaca associada a apneia obstrutiva do sono tratada; e 7 dos 8 indivíduos com apneia central. Mortalidade não

foi associada a pacientes com insuficiência cardíaca + apneia do sono ou apenas insuficiência cardíaca. Pacientes com insuficiência cardíaca + apneia central demonstraram menor sobrevivência comparados a pacientes com as condições isoladas ou associadas à apneia do sono. Outro detalhe deste estudo foi o pouco tempo de uso de CPAP dos indivíduos incluídos, 2 horas. No artigo de Martínez-García e cols.<sup>185</sup>, os autores avaliaram uma coorte de pacientes idosos em 1998 e 2009. Indivíduos sem apneia do sono foram considerados aqueles com índice de apneia-hipopneia <15, leve a moderado dentre 15 e 29, e grave maior que 30 eventos por hora. No total foram estudados 939 idosos e morreram 190. Destes, 100 morreram de causas cardiovasculares. A razão de risco para mortalidade foi de 2,25 (IC: 1,41-3,61) para indivíduos não tratados com CPAP.

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

Os estudos publicados por Muraja-Murro e cols.<sup>186</sup> e Lee e cols.<sup>187</sup>, com seguimentos de 5 e 12 anos, respectivamente, demonstraram aumento da mortalidade associado à gravidade da apneia do sono de moderada a grave. No entanto, nos dois trabalhos verificaram-se vieses de seleção, não sendo estudos de base populacional.

Apneia do sono associada a doença pulmonar obstrutiva crônica foi investigada por Stanchina e cols.<sup>188</sup>, no último trabalho de 2013. A partir de uma coorte de 3.396 de indivíduos com apneia do sono ou doença pulmonar obstrutiva crônica, acompanhados por três anos, 227 pacientes foram identificados com as duas doenças. A todos estes pacientes foram oferecidos terapia CPAP. Do total de pacientes, faleceram 17. Adesão ao CPAP foi de 66% dentre os pacientes sobreviventes e de 21% dentre os falecidos. Resultados demonstraram: mais tempo de uso de CPAP em pacientes com sobreposição das duas doenças foi associada com risco

reduzido de morte após controlar para confundidores tradicionais. Idade teve associação negativa em relação à sobrevivência e uso de CPAP.

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

No primeiro, Marshall e cols.<sup>189</sup> acompanharam durante 20 anos 400 residentes da corte *Busselton Health Study*, entre 1990 e 2010. Do total, 77 faleceram e 103 tiveram eventos cardiovasculares. Casos incidentes de câncer foram encontrados, após o seguimento, em 125 indivíduos. Desses, 39 foram a óbito por câncer. Apneia do sono moderada a grave foi associada com aumento do risco de mortalidade por todas as causas [razão de risco = 4,2 (1,9-9,2)], acidente vascular cerebral [razão de risco = 3,7 (1,2-11,8)], e câncer [razão de risco = 3,4 (1,1-10,2)]. Apneia leve, nessa população, foi associada à redução do risco de mortalidade [razão de risco = 0,5 (0,27-0,99)].

No segundo, Martínez-García e cols.<sup>190</sup> analisaram os dados de 5.427 indivíduos com mediana de seguimento de 4,5 anos. Do total, 369 faleceram. Desses, 90 foram a óbito por câncer. Efeito dose-resposta entre mortalidade e gravidade da apneia do sono foi encontrado apenas em pacientes com menos de 65 anos.

Ainda no início de 2014, Kendzerska e cols.<sup>191</sup>, analisaram coorte histórica com mais de 10 mil pacientes, média de idade 50 anos, e acompanhamento médio de 6 anos. Desfechos cardiovasculares não foram associados à apneia do sono. Saturação de oxigênio < 90% foi a única variável capaz de predizer mortalidade ou eventos cardiovasculares. A falta de associação possivelmente foi devida à falta dados em relação ao uso de CPAP.

Dois outros estudos, no curso de 2014, investigaram risco de mortalidade em pacientes com apneia do sono com capacidade funcional prejudicada e sepse. Este dois estudos foram os

primeiros a relacionar estes fatores de risco para o aumento de morte em indivíduos com apneia do sono.

No primeiro, Nisar e cols.<sup>192</sup> analisaram retrospectivamente uma coorte de pacientes com apneia do sono, dos quais 404 tiveram capacidade funcional prejudicada identificada. Pacientes com apneia do sono e capacidade funcional prejudicada tiveram 2,7 vezes mais probabilidade de morte do que pacientes com apneia do sono e capacidade funcional normal.

No segundo, Huang e cols.<sup>193</sup>, analisaram um total de 168 pacientes com apneia do sono que tiveram sepse entre 2000 e 2009. Esses pacientes com AOS foram pareados com 672 pacientes com sepse e sem apneia do sono. Faleceram 60% dos pacientes com apneia do sono e 48% dos controles. Análise de sobrevivência demonstrou mais alta mortalidade em pacientes com apneia do sono do que controles. Pacientes com sepse associada à apneia do sono podem ter desfechos hospitalares piores do que aqueles sem apneia do sono.

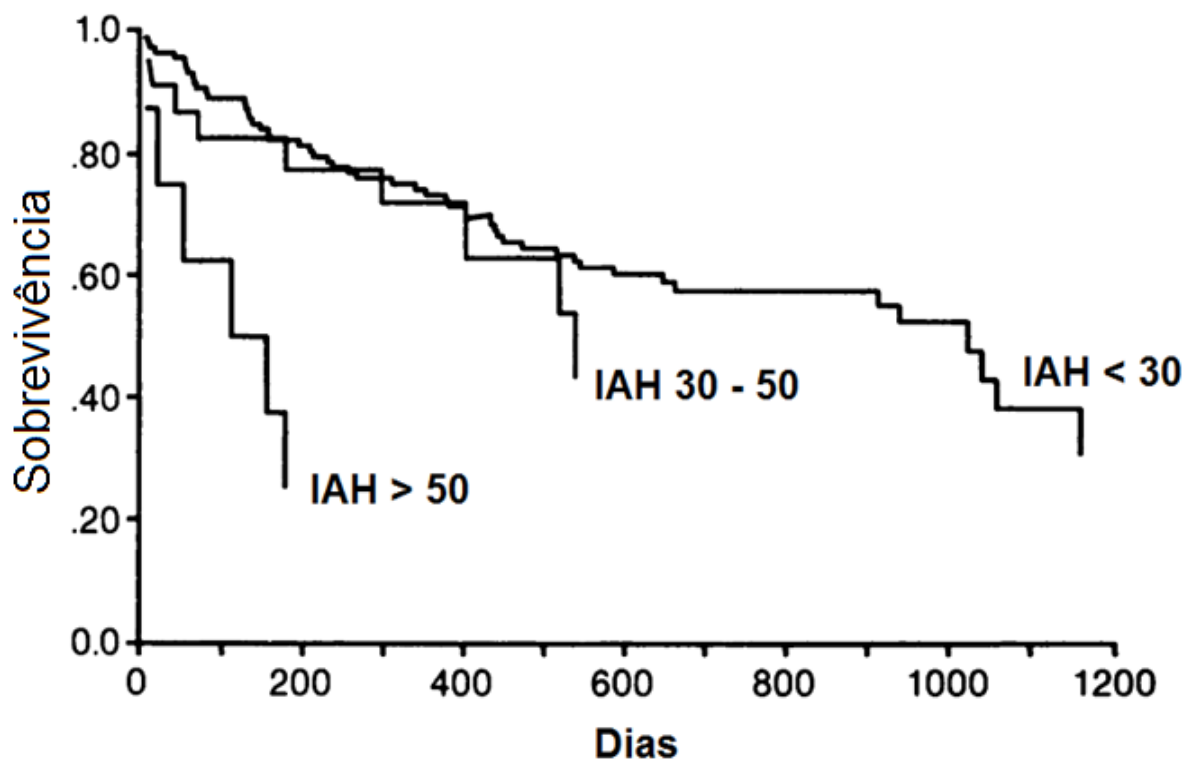
## **Mortalidade em idosos e apneia obstrutiva do sono**

Entre 1988 e 2015 foram publicados onze estudos de coorte avaliando a relação entre mortalidade e apneia do sono em amostras de idosos. Todos esses estudos foram analisados a partir de amostras clínicas. Outros quatro estudos avaliaram indivíduos de todas as faixas etárias e analisaram idosos como subgrupos, sendo dois destes, estudos de base populacional.

Embora exista dúvida sobre a relação da influência da apneia do sono sobre a sobrevivência de idosos, alguns estudos descrevem uma relação de aumento da mortalidade relacionada principalmente em idosos com apneia do sono grave. Esses estudos são todos de base populacional clínica.

Em 1989, Ancoli-Israel et al.<sup>194</sup> analisaram os dados de 233 idosos acompanhados entre 1984 e 1988, 82 homens e 151 mulheres. A mediana de idade foi de 83 anos para homens e 79

anos para mulheres. Homens começaram a falecer antes dos 2 anos. Mulheres com índice de apneia-hipopneia do sono entre 30 e 50 eventos por hora (26%) faleceram antes de 2 anos de seguimento. E mulheres com IAH >50 faleceram ainda antes do primeiro ano (**Figura 46**).

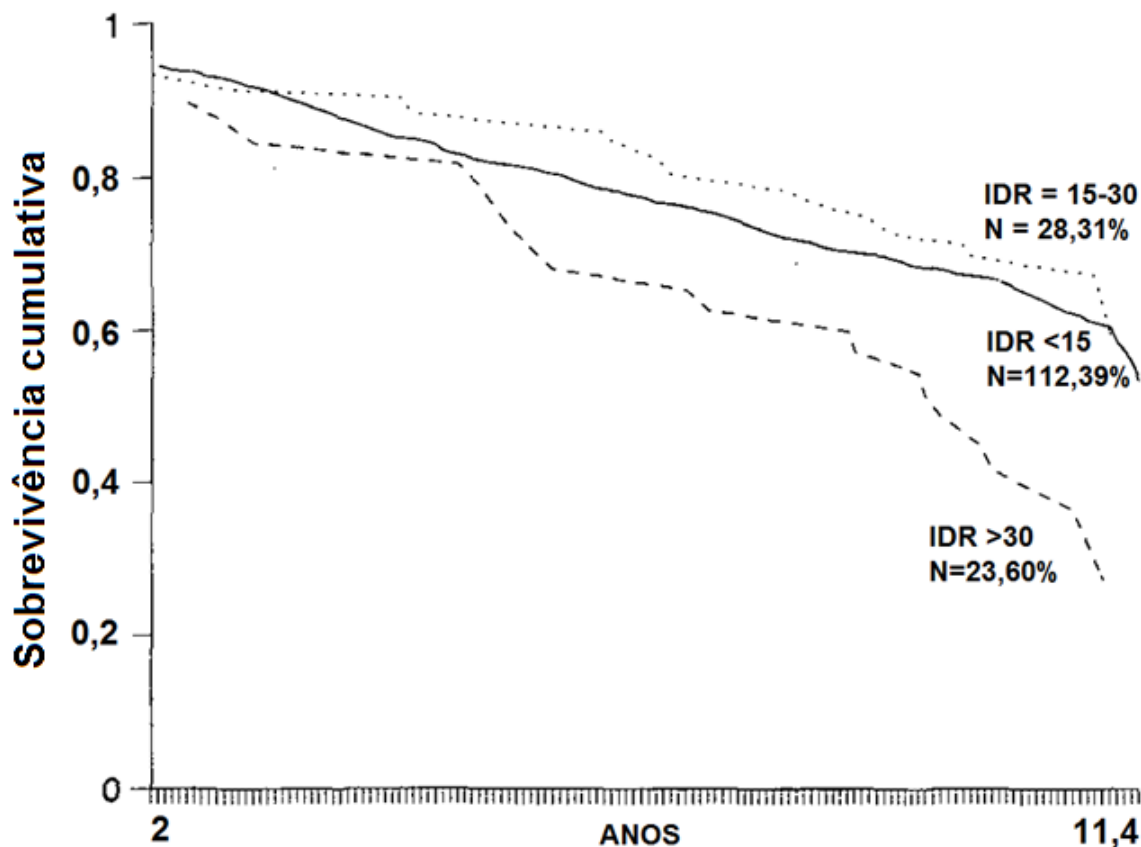


**Figura 46** – Sobrevivência estimada de indivíduos com IAH < 30, IAH 30-50 e IAH > 50.

Adaptado da referência 194.

Em 1996, Ancoli-Israel e cols.<sup>157</sup> analisaram dados de 426 indivíduos com idade entre 65 e 95 anos de San Diego, Estados Unidos. Nessa coorte de 9,5 anos, 121 faleceram, 99 homens e 92 mulheres. A média de idade dos idosos foi de 73 anos. Idosos com índice de apneia-hipopneia >30 viveram em média 8 anos, e idosos com índice de apneia-hipopneia <30 viveram em média 10 anos. A sobrevivência de idosos com índice de apneia-hipopneia >30 começou a diminuir aos 5 anos de seguimento comparado a idosos com índice de apneia-hipopneia <30. Idosos com índice de apneia-hipopneia >30 eventos por hora tiveram taxa de

mortalidade significativamente maior que os demais com índice de apneia-hipopneia  $<30$  (Figura 47).



**Figura 47.** Sobrevivência estimada para idosos com IDR  $<15$ , IDR = 15-30 e IDR  $>30$ . Adaptado da referência 157.

Em 1995, Mant e cols.<sup>195</sup> recrutaram 163 idosos acima de 75 anos sem demência de um complexo de residentes aposentados em Sydney, Austrália, para realizar polissonografia. A média de idade dos idosos foi de 82 anos. Vinte e sete por cento dos idosos com índice de apneia-hipopneia  $>15$  e 22% dos idosos com índice de apneia-hipopneia  $<15$  faleceram até os 4 anos de seguimento. O índice de apneia-hipopneia não foi um preditor de mortalidade nesta população de idosos sem demência.

Noda e cols.<sup>196</sup> avaliaram 148 pessoas, 136 homens e 12 mulheres, entre 17 e 78 anos. O período de seguimento foi aproximadamente 10 anos. A média de idade dos idosos incluídos no estudo foi de 71 anos. A média de sobrevida deles foi de 3,9 anos. Eles relataram hipertensão como única variável significativamente associada com menor sobrevida em pacientes de meia idade, mas não em indivíduos acima de 65 anos. Índice de apneia-hipopneia não foi preditor de mortalidade nessa coorte.

Marti e cols.<sup>197</sup>, em 2002, relataram os dados de sobrevivência de uma coorte de 444 pacientes com apneia do sono entre 1982 e 1992. Os autores compararam a relação com mortalidade por todas as causas relacionada à apneia do sono. O tratamento com cirurgia, perda de peso ou CPAP reduziu a mortalidade por todas as causas. Em comparação com dados da população geral, mortalidade foi significativamente maior em pacientes não tratados. Em pacientes com menos de 60 anos, apneia não tratada teve risco maior do que nos mais idosos.

Ancoli-Israel e cols.<sup>198</sup> analisaram entre 1985 e 1989 os dados de 353 idosos, dos quais 32% tinham insuficiência cardíaca. A média de idade foi de 69 anos. Após 17,5 anos de seguimento, os autores observaram 86% de óbitos. Idosos com apneia do sono central associado a insuficiência cardíaca tiveram tempo de sobrevida em média 2,7 anos comparado a 4 anos de sobrevida em idosos apenas com insuficiência cardíaca. Na análise de sobrevivência, pacientes com insuficiência cardíaca associada à apneia do sono central tiveram menor taxa de sobrevivência do que pacientes apenas com insuficiência cardíaca ou apneia central.

Em 2009, Lavie e cols.<sup>199</sup> analisaram os dados de 611 idosos acompanhados por 5 anos. A média de idade foi de 73 anos. Treze por cento dos idosos faleceram até o final do seguimento de 5 anos. Idosos com apneia do sono moderada tiveram mais baixa taxa de mortalidade do que idosos pareados da coorte populacional. Essa vantagem de sobrevivência foi mostrada principalmente em idosos com índice de apneia-hipopneia entre 20 e 40 eventos por hora.

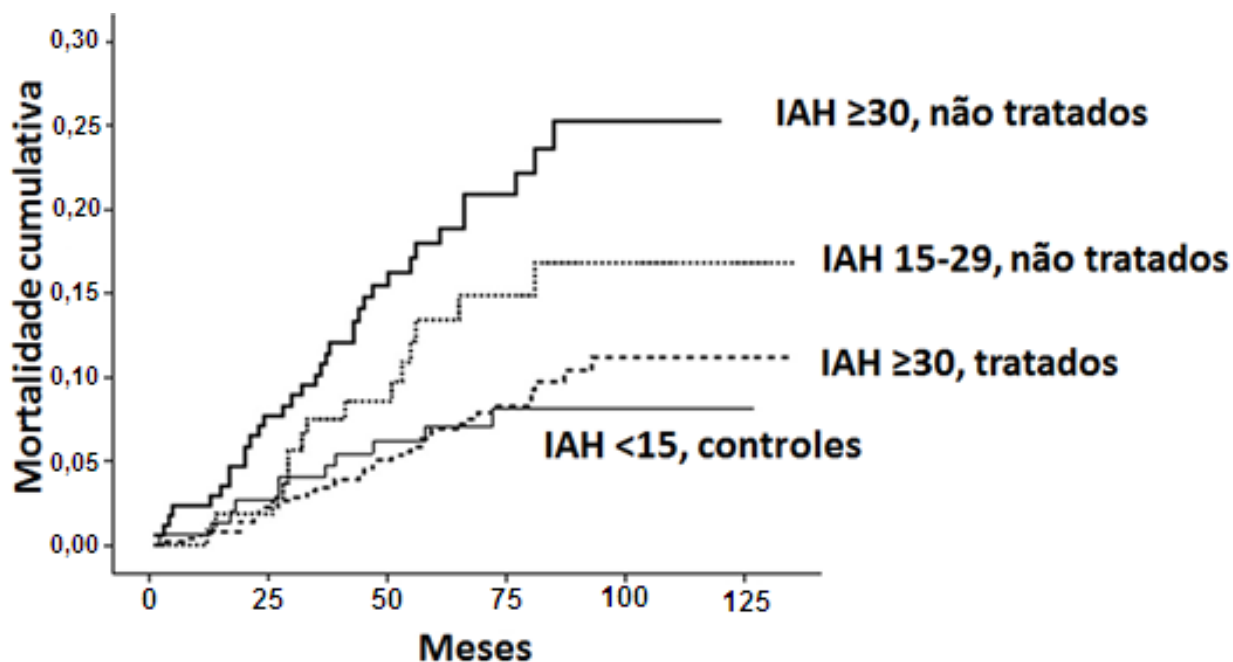


Gooneratne e cols.<sup>200</sup> seguiram por 13,8 anos 289 idosos com e sem sonolência excessiva diurna. A média de idade foi de 78 anos. Sobrevivência começou a se diferenciar entre casos e controles no sexto ano de seguimento. Poucos casos tinham apneia do sono grave. Índice de apneia-hipopneia > 20 associada a sonolência aumentou 2,3 vezes o risco de mortalidade.

Em 2011, Johansson e cols.<sup>201</sup> analisaram após 6 anos de acompanhamento os dados de 331 idosos entre 71 e 87 anos. A média de idade foi de 78 anos. Ao final, faleceram 47 indivíduos. Não houve diferenças na mortalidade dentre os diferentes graus de apneia do sono ou sem apneia do sono. Idosos acima de 75 anos com apneia do sono, segundo os autores, podem não ter associação com mortalidade. 47

O primeiro relato sobre mortalidade na AOS, de Bliwise e cols.<sup>202</sup> em 1988, seguiu por doze anos 198 idosos, com idade de 67 anos, em média. O estudo demonstrou relação fraca entre AOS e mortalidade. A maioria dos óbitos ocorreu até os 3 anos de seguimento.

No artigo de Martínez-García e cols.<sup>203</sup>, os autores avaliaram uma coorte de pacientes idosos em 1998 e 2009. A média de idade foi de 71 anos. No total foram estudados 939 idosos e morreram 190. Destes, 100 morreram de causas cardiovasculares. A razão de risco para mortalidade foi de 2,25 (IC: 1,41-3,61) para indivíduos não tratados com CPAP. Aumento da mortalidade ocorreu em todos os grupos desde o primeiro ano, alcançando 10% em três anos **(Figura 48)**.



**Figura 48** – Mortalidade cumulativa entre idosos com e sem apneia do sono, divididos entre controles, tratados e não tratados. Adaptado da referência 203.

## CONCLUSÃO SOBRE MORTALIDADE EM IDOSOS COM APNEIA DO SONO

Nestes 13 estudos analisados, se observou que 6 não demonstraram associação entre mortalidade e apneia do sono em idosos. Alguns demonstram até mesmo uma vantagem de sobrevivência que idosos possam ter sobre indivíduos de meia idade. Provavelmente isso foi devido ao insuficiente tamanho das amostras e número de eventos observados. A maioria desses estudos também tinham outras limitações como: estudo de natureza retrospectiva, maior número de indivíduos do sexo feminino, falta de controle para tratamentos prévios/atuais e para comorbidades como doenças cardiovasculares. Não existem estudos utilizando técnicas de meta-análise para avaliar essa relação em idosos.

Continua sendo uma questão controversa se a apneia do sono em idosos representa uma entidade clínica distinta do que a observada em adultos de meia idade. Os dados sobre morbidade e mortalidade atribuível a apneia obstrutiva do sono em adultos mais velhos têm sido inconsistentes, com alguns estudos que concluem o aumento do risco, enquanto outros relatam pouca ou nenhuma associação.

## ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO

O projeto de pesquisa de número 15-0342 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP – HCPA) e está de acordo com as Diretrizes e Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, previstas pela resolução 466/2012.

## JUSTIFICATIVAS

- Até um terço dos adultos sofrem de apneia do sono;
- Os mais acometidos pela apneia do sono são idosos, sendo sua prevalência chegando a 95%;
- Pacientes com apneia do sono têm alto risco de mortalidade por todas as causas e cardiovasculares;
- Existem poucos estudos analisando especificamente populações idosas focando-se na relação apneia do sono e sobrevivência;
- Nas coortes disponíveis investigando a relação de mortalidade e apneia do sono em idosos, desfechos fatais ocorrem nos primeiros anos de seguimento;
- Estudo de coorte prospectiva sobre mortalidade em idosos e apneia do sono não foi encontrado no Brasil.

## **OBJETIVO GERAL**

Analisar, em estudo de coorte prospectiva, a mortalidade de idosos em relação à gravidade da apneia obstrutiva do sono.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar a prevalência da apneia do sono em idosos atendidos por uma Unidade Básica de Saúde afiliada a hospital universitário;
- Investigar o desempenho diagnóstico de questionários para identificação de risco de apneia do sono na triagem de idosos;
- Analisar as taxas de mortalidade em idosos em subgrupos.

## **FINANCIAMENTO**

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

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

---

1. Nations U. Revision of World Population Prospects. <https://esa.un.org/unpd/wpp/>. Published 2017. Accessed September 2018.
2. Brady AO, Straight CR, Evans EM. Body composition, muscle capacity, and physical function in older adults: an integrated conceptual model. *J Aging Phys Act.* 2014;22(3):441-52.
3. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD): acesso e utilização de serviços de saúde. Rio de Janeiro; 1998.
4. VERAS, R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev. Saúde Pública* [online]. 2009, vol.43, n.3, pp.548-554.
5. Martins MJ, Constância M, Neves D, Simm A. Biomarkers of Aging: From Cellular Senescence to Age-Associated Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:7280690. doi:10.1155/2017/7280690.
6. Kannel WB, Vasan RS. Is Age Really a Non-Modifiable Cardiovascular Risk Factor? *Am J Cardiol.* 2009;104(9):1307-1310. doi:10.1016/j.amjcard.2009.06.051.
7. Artigao-Rodenas LM, Carbayo-Herencia JA, Divisón-Garrote JA, et al. Framingham risk score for prediction of cardiovascular diseases: a population-based study from southern Europe. Song Y, ed. *PLoS One.* 2013;8(9):e73529. doi:10.1371/journal.pone.0073529.
8. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA.* 2003;290(7):891-897. doi:10.1001/jama.290.7.891.
9. Yashin AI, Akushevich I V., Arbeevev KG, Akushevich L, Ukraintseva S V., Kulminski A. Insights on aging and exceptional longevity from longitudinal data: novel findings from the Framingham Heart Study. *Age (Omaha).* 2006;28(4):363-374. doi:10.1007/s11357-006-9023-7.

- 
10. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-753. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
  11. Vyssoulis GP, Karpanou EA, Liakos CI, et al. Cardiovascular risk factor(s) prevalence in Greek hypertensives. Effect of gender and age. *J Hum Hypertens*. 2012;26(7):443-451. doi:10.1038/jhh.2011.55.
  12. Lin H, Li Q, Hu Y, et al. The prevalence of multiple non-communicable diseases among middleaged and elderly people: the Shanghai Changfeng Study. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(2):159-163. doi:10.1007/s10654-016-0219-6.
  13. Lima-Costa, Maria Fernanda, Peixoto, Sérgio Viana, & Giatti, Luana. (2004). Tendências da mortalidade entre idosos brasileiros (1980 - 2000). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 13(4), 217-228.
  14. OLIVEIRA, Tamires Carneiro de; MEDEIROS, Wilton Rodrigues and LIMA, Kenio Costa de. Diferenciais de mortalidade por causas nas faixas etárias limítrofes de idosos. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* [online]. 2015, vol.18, n.1, pp.85-94.
  15. Cabrera MAS, Andrade SM, Wanjgarten M. Causas de mortalidade em idosos: estudo de seguimento de nove anos. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2007 out-dez;1(1):12-8.
  16. Lavie P. Nothing new under the moon. Historical accounts of sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med*. 1984; 144: 2025-8.
  17. Mitchell SW. Some disorders of sleep. *Am J Med Sci*. 1890; 100:109-27.
  18. Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2008; 12: 5-17.
  19. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation--a Pickwickian Syndrome. 1956. *Obes Res*. 1994;2(4):390-7.

- 
20. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res.* 1966;1(2):167-86.
  21. Symposium. 1972. Hypersomnia with periodic breathing, ed. P. Sadoul, E. Lugaresi. *Bull. Physio-Pathol. Respir.* 8:967-1288
  22. American Academy of Sleep Medicine: The International Classification of Sleep Disorders, 2nd edition, Diagnostic and Coding Manual. Hauri, PJ, (Ed), Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
  23. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2002;347:498-504.
  24. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1101–1106.
  25. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation.* 1998;97:2154–2159
  26. Caples SM, Wolk R, Somers VK. Influence of cardiac function and failure on sleep-disordered breathing: evidence for a causative role. *J Appl Physiol.* 2005;99:2433-9.
  27. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation.* 2003;107:1822-6.
  28. Dement WC. History of Sleep Physiology and Medicine. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4th Edition; edited by Meir H. Kryger, Thomas Roth, and William C. Dement, Elsevier Saunders; 2005.



- 
29. American Academy of Sleep Medicine, & Iber, C. (2007). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine.
30. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
31. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-91.
32. Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):459-65B.
33. Gus M, Nunes DS, Fernandes J, Cunha CP, Sant'Anna GD. Escala de Sonolência de Epworth em pacientes com diferentes valores na Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 21-4.
34. Johns MW - A new method for measuring daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-45.
35. Johns MW - Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15: 376-81.
36. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the Sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485-491.
37. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812-21.
38. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, Wang YC, Guilleminault C. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness

---

scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;36:57-70.

39. Lavie P. daytime Sleep habits and sleep disturbances in industrial workers in Israel: main findings and some characteristics of workers complaining of excessive sleepiness. *Sleep.* 1981;4(2):147-58.

40. 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.

41. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 1):608-13.

42. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):685-9.

43. Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(2):168-73.

44. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, Lee S, Lee J, Lee S, Park C, Shin C. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(10):1108-13.

45. 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.

46. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:136-43.

47. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14.

- 
48. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine* 2010;11(5):441–446.
49. Ancoli-Israel S, Ayalon L, Salzman C. Sleep in the elderly: normal variations and common sleep disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2008;16(5):279-86.
50. Bliwise DL, Foley DJ, Vitiello MV, Ansari FP, Ancoli-Israel S, Walsh JK. Nocturia and disturbed sleep in the elderly. *Sleep Med*. 2009;10(5):540-8.
51. Zhuo S, Yang X, Chen Y, Tian X, Lian H, Ou Q. Effect of obstructive sleep apnea syndrome on blood lipid and blood glucose in elderly hypertensive patients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009 Feb ;29(2):330-332.
52. Roche F, Sforza E, Pichot V, Maudoux D, Garcin A, Celle S, Picard-Kossofsky M, Gaspoz J, Barthélémy JC. Obstructive sleep apnoea/hypopnea influences high-density lipoprotein cholesterol in the elderly. *Sleep Med*. 2009 Feb 4;
53. Endeshaw YW, White WB, Kutner M, Ouslander JG, Bliwise DL. Sleep-disordered breathing and 24-hour blood pressure pattern among older adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2009 Feb ;64(2):280-285.
54. Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med* 2003; 254: 6-12.
55. Kong J, Shepel PN, Holden CP, Mackiewicz M, Pack AI, Geiger JD. Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to Sleep. *J Neurosci*. 2002 Jul 1; 22 (13): 5581-7.
56. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and Sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol* 2004; 73: 379-96.
57. Verrier RL, Harper RM, Hobson JA. Cardiovascular physiology: central and autonomic regulation. In: M.H. Kryger, T. Roth and W.C. Dement, Editors, *Principles and Practice of Sleep Medicine* (4th ed.), W.B. Saunders, Philadelphia (2005), 192–202.

- 
58. Youngstedt SD, Kripke DF. Long Sleep and mortality: rationale for Sleep restriction. *Sleep Med Rev.* 2004; 8(3): 159-74.
59. Tamakoshi A, Ohno Y. Self-reported Sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study. *Sleep* 2004; 27: 51–54.
60. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with Sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(2): 131-6.
61. L. Mallon, J.-E. Broman, J. Hetta, Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Int Med* 2002; 251: 207–216.
62. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing Council. *Circulation* 2008;118:1080-111.
63. Coleman RM, Miles LE, Guilleminault CC, Zarcone VP Jr, van den Hoed J, Dement WC. Sleep-wake disorders in the elderly: polysomnographic analysis. *J Am Geriatr Soc.* 1981; 29 (7): 289-96.
64. Kripke DF, Ancoli-Israel S, Okudaira N. Sleep apnea and nocturnal myoclonus in the elderly. *Neurobiol Aging* 1982; 3(4): 329-36.
65. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14 (6): 486-95.
66. Fleury B. Sleep apnea syndrome in the elderly. *Sleep* 1992; 15: 39-41.
67. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1946-9.

- 
68. Drager LF, Lorenzi-Filho G. Sleep apnea and the risk of stroke in the elderly. *Stroke*. 2007;38 (3): 852.
69. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G. Severe Sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006; 37(9): 2317-21.
70. Lee AS, Amis T, Byth K, Larcos G, Kairatis K, Robinson T, Wheatley Jr. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep* 2008; 31(19): 1207-1213.
71. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Mecanismos e tratamento da hipertensão arterial refratária. *Arq. Bras. Cardiol* 2007; 88: 6.
72. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, Abreu Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Oliveira ACT, Fuchs SC, Fuchs FD: Obstructive Sleep apnea and Resistant Hypertension. A case-control study. *Chest* 2007; 132: 1858-1862.
73. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, Moreira LB, Fuchs SC, Fuchs FD: Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime Sleepiness, is associated with resistant hypertension: A case-control study. *AM J Hypertens* 2008; 21 832-835.
74. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000;283:1829-36.
75. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
76. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320:479-82.
77. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh

---

report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.

78. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99(4):1592-1599.

79. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1992;47(2):101-105.

80. Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, et al. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest*. 2002;122(3):840-851.

81. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, et al. Tongue Fat and its Relationship to Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2014;37(10):1639-1648.

82. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-3021.

83. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea – Clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev*. 2013;17(5):321-329. doi:10.1016/j.smrv.2012.08.002.

84. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M, et al. The impact of weight reduction in the prevention of the progression of obstructive sleep apnea: an explanatory analysis of a 5-year observational follow-up trial. *Sleep Med*. 2014;15(3):329-335.

85. Araghi MH, Chen Y-F, Jagielski A, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2013;36(10):1553-62, 1562A-1562E.

86. Khan A, King WC, Patterson EJ, et al. Assessment of Obstructive Sleep Apnea in Adults Undergoing Bariatric Surgery in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2 (LABS-2) Study. *J Clin Sleep Med*. January 2013. doi:10.5664/jcsm.2332.

- 
87. Rasmussen JJ, Fuller WD, Ali MR. Sleep apnea syndrome is significantly underdiagnosed in bariatric surgical patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(5):569-573.
88. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of Surgical Weight Loss on Measures of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2009;122(6):535-542.
89. Peromaa-Haavisto P, Tuomilehto H, Kössi J, et al. Obstructive sleep apnea: the effect of bariatric surgery after 12 months. A prospective multicenter trial. *Sleep Med*. 2017;35:85-90.
90. Maciejewski ML, Arterburn DE. Cost-effectiveness of bariatric surgery. *JAMA*. 2013;310(7):742-743.
91. American Heart Association. "Restricting calories may improve sleep apnea, blood pressure in obese people." ScienceDaily. ScienceDaily, 2014.
92. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M; Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:320-7.
93. Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, Kokkarinen J, Randell J, Tukiainen H, Vanninen E, Partinen M, Tuomilehto J, Uusitupa M, Seppä J; Kuopio Sleep Apnea Group. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:688-96.
94. Padmanabhan S, Chitharanjan AB, Ramkumar S, Nandakumar N, Ravindran C. Surgical-orthodontic management of severe sleep apnea. *J Clin Orthod*. 2011;45:507-12;516.
95. Bouchard C, Troulis MJ, Kaban LB. Management of obstructive sleep apnea: role of distraction osteogenesis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2009;21:459-75.

- 
96. Wittenborn W, Panchal J, Marsh JL, Sekar KC, Gurley J. Neonatal distraction surgery for micrognathia reduces obstructive apnea and the need for tracheotomy. *J Craniofac Surg.* 2004;15:623-30.
  97. Verse T, Kroker BA, Pirsig W, Brosch S. Tonsillectomy as a treatment of obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Laryngoscope.* 2000;110:1556-9.
  98. Mitchell RB. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography. *Laryngoscope.* 2007;117:1844-54.
  99. Kim SH, Eisele DW, Smith PL, Schneider H, Schwartz AR. Evaluation of patients with sleep apnea after tracheotomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:996-1000.
  100. 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.
  101. Giles TL, Lasserson TJ, Smith B, White J, Wright JJ, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001106.
  102. Gay P, Weaver T, Loubé D, Iber C; Positive Airway Pressure Task Force; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep.* 2006;29:381-401.
  103. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163:565-71.
  104. Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral Appliance therapy reduces blood pressure in obstructive Sleep apnea: a randomized, controlled Trial. *Sleep, Winchester* 2004; 27(5): 934-941.
  105. Milman RP, Redline S, Carlisle CC, Assaf A, Levinson PD. Daytime hypertension in obstructive Sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest,* 1991; 99: 861-866.



- 
106. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, Williamson B, Windler S, McEvoy RD. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011;34(1):111-9.
107. Claudia de Oliveira A, Martinez D, Massierer D, Gus M, Cadaval Gonçalves S, Ghizzoni F, Maria Steinhorst A, Beltrami Moreira L, Costa Fuchs S, Fuchs FD. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):345-7.
108. Rao M, Rajda G, Uppuluri S, Beck GR, Liu L, Bisognano JD. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a review of randomized trials. *Rev Recent Clin Trials*. 2010;5:35-42.
109. 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.
110. D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure—a prospective study. *Chest*. 1999;115(1):123-9.
111. Rajagopal KR, Bennett LL, Dillard TA, Tellis CJ, Tenholder ME Overnight nasal CPAP improves hypersomnolence in sleep apnea. *Chest* 1986; 90:172-7
112. Derderian SS, Bridenbaugh RH, Rajagopal KR. Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1988;94(5):1023-7.

- 
113. AlGhanim N, Comondore VR, Fleetham J, Marra CA, Ayas NT. The economic impact of obstructive sleep apnea. *Lung* 2008;186(1):7-12.
114. Bloch KE. Alternatives to CPAP in the treatment of the obstructive sleep apnea syndrome. *Swiss Med Wkly* 2006;136(17-18):261-7.
115. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, et al. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004435.
116. Ryan C, Lowe LL, Peat D, Fleetham JA, Lowe AA. A mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnea: effect on awake caliber of velopharynx. *Thorax*, London, v5, p 972-977, 1999.
117. Gale DL, Sawyer RH, Woodcock A, Stone P, Thompson R, O'Brien K. Do oral appliances enlarge the airway in patients with obstructive sleep apnea? A prospective computerized tomographic study. *Eur J Orthod*, London, v 22, p 159-168, 2000.
118. Kyung SH, Park YC, Pae YK. Obstructive sleep apnea with the oral appliance. Experience pharyngeal size and shape changes in three dimensions. *Angle Orthod*, Appleton, v 75, p 15-22, 2004.
119. Haviv Y, Bachar G, Aframian DJ, Almozni G, Michaeli E, Benoliel R. A 2-year mean follow-up of oral appliance therapy for severe obstructive sleep apnea; a cohort study. *Oral Dis*. 2014. doi: 10.1111/odi.12291. [Epub ahead of print]
120. Anandam A, Patil M, Akinnusi M, Jaoude P, El-Solh AA. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. *Respirology*. 2013;18(8):1184-90.
121. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, Kikinis R, White DP. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med* 2006;119:72.e9-72.e14.

- 
122. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL, White DP, Malhotra A. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest* 2007;131:1702–1709.
123. White DP(2005) Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1363–1370.
124. Martin SE, Mathur R, Marshall I, Douglas NJ. The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J.* 1997;10(9):2087-90.
125. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Med Ver.* 2003;7(1):9-33.
126. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H, Have TT, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women - effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):608-13.
127. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study.*Sleep*2008;31:1079–1085.
128. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31(8):1071-8.
129. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study.*PLoS Med*2009;6:e1000132.
130. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res.* 2009;18(4):397-403.
131. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J*2005;27:1–7.

- 
132. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative to mortality in sleep apnea. *Med Hypotheses* 2006;66:1069–1073.
133. Steiner S, Schueller PO, Schulze V, Strauer BE. Occurrence of coronary collateral vessels in patients with sleep apnea and total coronary occlusion. *Chest* 2010;137:516–520.
134. Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, Ghandour H, Perelman A, Hedner J, Lavie P. Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive air pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1624–1628.
135. Crow HC, Ship JA. Tongue strength and endurance in different aged individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51:M247-50.
136. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health*. 1988;78(5):544-7.
137. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*. 1988;94(1):9-14.
138. Gonzalez-Rothi RJ, Foresman GE, Block AJ. Do patients with sleep apnea die in their sleep? *Chest*. 1988;94(3):531-8.
139. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest*. 1988;94(6):1200-4.
140. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Kripke DF, Parker L, Cobarrubias M. Sleep apnea in female patients in a nursing home. Increased risk of mortality. *Chest*. 1989;96(5):1054-8.
141. Seppälä T, Partinen M, Penttilä A, Aspholm R, Tiainen E, Kaukianen A. Sudden death and sleeping history among Finnish men. *J Intern Med*. 1991;229(1):23-8.
142. Mant A, King M, Saunders NA, Pond CD, Goode E, Hewitt H. Four-year follow-up of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. *Sleep*. 1995;18(6):433-8.

- 
143. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, Khazeni N, Chinn A. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep*. 1996;19(4):277-82.
144. Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, Rubin AH. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep*. 1995;18(3):149-57.
145. Baltzan M, Suissa S. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors--a response to Lavie and collaborators. *Sleep*. 1997;20(5):377-80.
146. Noda A, Okada T, Yasuma F, Sobue T, Nakashima N, Yokota M. Prognosis of the middle-aged and aged patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;52(1):79-85.
147. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke*. 1996;27(2):252-9.
148. Lindberg E, Janson C, Svärdsudd K, Gislason T, Hetta J, Boman G. Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study. *Thorax*. 1998;53(8):631-7.
149. Young T, Finn L. Epidemiological insights into the public health burden of sleep disordered breathing: sex differences in survival among sleep clinic patients. *Thorax*. 1998;53 Suppl 3:S16-9.
150. Poceta JS, Loubé DI, Kellgren EL, Bizik K, Mitler MM. Mortality in Obstructive Sleep Apnea: Association with Impaired Wakefulness. *Sleep Breath*. 1999;3(1):3-8.
151. Newman AB, Spiekerman CF, Enright P, Lefkowitz D, Manolio T, Reynolds CF, Robbins J. Daytime sleepiness predicts mortality and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(2):115-23.
152. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):81-6.

- 
153. Mooe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1910-3.
154. Marti S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, Sagalés T, Quesada P, Morell F. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J.* 2002;20(6):1511-8.
155. Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, Engler R, Cohen-Zion M, Marler M. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest.* 2003;124(4):1400-5.
156. Roebuck T, Solin P, Kaye DM, Bergin P, Bailey M, Naughton MT. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J.* 2004;23(5):735-40.
157. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quintó L, Bechich S, García-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J.* 2004;24(2):267-72.
158. Turkington PM, Allgar V, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax.* 2004;59(5):367-71.
159. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2034-41.
160. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365(9464):1046-53.
161. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J.* 2005;25(3):514-20.

- 
162. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(20):2028-34.
163. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1625-31.
164. Gami AS, Rader S, Svatikova A, Wolk R, Herold DL, Huyber C, Winnicki M, Somers VK. Familial premature coronary artery disease mortality and obstructive sleep apnea. *Chest.* 2007;131(1):118-21.
165. Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. *J Sleep Res.* 2007;16(1):128-34.
166. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, Franklin KA. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2008;168(3):297-301.
167. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep.* 2008;31(8):1079-85.
168. Yegneswaran B, Shapiro C. Which is the greater sin? Continuing to smoke or non-compliance with CPAP therapy? *J Clin Sleep Med.* 2011;7(3):315-6.
169. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31(8):1071-8.
170. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000132.

- 
171. Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation*. 2008;118(9):955-60.
172. Nakamura HKT, Takara C, Tsukayama A, Tohyama K, Matsumoto T, Iseki K. A retrospective analysis of 4000 patients with obstructive sleep apnea in Okinawa, Japan. *Sleep Biol Rhythms*. 2009;7:103-12.
173. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009;18(4):397-403.
174. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14(2):131-6.
175. Korostovtseva LS, Sviryaev YV, Zvartau NE, Konradi AO, Kalinkin AL. Prognosis and cardiovascular morbidity and mortality in prospective study of hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome in St Petersburg, Russia. *Med Sci Monit*. 2011;17(3):CR146-53.
176. Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, Lam RW, Pack F, Staley B, Dinges DF, Pack AI. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. *Sleep*. 2011;34(4):435-42.
177. Johansson P, Alehagen U, Ulander M, Svanborg E, Dahlström U, Broström A. Sleep disordered breathing in community dwelling elderly: associations with cardiovascular disease, impaired systolic function, and mortality after a six-year follow-up. *Sleep Med*. 2011;12(8):748-53.
178. Johansson P, Alehagen U, Svanborg E, Dahlström U, Broström A. Clinical characteristics and mortality risk in relation to obstructive and central sleep apnoea in community-dwelling elderly individuals: a 7-year follow-up. *Age Ageing*. 2012;41(4):468-74.



- 
179. Marshall NS, Delling L, Grunstein RR, Peltonen M, Sjöström CD, Karason K, Carlsson LM, Hedner J, Stenlöf K, Sjöström L. Self-reported sleep apnoea and mortality in patients from the Swedish Obese Subjects study. *Eur Respir J.* 2011;38(6):1349-54.
180. Yeboah J, Redline S, Johnson C, Tracy R, Ouyang P, Blumenthal RS, Burke GL, Herrington DM. Association between sleep apnea, snoring, incident cardiovascular events and all-cause mortality in an adult population: MESA. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):963-8.
181. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012. 17;156(2):115-22.
182. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):190-4.
183. Rich J, Raviv A, Raviv N, Brietzke SE. All-cause mortality and obstructive sleep apnea severity revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147(3):583-7.
184. Bakker JP, Campbell AJ, Neill AM. Increased mortality risk in congestive heart failure patients with comorbid sleep apnoea: 10-year follow up. *Intern Med J.* 2012;42(11):1264-8.
185. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Nov 1;186(9):909-16.
186. Muraja-Murro A, Eskola K, Kolari T, Tiihonen P, Hukkanen T, Tuomilehto H, Peltonen M, Mervaala E, Töyräs J. Mortality in middle-aged men with obstructive sleep apnea in Finland. *Sleep Breath.* 2013;17(3):1047-53.

- 
187. Lee JE, Lee CH, Lee SJ, Ryu Y, Lee WH, Yoon IY, Rhee CS, Kim JW. Mortality of patients with obstructive sleep apnea in Korea. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(10):997-1002.
188. Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, Lee D, Corrao W, Malhotra A. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(8):767-72.
189. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the busselton health study cohort. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):355-62.
190. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Durán-Cantolla J, de la Peña M, Masdeu MJ, González M, Del Campo F, Serra PC, Valero-Sánchez I, Ferrer MJ, Marín JM, Barbé F, Martínez M, Farré R, Montserrat JM; Spanish Sleep Network. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Med*. 2014;15(7):742-8.
191. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(2):e1001599.
192. Nisar SA, Muppidi R, Duggal S, Hernandez AV, Kalahasti V, Jaber W, Minai OA. Impaired functional capacity predicts mortality in patients with obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(7):1056-63.
193. Huang CY, Chen YT, Wu LA, Liu CJ, Chang SC, Perng DW, Chen YM, Chen TJ, Lee YC, Chou KT. Sleep apnoea patients have higher mortality when confronting sepsis. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(1):38-45.
194. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Kripke DF, Parker L, Cobarrubias M. Sleep apnea in female patients in a nursing home. Increased risk of mortality. *Chest*. 1989;96(5):1054-8.

- 
195. Mant A, King M, Saunders NA, Pond CD, Goode E, Hewitt H. Four-year follow-up of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. *Sleep*. 1995;18(6):433-8.
196. Noda A, Okada T, Yasuma F, Sobue T, Nakashima N, Yokota M. Prognosis of the middle-aged and aged patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;52(1):79-85.
197. Marti S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, Sagalés T, Quesada P, Morell F. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1511-8.
198. Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, Engler R, Cohen-Zion M, Marler M. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest*. 2003;124(4):1400-5.
199. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009;18(4):397-403.
200. Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, Lam RW, Pack F, Staley B, Dinges DF, Pack AI. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. *Sleep*. 2011;34(4):435-42.
201. Johansson P, Alehagen U, Ulander M, Svanborg E, Dahlström U, Broström A. Sleep disordered breathing in community dwelling elderly: associations with cardiovascular disease, impaired systolic function, and mortality after a six-year follow-up. *Sleep Med*. 2011;12(8):748-53.
202. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health*. 1988;78(5):544-7.
203. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in

---

obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(9):909-16.

---

## ARTIGO 1

### Exploring the STOP-BANG Questionnaire for Obstructive Sleep Apnea Screening in the Elderly

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Obstructive sleep apnea (OSA) prevalence increases with age. Screening instruments become necessary in older age since OSA consequences are severer in seniors. The predictive role of sex, age, and body mass index (BMI) may change in older persons. We investigated the diagnostic performance of the STOP-BANG questionnaire in older individuals with aging-adapted score.

**METHODS:** Independent community-dwelling adults aged 65 years or older were screened for OSA using the STOP-BANG questionnaire and testing different adapted configurations and thresholds. The gold standard was the apnea-hypopnea index (AHI) from respiratory polygraphy performed in the public primary health care setting.

**RESULTS:** We recruited 458 persons with mean age of  $71 \pm 5$  years, 41% men, body mass index of  $28.5 \pm 4.6$  kg/m<sup>2</sup>. The prevalence of  $AHI \geq 5$  events/hour was 83%. Mild, moderate, and severe OSA were present in, respectively, 34%, 30%, and 19% of the sample. The STOP questionnaire alone had an area under the curve (AUC) of the ROC curve significantly lower than STOP-BANG and STOP+BMI $>28$  kg/m<sup>2</sup> (STOP-B28). Both STOP-BANG as STOP-B28 had high sensitivity and low specificity in all OSA levels. No difference of AUC was observed between STOP-BANG and STOP-B28.

**CONCLUSION:** The diagnostic performance of the STOP questionnaire in OSA screening in seniors is poor. The STOP-B28 performs in a similar fashion as the STOP-BANG with three less questions. Considering the 83% OSA prevalence, it may be also a valid approach for a

---

clinician to skip the questionnaires and screen for OSA starting with respiratory polygraphy or polysomnography in every senior.

## INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA), defined by an apnea-hypopnea index (AHI) equal or greater than 5 events/hour, is prevalent in about one third of the general population. OSA prevalence increases with age, reaching up to 95% after the 70's.<sup>1</sup>

The golden standard for OSA diagnosis is the full-night polysomnography performed at the sleep laboratory. However, this is a time-consuming and expensive procedure. Several screening tools were suggested to determine high OSA risk, encouraging the judicious use of sleep studies.<sup>2</sup>

Meta-analyses data indicate that the STOP-BANG questionnaire<sup>3</sup> has the best performance in OSA screening<sup>4,5</sup> Initially created to screen OSA in the surgical population, the STOP-BANG has four questions (STOP) on: **S**noring, **T**iredness during the daytime, **O**bserved apnea, and high blood **P**ressure; and four items (BANG) on physical features: **B**ody mass index >35 kg/m<sup>2</sup>, **A**ge >50 years, **N**eck circumference >40 cm, and male **G**ender.

The risk markers in the STOP-BANG may have different characteristics in young and older persons, which may demand restructuring the instrument. Most of the available studies using the STOP-BANG for sleep apnea screening were performed including middle-age populations.<sup>5</sup> We found no specific studies investigating the diagnostic performance of the STOP-BANG in a senior population.

The BANG features of the STOP-BANG are the ones more likely to need adaptations when used in older people. First, studies in older adults have concluded that people with a BMI in the overweight range had a similar or lower risk of mortality than those in the BMI normal range for younger adults.<sup>6,7</sup> Also, normal BMI (<25 kg/m<sup>2</sup>) is more prevalent in seniors than in

---

younger persons.<sup>8, 9, 10</sup> Second, Age being greater than 50 years in all elderly subjects, makes this question unnecessary. Third, Neck circumference is collinear with sex and BMI. Hence, it may be unnecessary to include this variable in seniors' OSA screening. Fourth, even though adult men are more likely to have OSA than women<sup>11</sup>, in seniors, the sex difference wanes.<sup>12</sup> The OSA prevalence in older men and women is quite similar.<sup>13</sup> Therefore, the usefulness of the Gender item in the STOP-BANG may be questionable for seniors.

We hypothesized that the STOP-BANG for OSA screening needs adaptations to retain its accuracy to determine OSA risk in older adults. The purpose of the present study was to analyze the diagnostic performance of the STOP-BANG questionnaire, and combinations of questions to indicate risk of OSA in older adults.

## **METHODS**

### *Study population*

We performed a cross-sectional study with independently-living older adults at least 65 years of age from the MEDIDAS cohort (GPPG n°. 15-0342). The subjects were included in the cohort between May 2014 and May 2018. From a database of individuals adscript to the primary health care unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre the participants were invited to attend the research center to perform OSA screening questionnaires and respiratory polygraphy. Exclusion criteria were: disability preventing to attend to the visit at the research center, incomplete data, unwillingness to submit to the home sleep apnea testing, previous treatment for sleep apnea, and presence of central sleep apnea. The Institutional Review Board (IRB0000921) approved the study. All patients signed a form consenting to the anonymous use of their data.

---

### *Measurements*

After written informed consent was obtained, they answered self-administered standardized questionnaires about their current life style, and health condition. The general health questionnaire included questions about whether subjects had hypertension, diabetes, medication use, physical activities, and surgeries.

We used the STOP-BANG questionnaire as screening tool. The STOP section includes four questions related to Snoring, Tiredness, Observed apnea, and high blood Pressure. Two or more yes answers to STOP questions indicate high OSA risk. The STOP-BANG includes four more questions besides the four from STOP. The questions are on: **BMI**  $>35 \text{ kg/m}^2$ , Age  $>50$  years, Neck circumference  $>40$  cm, and male Gender. Three or more yes answers to STOP-BANG questions indicate high OSA risk. In this study, all seniors count in the STOP-BANG with one point related to age  $>50$  years.

The clinical assessments performed included body weight and height measurements. The body mass index (BMI) was calculated as: weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Neck circumference was measured in centimeters at level of the cricothyroid membrane. Blood pressure was measured using an OMRON HEM 7130 automatic sphygmomanometer, in the sitting position after at least 15 minutes of rest.

### *Sleep study*

Older adults underwent home sleep apnea testing using the Somnocheck Effort, (Weinmann GmbH, Hamburg, Germany), a monitor with a SCOPER categorization of S0,C4,O1x,P2,E4,R2 (Sleep, Cardiovascular, Oximetry, Position, Effort, Respiratory),<sup>14</sup> that was validated against complete polysomnography by our study group.<sup>15</sup> Airflow and snoring were recorded by a nasal cannula; oxygen saturation and heart rate were recorded by a pulse oximeter. The same monitor also recorded body position and respiratory effort. One certified



---

technician scored respiratory events lasting 10 seconds or longer manually. OSA was defined by a 90% or greater drop in flow; hypopnea by a 30% or greater drop in flow accompanied by either a 3% or greater oxygen desaturation or an autonomic arousal identified by an increase of at least 6 beats per minute in heart rate. Dividing the total of apneas and hypopneas by the number of hours of artifact-free recording the AHI was calculated. Older adults with an AHI < 5 were classified as non-OSA; with AHI from 5 to 14, as mild OSA; with AHI from 15 to 29, as moderate OSA; and with AHI  $\geq$  30, as severe OSA.<sup>16</sup> A certified sleep medicine specialist reviewed all the sleep studies.

### *Statistical Analysis*

We compared categorical data using chi-square, and scale data using Student's t-test. The accuracy of the STOP and STOP-BANG questionnaires was described by sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV and NPV), positive likelihood ratio (PLR), and negative likelihood ratio (NLR). Data were analyzed using the SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and the receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed by the MedCalc for Windows software (version 18.4.1.0; MedCalc, Mariakerke, Belgium). Findings with probability of alpha error <0.05 were considered statistically significant.

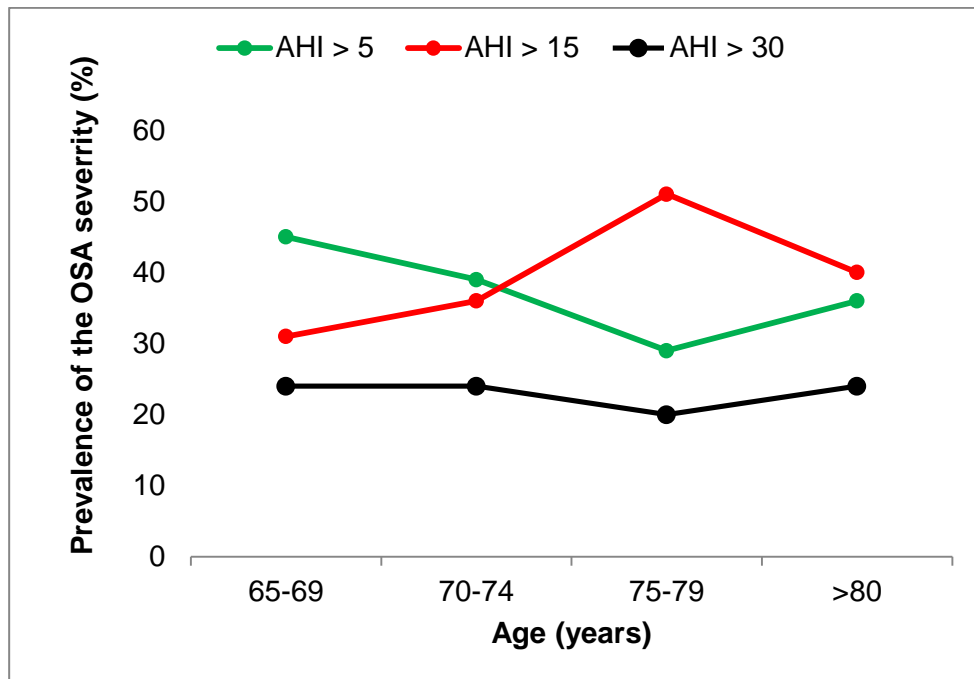
## **RESULTS**

General characteristics of the elderly sample are shown in **Table 1**. From a sample of 602 independent older adults from the community adscript to a primary health care unit, 458 were included, 41% men. Men and women had similar age (respectively, 71 $\pm$ 5.0 vs. 70 $\pm$ 4.9 years; P=0.050), apnea-hypopnea index (respectively, 20 $\pm$ 17 vs. 18 $\pm$ 15; P=0.15), and STOP score (respectively, 2.3 $\pm$ 1.1 vs. 2.4 $\pm$ 1.0; P=0.44). The STOP-BANG score was greater in men

than in women (respectively,  $4.8 \pm 3$  vs.  $3.7 \pm 1.2$ ;  $P < 0.001$ ). The BMI was lower in men than in women (respectively,  $27.9 \pm 4.0$  vs.  $28.8 \pm 5.0$  kg/m<sup>2</sup>;  $P = 0.03$ ).

<b>Table 1. General characteristics of the study population (n = 458).</b>	
Male sex, no. (%)	187 (41)
Age, years	71 ± 5.0
65-69, years	237 (52)
70-74, years	124 (27)
75-79, years	64 (14)
≥ 80, years	33 (7)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	28.4 ± 4.6
Body mass index ≥30 kg/m <sup>2</sup> , no. (%)	156 (34)
Body mass index ≥35 kg/m <sup>2</sup> , no. (%)	38 (8)
<b>Comorbidities</b>	
Hypertension, no. (%)	278 (61)
Antihypertensive drug use, no. (%)	314 (69)
Diabetes, no. (%)	74 (16)
Acute myocardial infarction, no. (%)	18 (3.9)
Stroke, no. (%)	13 (2.8)
<b>Respiratory polygraphy</b>	
Apnea-hypopnea index, events/hour	19 ± 16
Apnea-hypopnea index ≥5, no. (%)	381 (83)
Mean oxygen saturation, %	94 ± 2.0
Minimum oxygen saturation, %	82 ± 7.0
Mean heart rate, bpm	63 ± 10
Data are presented as mean ± SD or no. (%).	

**Figure 1** shows the prevalence of OSA severity in different age ranges. In the strata of age from 70 to 74 and of 80 years or older the severity of OSA classified by AHI has similar proportions.



**Figure 1.** Prevalence of OSA severity from AHI levels by age groups.

The proportion of older adults with  $\text{AHI} \geq 5$  events/hour was 83% ( $n=381$ ), being similar between men and women, respectively, 85% vs. 82% ( $P=0.54$ ). Mild, moderate, and severe OSA were present in, respectively, 34%, 30%, and 19% of the sample. OSA cases had greater BMI (respectively,  $28.7 \pm 4.7$  vs.  $26.4 \pm 3.7$   $\text{kg/m}^2$ ;  $P < 0.001$ ) than non-OSA cases; the neck circumference was non-significantly larger (respectively,  $39 \pm 3.8$  vs.  $38 \pm 4.4$  cm;  $P=0.08$ ).

Answers to STOP-BANG questionnaire categorized by OSA category defined at AHI cut point of 5 are seen in **Table 2**. Tiredness, observed apneas, STOP score,  $\text{STOP} \geq 2$  points, and  $\text{BMI} > 35$   $\text{kg/m}^2$ , STOP-BANG score,  $\text{STOP-BANG} \geq 3$  points were greater in OSA cases. The neck circumference  $> 40$  cm, male gender, snoring, and hypertension were similar.

**Table 2.** STOP-BANG and STOP questionnaires in older adults by obstructive sleep apnea (OSA) groups, defined as apnea-hypopnea index (AHI) equal or greater than 5 events/hour

	<b>TOTAL (n = 458)</b>	<b>Non-OSA (n = 77)</b>	<b>OSA (n = 381)</b>	<b>P-value</b>
<b>STOP questionnaire</b>				
Snoring, no. (%)	384 (84)	63 (82)	321 (84)	0.60
Tiredness, no. (%)	221 (48)	28 (36)	193 (51)	<b>0.02</b>
Observed Apneas, no. (%)	183 (40)	16 (21)	167 (44)	<b>&lt;0.001</b>
High Blood Pressure, no. (%)	298 (65)	46 (60)	252 (66)	0.28
STOP, total score	2.4 ± 1.0	2.0 ± 1.1	2.5 ± 1.0	<b>&lt;0.001</b>
STOP ≥ 2 points, no. (%)	367 (80)	53 (69)	314 (82)	<b>0.003</b>
<b>STOP-BANG questionnaire</b>				
Body Mass Index > 35 kg/m <sup>2</sup> , no. (%)	38 (8.3)	0 (0)	38 (10)	<b>0.004</b>
Age, years	71 ± 5.0	70 ± 5.3	71 ± 4.9	0.47
Neck Circumference >40, no. (%)	142 (31)	19 (25)	123 (32)	0.19
Male Gender, no. (%)	187 (41)	29 (38)	158 (42)	0.54
STOP-BANG, total score	4.2 ± 1.3	3.6 ± 1.3	4.3 ± 1.3	<b>&lt;0.001</b>
STOP-BANG ≥ 3 points, no. (%)	417 (91)	62 (81)	355 (93)	<b>&lt;0.001</b>

Data are presented as mean ± SD or no. (Percentage).

The STOP score  $\geq 2$  points predicted AHI  $\geq 5$  in 82% of the seniors and was capable to predict correctly 31% of the Non-OSA cases, 76% of the mild OSA cases, 82% moderate OSA cases, and 94% severe OSA cases. The STOP-BANG score  $\geq 3$  predicted the AHI  $\geq 5$  in 93% of the seniors and was capable to predict correctly 19% of the Non-OSA cases, 90% mild OSA cases, 94% moderate OSA cases, and 99% severe OSA cases.

Using the area under the ROC curve (AUC), we analyzed the diagnostic performance of different scores and tested several modified versions of the STOP-BANG. The highest AUC was obtained removing from the BANG section three questions: Age, Neck, and Gender. The item Age >50 years was removed for being a constant, the Neck circumference and the male Gender for not changing significantly the AUC when present in the score. BMI was the only variable significantly different between Non-OSA and OSA groups (**Table 2**). Using the

recommended 35 kg/m<sup>2</sup> BMI cut-point to predict AHI<sub>≥5</sub> showed an AUC of 0.55 (95% confidence interval – 0.48 to 0.61). The 28 kg/m<sup>2</sup> BMI cut-point to predict AHI<sub>≥5</sub> had an AUC significantly higher than the 35 kg/m<sup>2</sup> BMI cut-point (AUC= 0.64, 95% CI – 0.58 to 0.70). Therefore, we adopted the STOP-B28 (STOP+BMI>28 kg/m<sup>2</sup>) for the following analyses. The STOP-B28 mean score was higher in OSA than non-OSA (3.0 ± 1.2 vs. 2.3 ± 1.3, P<0.001). The STOP-B28 >1 point predicted AHI <sub>≥5</sub> in 89% of the seniors and classified correctly 23% of the Non-OSA cases, 83% mild OSA cases, 91% moderate OSA cases, and 98% severe OSA cases.

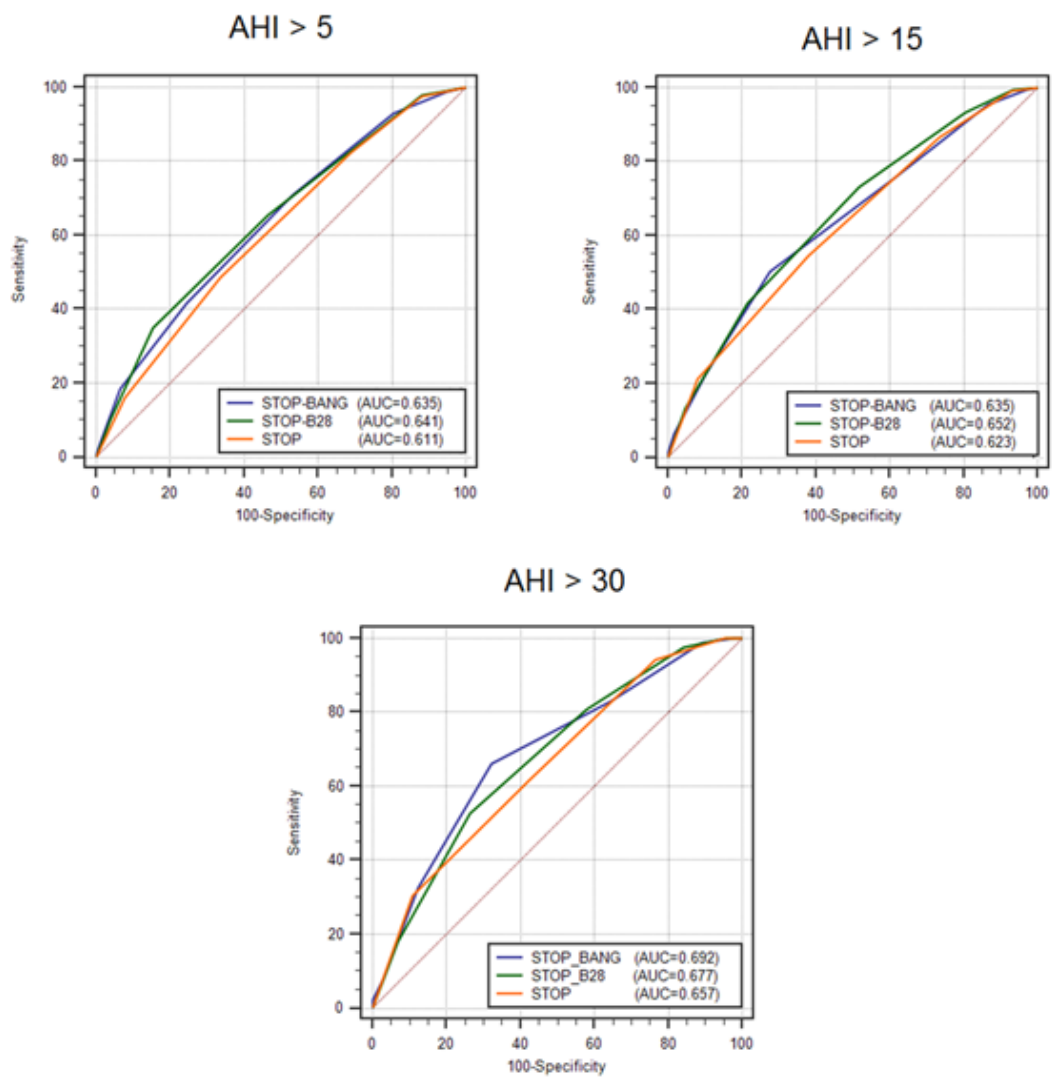
Comparing the AUC of STOP-BANG, STOP-B28, and STOP questionnaires, adding the BANG section to the STOP section does not increase significantly the AUC in comparisons with STOP alone. However, STOP-B28 is statistically superior to STOP alone and performed similarly to the STOP-BANG (**Table 3**). To predict AHI <sub>≥5</sub> as well as AHI <sub>≥15</sub>, the STOP-B28 questionnaire had the higher AUC, respectively, 0.64 and 0.65 (95%CI 0.60 to 0.69 and 0.61 to 0.70). To predict AHI <sub>≥30</sub>, the STOP-BANG questionnaire had the higher AUC, 0.69 (95%CI - 0.65 to 0.73) but it was virtually the same for all three instruments (**Figure 2**).

**Table 3.** Pairwise comparison of areas under the curve of the STOP-BANG, STOP-B28, and STOP questionnaires in older adults by AHI level.

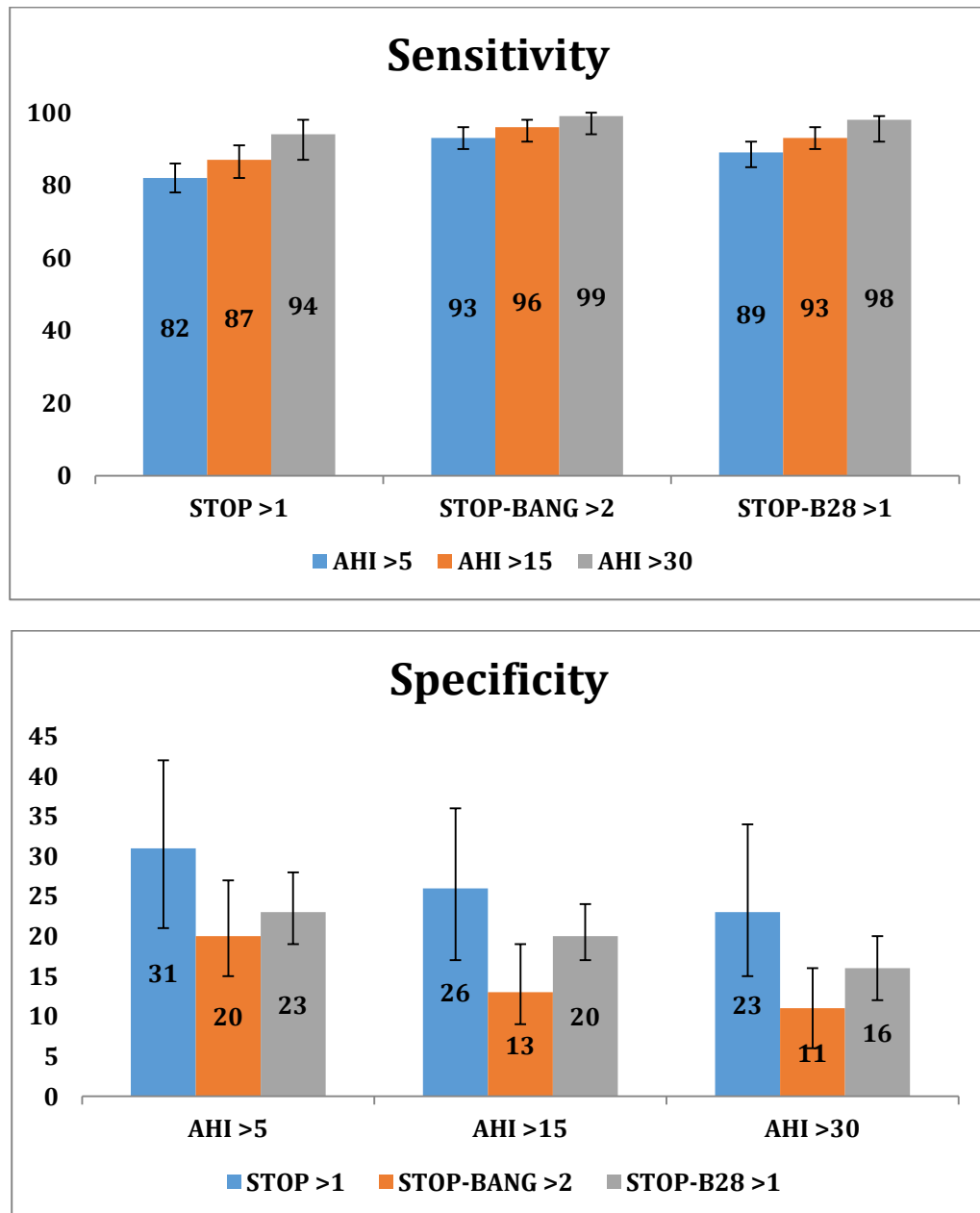
Criterion	STOP vs. STOP-BANG		STOP vs. STOP-B28		STOP-BANG vs. STOP-B28	
	Difference between AUC	P-value	Difference between AUC	P-value	Difference between AUC	P-value
AHI <sub>≥ 5</sub>	0.024	0.31	0.030	<b>0.04</b>	0.006	0.82
AHI <sub>≥ 15</sub>	0.012	0.46	0.029	<b>0.01</b>	0.017	0.37
AHI <sub>≥ 30</sub>	0.035	0.10	0.020	0.16	0.014	0.53

AHI: apnea-hypopnea index. AUC: area under the curve.

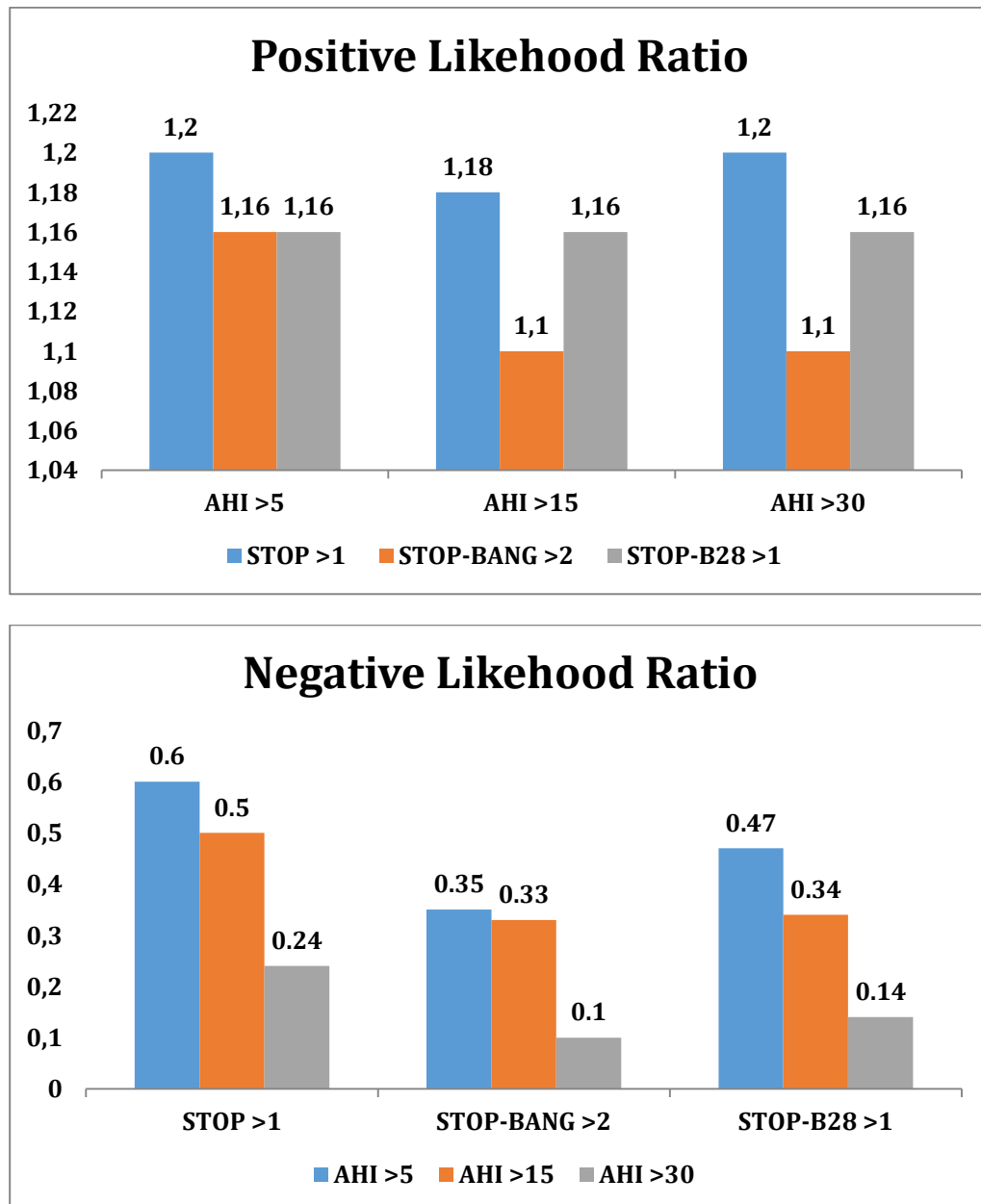
**Figure 2** present graphics of AUC of the three scores: STOP-BANG, STOP-B28, and STOP. All the three scores were statistically significant, but clinically non-significant since all have the AUC below 70.<sup>203</sup> **Figure 3 (A, B, and C)** displays sensitivity, specificity, PLR, NLR, PPV, and NPV of the three questionnaires for the different OSA severity levels. STOP questionnaire had poor diagnostic performance in seniors. Both STOP-BANG as STOP-B28 had high sensitivity and low specificity in all OSA levels.



**Figure 2.** ROC curves of the STOP-BANG, STOP-B28, and STOP scores in three levels of AHI.

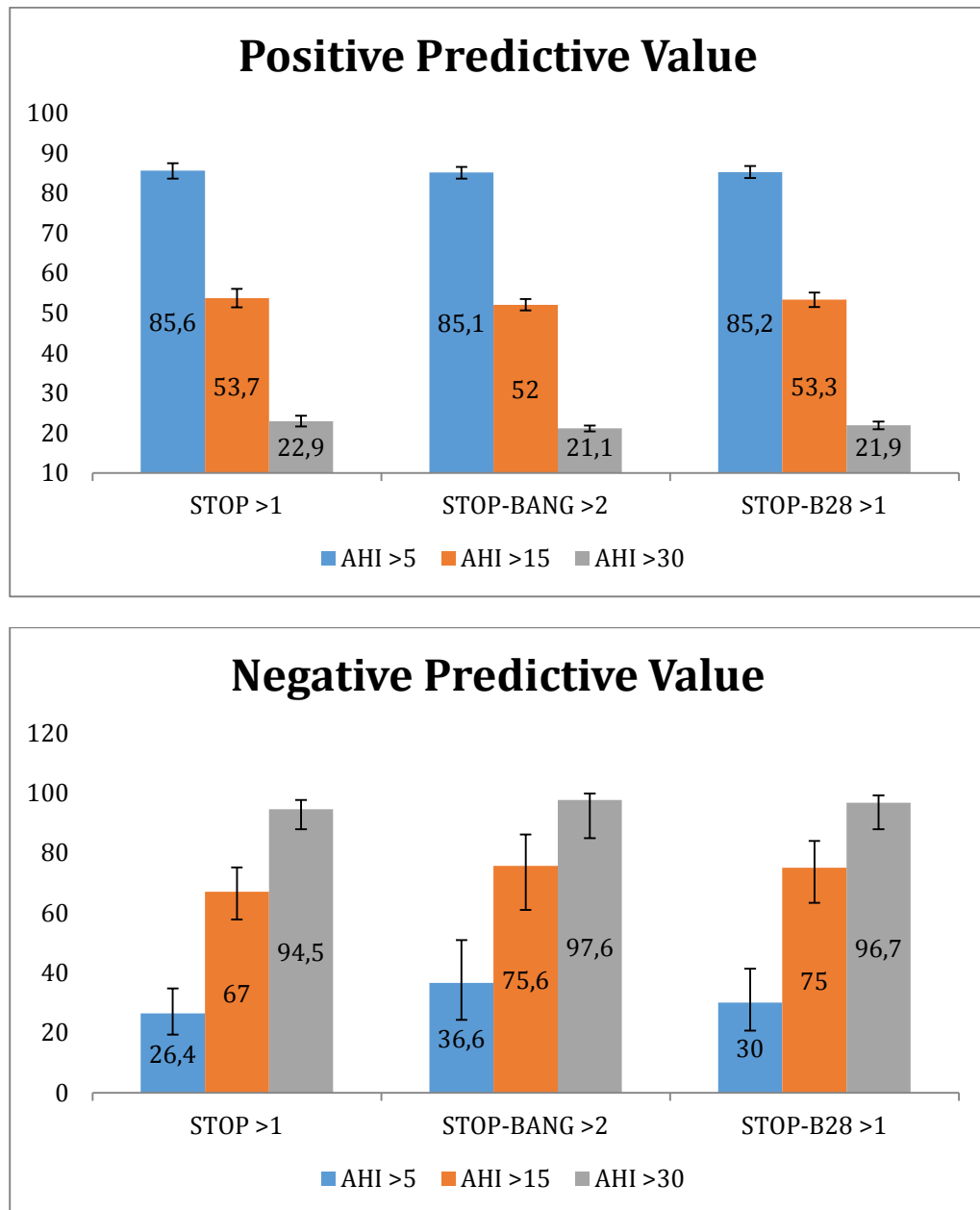


**Figure 3A.** Graphics of sensitivity and specificity by OSA severity and STOP, STOP-BANG, STOP-B28 scores.



**Figure 3B.** Graphics of Likelihood Ratio Positive and Negative by OSA severity and STOP, STOP-BANG, STOP-B28 scores.





**Figure 3C.** Graphics of Positive Predictive Value and Negative Predictive Value by OSA severity and STOP, STOP-BANG, STOP-B28 scores.

## DISCUSSION

In the present study, the STOP and STOP-BANG questionnaires had high sensitivity and low specificity to identify seniors with OSA. The proposed STOP-B28 score improves significantly the AUC and may enhance the applicability of a screening tool in seniors. Both STOP-BANG and STOP-B28 had a similar accuracy to predict  $AHI \geq 5$ . Although the STOP-

---

B28 did not perform significantly better than the STOP-BANG, it is a simpler OSA screening instrument.

The prevalence of  $AHI > 5$  in the present study was elevated, 83% of the sample. Therefore, the utility of using a screening method in face of a so high prior probability has to be discussed. A diagnostic test starts to show usefulness when the PLR is  $> 2$  and the NLR is  $< 0.5$ . With a PLR around 1.2 observed in the present study to detect  $AHI \geq 5$ , the tests utility is practically null as they increase the prior probability of 83% to a posterior probability of 82, 89, or 93%. However, the instruments could be useful to exclude  $AHI > 30$ , which has a prevalence of around 20%. At this OSA severity grade, any of the three instruments perform similarly well in terms of NPV or NLR. Using the NPV or the NLR to identify  $AHI < 30$  may be of importance to select patients in whom the investigation could be delayed for being the less severe cases.

To predict  $AHI \geq 30$ , a STOP-BANG score of 1 or 2 has an excellent NLR of 0.1. This means that a senior with only one or two positive answers in the STOP-BANG is 10 times less likely to have severe OSA than one with STOP-BANG score  $> 2$ , meaning that a negative questionnaire reduces ten times the prior probability of severe OSA, from 20% to 2%. From the perspective of the NPV, a STOP-BANG score of 1 or 2 has a NPV of 98%, indicating that a negative questionnaire reduces the prior probability of severe OSA to 2%.

To predict  $AHI \geq 30$ , a STOP-B28 score of 0 or 1 has a NLR of 0.14, meaning that a negative questionnaire reduces seven times the prior probability of severe OSA, from 20% to 3%. From the perspective of the NPV, a STOP-B28 score of 0 or 1 has a NPV of 97%, indicating that a negative questionnaire reduces the prior probability of severe OSA to 3%.

Many studies of OSA in elderly persons consider as OSA cases the individuals with  $AHI \geq 15$ .<sup>18, 19</sup> One could use as a clinically relevant screening cut off the  $AHI \geq 15$ . At this cut point, however, no improvement of the diagnostic performance is seen. The PPV is similar to

---

the flip of a coin and the NPV indicates that the probability of being “disease-free” is around 25%. The same reasoning can be employed regarding the screening of severe OSA. AHI>30 is a well-recognized and undebatable life threat. Using any of the instruments will be highly misleading either to confirm or to exclude a severe OSA cases in seniors.

Among the classical OSA confounders, sex, age, and BMI, BMI was the only one significantly, though weakly ( $r=0.3$ ;  $P<0.001$ ) correlated with the  $\ln$ AHI. In our sample, only 8.3% of the participants had a BMI>35 kg/m<sup>2</sup>. This might increase false negatives. Hence, we attempted other BMI cut points. Comparing AUC for three BMI cut-points of 35 kg/m<sup>2</sup>, 30 kg/m<sup>2</sup> and 28 kg/m<sup>2</sup>, the threshold that resulted in an AUC significantly larger than BMI 35 kg/m<sup>2</sup> was BMI 28 kg/m<sup>2</sup>. For that reason we preferred the 28 kg/m<sup>2</sup> cut point, recommended by OPAS for seniors as overweight cut point, taking into account the changes in body composition that occur with aging. A modified STOP-B30 instrument using the standard 30 kg/m<sup>2</sup> used for adults, obtained an AUC of 0.59. The STOP-B28 AUC of 0.64 was significantly larger.

Regarding the BMI in seniors, in the Wisconsin cohort the association of an AHI>15 with BMI was weaker in older than middle-aged adults. For an AHI>15, BMI had an odds ratio (95% confidence interval) of 2.0 (1.7-2.4) at the mean age of 40 years and at the mean age of 80 years the odds ratio is 1.3 (1.1-1.5).<sup>20</sup> Also, BMI below 25 kg/m<sup>2</sup> is more often present in seniors than in younger age groups, suggesting that a normal BMI does not protect against OSA.<sup>8, 9, 10</sup> Furthermore, loss of neuromuscular units with aging decreases muscle tone and facilitates airway collapsibility, independently of obesity.<sup>21</sup>

As already mentioned, the score on age>50 is a constant, not a variable. The neck circumference did not correlate significantly with the AHI or  $\ln$ AHI ( $r=0.09$ ;  $P=0.06$ ). It was, however, significantly correlated with the BMI ( $r=0.19$ ;  $P<0.001$ ) suggesting that this measurement may provide an OSA risk estimate that is collinear with the BMI. The exclusion

---

of the Neck item from the score results in an AUC of the modified instrument that is similar to that of the STOP-BANG.

The frequency of  $AHI \geq 5$  was similar in men and women (85 and 82%, respectively). The AHI, the STOP, and the frequency of comorbid hypertension and diabetes were also similar in men and women. This indicates that the utility of including the item Gender in the STOP-BANG may be minor. Indeed, in the present study the accuracy of the total score with or without this question changes negligibly.

In 2008, Chung et al.<sup>3</sup> developed the STOP-BANG questionnaire specifically for anesthesiologists to screen for OSA in the pre-operative of surgical patients. Because it is fast and easy-to-use, and mnemonic, STOP-BANG is widely used. It has been considered better than other questionnaires for OSA screening.<sup>22</sup> The original description of the STOP-BANG by Chung reported that in the cut-offs  $AHI \geq 5$ ,  $AHI \geq 15$ , and  $AHI \geq 30$  the STOP-BANG has higher sensibility than the STOP only, mainly in moderate and severe OSA patients. However, the specificity was low in the questionnaires in all cut-offs of the AHI. The STOP questions alone had moderate level of sensitivity (65.6% for  $AHI > 5$ ; 74.3% for  $AHI > 15$ ; 79.5% for  $AHI > 30$ ) and specificity (60.0% for  $AHI > 5$ ; 53.3 for  $AHI > 15$ ; and 48.6% for  $AHI > 30$ ) to detect OSA.<sup>23</sup> In our sample of elderly, the STOP-BANG  $> 2$  and STOP-B28  $> 1$  also reached high sensitivity and low specificity in all the cut-offs of the AHI. Nevertheless, the authors demonstrated greater area under the curve than ours. This is probably due to BANG items not fitting well the senior population.

In 2014, Chung and colleagues published another article<sup>24</sup> trying to improve the specificity of the STOP-BANG, avoiding the false positives. The authors concluded that in patients with STOP  $> 1$  point, male Gender and  $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$  were more predictive than Age  $> 50$  years and Neck circumference  $> 40$  cm. These results demonstrate that age has different influences on younger and older populations.

---

Studies analyzing the diagnostic performance of the STOP-BANG specifically in community-living senior populations were not found. A study in patients with chronic kidney disease<sup>25</sup> concludes, in agreement with us, that STOP-BANG performance is poor and recommends objective OSA diagnostic method in patients with renal disease. Another study assessing the diagnostic performance of the STOP-BANG in patients with type 2 diabetes mellitus with results of sensibility and specificity similar to ours, conclude indicating OSA screening using home sleep-monitoring devices instead of questionnaires.<sup>26</sup> These data suggests that the presence of comorbidities makes the STOP-BANG less accurate.

One limitation is selection bias. Recruitment of women was larger since they were more willing to participate. Most of the male subjects approached refused to participate, contrary to women. Retirement rates (90% of women and 30% of men) implying in more time available to attend visits to the research center is one possible reason for male underrepresentation in our sample.

In summary, the diagnostic performance of the STOP-Bang questionnaire in elderly is insufficient to recommend its ample utilization. In face of an 83% prior probability of OSA, it is justified for a clinician to advance the investigation using respiratory polygraphy or polysomnography, if available, in every person aged 65 years or more.

## REFERENCES

1. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6.
2. Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2009;110(4):928-39.
3. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 2016;149(3):631-8.

- 
4. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, Mokhlesi B, Chung F. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143697.
  5. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, Wang YC, Guilleminault C. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:57-70.
  6. Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(4):875-90.
  7. Cheng FW, Gao X, Mitchell DC, Wood C, Still CD, Rolston D, Jensen GL. Body mass index and all-cause mortality among older adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(10):2232-9.
  8. Chung S, Yoon IY, Lee CH, Kim JW. Effects of age on the clinical features of men with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2009;78(1):23-9.
  9. Sawanyawisuth K, Chindaprasirt J, Senthong V, Makarawate P, Limpawattana P, Domthong A, Silaruks S, Chumjan S. Lower BMI is a predictor of obstructive sleep apnea in elderly Thai hypertensive patients. *Sleep Breath*. 2013;17(4):1215-9.
  10. Ginevra Del Giudice, Antonello Colangeli, Paolo Carducci, Marina Carunchio, Roberta Di Crecchio, Alfeo Fiore-Donati. Sleep-disordered breathing (SDB) and obstructive sleep apnea (OSA) in elderly population with high and low BMI. *European Respiratory Journal* 2011 38: p2194;
  11. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17): 1230–5.
  12. Sforza E, Chouchou F, Collet P, Pichot V, Barthélémy JC, Roche F. Sex differences in obstructive sleep apnoea in an elderly French population. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1137-43.

- 
13. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81.
  14. Collop NA, Tracy SL, Kapur V, et al. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med.* 2011; 7: 531-548.
  15. Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest.* 2009; 135: 330– 336.
  16. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
  17. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, 2nd Ed. Chapter 5. New York, NY: John Wiley and Sons, 2000. Pp. 160 –164.
  18. Mant A, King M, Saunders NA, Pond CD, Goode E, Hewitt H. Four-year follow-up of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. *Sleep.* 1995;18(6):433-8.
  19. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, Khazeni N, Chinn A. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep.* 1996;19(4):277-82.
  20. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the sleep heart health study. *Arch Intern Med* 2002;162(8):893–900.
  21. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL, White DP, Malhotra A (2007) The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest* 131:1702–1709.
  22. Luo J, Huang R, Zhong X, Xiao Y, Zhou J. STOP-Bang questionnaire is superior to Epworth sleepiness scales, Berlin questionnaire, and STOP questionnaire in screening

---

obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(17):3065-3070.

23. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812-21.

24. Chung F, Yang Y, Brown R, Liao P. Alternative scoring models of STOP-Bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014;10(9):951-958.

25. Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, Turin TC, Hanly PJ. Diagnostic value of screening instruments for identifying obstructive sleep apnea in kidney failure. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(1):31-8.

26. Westlake K, Plihalova A, Pretl M, Lattova Z, Polak J. Screening for obstructive sleep apnea syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective study on sensitivity of Berlin and STOP-Bang questionnaires. *Sleep Med*. 2016 Oct;26:71-76.



---

## ARTIGO 2

### **Mortality of independently-living seniors and obstructive sleep apnea: a prospective cohort, preliminary data**

#### **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Clinic-based longitudinal studies indicate an increase in the mortality risk in severe obstructive sleep apnea (OSA). In contrast, population-based studies suggest no OSA-mortality association. The aim of the present study was to investigate whether OSA is a risk factor for mortality in independent community-dwelling seniors.

**METHODS:** A prospective cohort of adults aged 65 years or older was followed between 2014 and 2018. We randomly invited by telephone older adults adscript to the university-hospital affiliated Basic Health Unit to perform home sleep apnea testing. Those with apnea-hypopnea index (AHI) equal or greater than 5 were considered OSA cases. Subjects were monitored until October 2018, being fatal events the end-point.

**RESULTS:** Five hundred thirty-five seniors had the AHI measured and were followed during a median time of 28 months. Twelve deaths from all-causes occurred, the majority from cancer (8 deaths). The difference in death rate between cases and controls, respectively 2.5 and 1.1%, was non-significant by Kaplan-Meier ( $P=0.4$ ) curves analysis. Cox regression adjusted for sex, age $>74$  years, BMI $>30\text{Kg/m}^2$ , hypertension, and AHI $\geq 5$ , showed that, although none of the regressors were a significant predictor, AHI $\geq 5$  had the third higher effect size after male sex and age $>74$  years to explain death risk.

**CONCLUSION:** OSA severity may be a predictor of fatal events. These results are preliminary and of short-term follow-up. The ongoing cohort study will be reassessed in five years.

---

## INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is highly prevalent in the general population.<sup>1</sup> In older adults, the OSA prevalence may reach 80-95%.<sup>2,3,4</sup> OSA prevalence in young male adults may be 10 times higher than in their female counterparts,<sup>5</sup> but sex difference decreases with aging, becoming similar after the 60's.

The consequences of the OSA on the morbimortality in the elderly may be linked to medical conditions, such as hypertension, coronary artery disease, heart failure, and stroke.<sup>6,7,8,9</sup> Studies in younger adults show that an apnea-hypopnea index (AHI) of 5 or greater rise the risk of cardiovascular events and mortality.<sup>10, 11, 12, 13, 14</sup> In contrast, other studies do not demonstrate association of OSA with health and cardiovascular consequences in older adults.<sup>15, 16, 17, 18</sup>

Evidence focusing specifically in the older population is scarce. The few studies lack a clear picture about the relationship between OSA and mortality from all-causes and cardiovascular in these populations of advanced age. Most have a small number of elderly people, focusing mainly the results in middle-aged individuals.<sup>19,20</sup>

We hypothesized that OSA increases risk of fatal events in the elderly. The aim of the present study was to investigate whether OSA is a risk factor for mortality in independent community-dwelling older adults.

## METHODS

### *Study population*

We performed a prospective cohort study of older adults at least 65 years of age (MEDIDAS cohort; GPPG n°. 15-0342). The subjects were included between May 2014 and May 2018. From a database of individuals adscript to the primary health care unit of Hospital de Clinicas de Porto Alegre the participants were invited to attend the research center to

---

perform OSA screening questionnaires and respiratory polygraphy. Exclusion criteria were disability preventing to attend to the visit at the research center, unwillingness to submit to the home sleep apnea testing, previous treatment for sleep apnea, treatment for cancer in the last six months, and presence of central sleep apnea. The Institutional Review Board (IRB0000921) approved the study. All patients signed a form consenting to the anonymous use of their data.

#### *Data collection in the baseline*

After written informed consent was obtained, they answered self-administered standardized questionnaires about their current life style, and health condition. The general health questionnaire included questions about whether subjects had hypertension, diabetes, medication use, physical activities, and surgeries.

The clinical assessments included body weight and height measurements. The body mass index (BMI) was calculated as: weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Neck circumference was measured in centimeters at level of the cricothyroid membrane. Blood pressure was measured using an OMRON HEM 7130 automatic sphygmomanometer, in the sitting position after at least 15 minutes of rest.

#### *Sleep study*

Older adults underwent home sleep apnea testing using the Somnocheck Effort, (Weinmann GmbH, Hamburg, Germany), a monitor with a SCOPER categorization of  $S_0, C_4, O_{1x}, P_2, E_4, R_2$  (Sleep, Cardiovascular, Oximetry, Position, Effort, Respiratory),<sup>21</sup> that was validated against complete polysomnography by our study group.<sup>22</sup> Airflow and snoring were recorded by a nasal cannula; oxygen saturation and heart rate were recorded by a pulse oximeter. The same monitor also recorded body position and respiratory effort. One certified technician scored respiratory events lasting 10 seconds or longer manually. OSA was defined

---

by a 90% or greater drop in flow; hypopnea by a 30% or greater drop in flow accompanied by either a 3% or greater oxygen desaturation or an autonomic arousal identified by an increase of at least 6 beats per minute in heart rate. Dividing the total of apneas and hypopneas by the number of hours of artifact-free recording the AHI was calculated. A certified sleep medicine specialist reviewed all the sleep studies.

#### *Follow-up and main end-point of the study*

The latest data collection on fatal outcome was in October 31, 2018. Vital status was assessed by official death certificates at each six months. The end-point, designed before the study started, was death from all-causes.

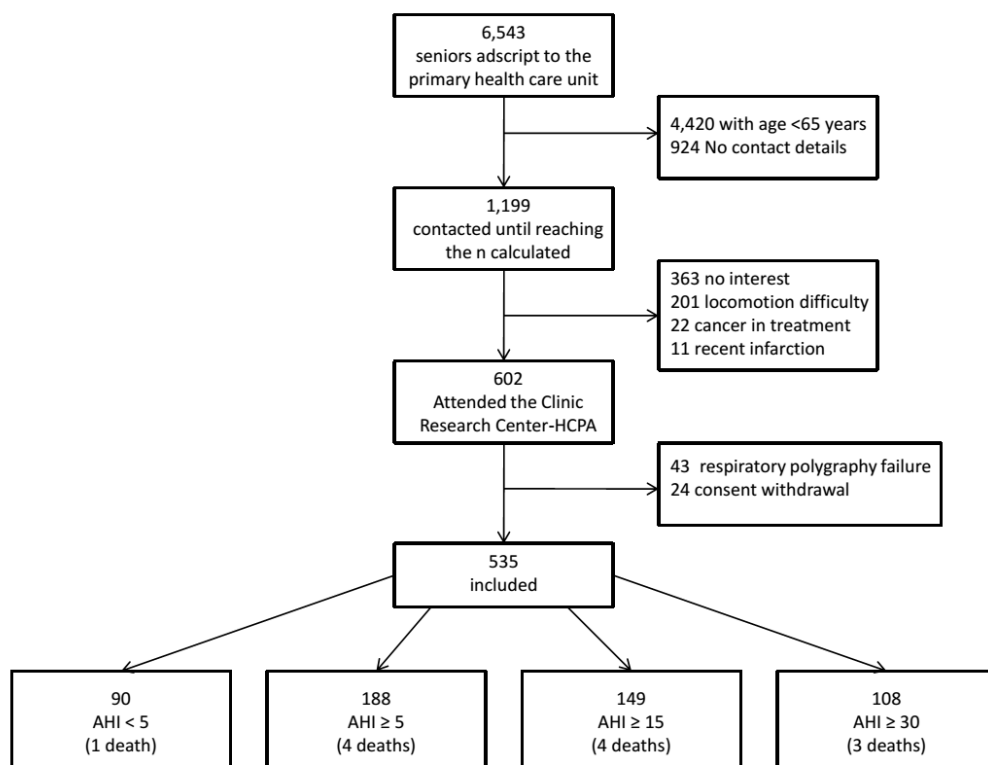
#### *Statistical Analysis*

The sample size was calculated in 602 participants based in the unadjusted hazard ratio of 3.09 described by Martínez-García<sup>36</sup> in a cohort of elderly persons, for alpha of 0.05 and 80% power. We compared categorical data using chi-square, and scale data using Student's t-test. The baseline differences between the groups were analyzed by one-way analysis of variance with Bonferroni correction or by chi-square test and Fisher exact tests, as appropriate for qualitative variables. Cumulative cardiovascular mortality for each OSA group was calculated according to the Kaplan-Meier method, and mortality curves were compared by log-rank test. Clinically relevant variables, in the opinion of the researchers, were entered into a Cox proportional hazard model analysis to determine the variables independently associated with mortality in the study groups. The following variables were finally selected to enter in the Cox model: age, BMI, sex, hypertension, and AHI  $\geq 5$ . Data were analyzed using the SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Findings with  $P < 0.05$  of alpha error were considered statistically significant.

## RESULTS

After the criteria assessment were included 535 individuals (**Figure 1**). In the total sample, 40 percent were men, with a mean age of  $71 \pm 5.0$  years and 445 (83%) were OSA cases ( $AHI \geq 5$  events/hour). The proportion of older adults with  $AHI \geq 5$  events/hour was similar between men and women, respectively, 84% vs. 82% ( $P=0.58$ ).

Characteristics of the senior classified by  $AHI \geq 5$  are seen in the **Table 1**. The variables BMI,  $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, hypertension and anti-hypertensive drug use were significantly greater in the OSA group than in the Non-OSA group.



**Figure 1.** Flow chart.

**Table 1.** Characteristic of the sample categorized by OSA group.

<b>Variables</b>	<b>TOTAL (n = 535)</b>	<b>Non-OSA (n = 90)</b>	<b>OSA (n = 445)</b>	<b>P-value</b>
Male sex, no. (%)	216 (40)	34 (38)	182 (41)	0.58
Age, years	71 ± 5.0	70 ± 5.1	71 ± 4.8	0.32
Age >74 years, no. (%)	110 (21)	18 (20)	92 (21)	0.89
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	28.4 ± 4.6	26.4 ± 3.7	28.7 ± 4.7	<b>&lt;0.001</b>
Body mass index ≥30 kg/m <sup>2</sup> , no. (%)	172 (33)	12 (14)	160 (37)	<b>&lt;0.001</b>
Hypertension, no. (%)	310 (58)	40 (44)	270 (61)	<b>0.004</b>
Anti-hypertensive drug use, no. (%)	341 (64)	46 (51)	295 (66)	<b>0.006</b>
Diabetes, no. (%)	85 (16)	10 (11)	75 (17)	0.17
Acute myocardial infarction, no. (%)	19 (4.0)	02 (2.2)	17 (3.8)	0.46
Stroke, no. (%)	15 (3.0)	04 (4.4)	11 (2.5)	0.30
Apnea-hypopnea index, events/hour	19 ± 16	3 ± 1	22 ± 16	-
Minimum oxygen saturation, %	82 ± 7.2	88 ± 3.5	81 ± 7.3	-

Data are presented as mean ± SD or n. (Percentage). AHI = Apnea-hypopnea index

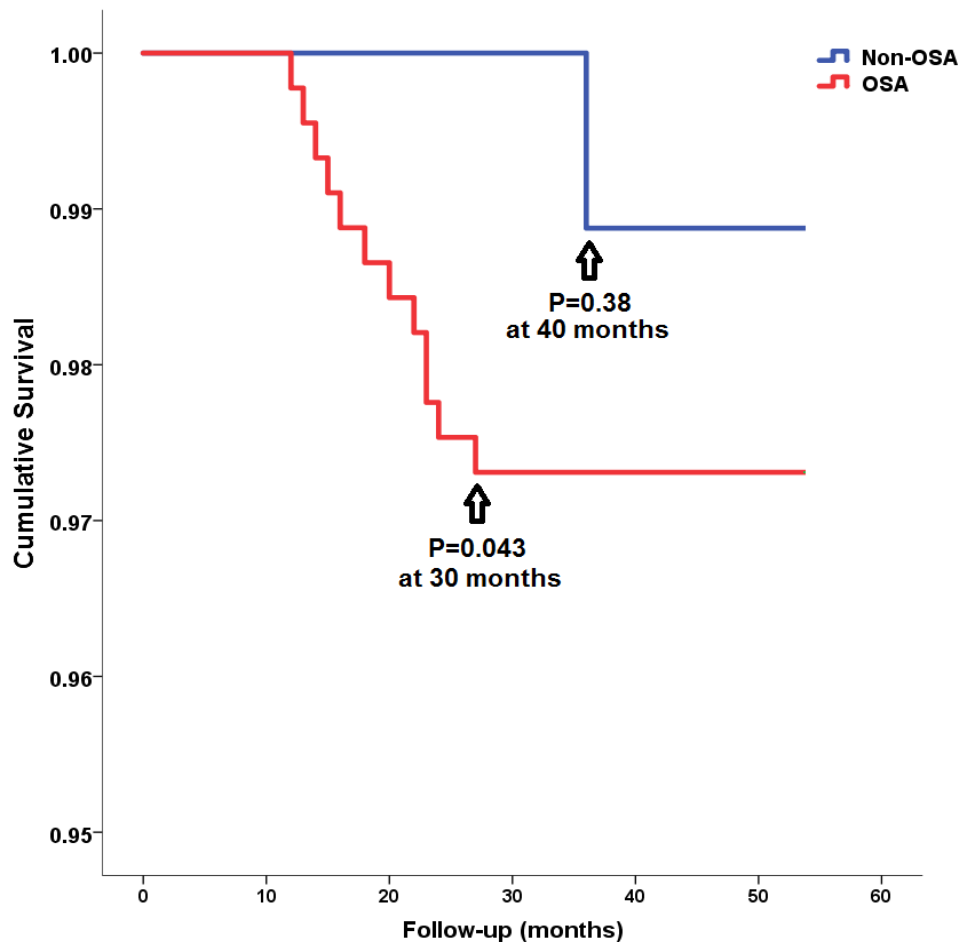
The median follow-up was 28 months (25-75% quartiles; 21-46 months), during which 12 participants were identified by the Health Secretariat system among the death certificates (2%). The cause of death were: in the Non-OSA group, 1 death from cancer; and in the OSA group, 6 from cancer, 4 from cardiovascular causes, and 1 from other causes (**Table 2**).

**Table 2.** Causes of death.

Subject	Gender	AHI	Age (years)	Cause of death	Time of death (hour : min)	Time of survival (months)
1	F	39.2	66	cardiovascular	0:30	12
2	M	123.5	65	cardiovascular	9:41	13
3	M	10.9	69	neoplasia	23:18	14
4	F	30.3	77	neoplasia	21:00	15
5	M	10.0	71	neoplasia	19:08	16
6	M	4.8	70	neoplasia	13:51	18
7	F	16.0	69	neoplasia	11:05	20
8	M	14.8	72	neoplasia	16:10	22
9	M	21.1	78	cardiovascular	2:50	23
10	F	24.9	85	cardiovascular	3:15	23
11	F	13.6	68	undetermined	9:40	24
12	M	25.5	75	neoplasia	5:00	27

AHI: apnea-hypopnea index; M: male; F: female.

**Figure 2** shows Kaplan-Meier curves comparing OSA and non-OSA groups at  $AHI \geq 5$  events/hour. Cumulative mortality was non-significantly different between groups in any of the attempted comparisons. However, a trend of association between OSA and cumulative mortality was observed at 30 months, when no deaths had occurred in the control group; the log-likelihood chi-square was 4.099 ( $P= 0.043$ ) without Yates's correction and with the zero frequency changed to 0.0000001; using Wilson's score method, not continuity-corrected (Newcombe's method 10), the 95% C.I. of the P for difference was 0.018 to 0.044.



**Figure 2.** Kaplan-Meier curve by OSA group.

No significant difference was found between Non-OSA and OSA groups after adjustment for the regressors sex, age >74 years, BMI >30Kg/m<sup>2</sup>, hypertension, and AHI  $\geq$ 5, included in the model individually or all at the same time. The best Cox regression model obtained had a Nagelkerke r square of 0.12.

## DISCUSSION

In the present study, no significant group association of AHI  $\geq$ 5 with mortality from all-causes in seniors was observed. Overall the 12 deaths represent a mortality rate of 6/1000/year that is lower than expected for the age range included (16/1000/year). Interestingly, the four



---

cardiovascular deaths occurred only among the elderly with moderate to severe OSA. This can be due to the selection criteria, mainly the need to attend the visits at the clinical research center.

Although there are several studies demonstrating association between mortality and OSA in middle-age individuals, mostly men<sup>23, 24, 25</sup> few studies are focused in the elderly population. The difficulty to establish a distinction between the physiological and the pathological aspects of fatal events at older age may be one of the reasons for this kind of study being less frequent. No population-based cohort demonstrating association of mortality and OSA in seniors was found. Two population-based reports from the Sleep Heart Health Study cohort investigated the association of OSA with death and cardiac events in a subgroup of individuals aged 40 years or greater concluded that all-cause mortality was associated with OSA only in individuals younger than 70 years.<sup>26, 27</sup>

Some clinic-based studies investigating the relationship between mortality risk and OSA in seniors also report no association. Bliwise et al.<sup>28</sup> published the first report on mortality and OSA in older adults. Following 198 seniors aged  $\geq 65$  years during 12 years the authors described a weak of OSA-mortality relationship. Lavie et al.<sup>29</sup> followed older adults with age  $\geq 65$  years during 5 years and observed low rate of mortality of elderly with OSA in comparison to elderly from a population cohort. Mant et al.<sup>30</sup> and Johansson et al.<sup>31</sup> investigated older adults with age  $>70$  years and no association was established between OSA and mortality.

Studies that demonstrated a significant association of mortality with OSA were all from clinic samples. Ancoli-Israel et al. during 14 years published three reports involving older adults and mortality. In two<sup>32, 33</sup> the authors described that the OSA severity is directly associated with morbidity and mortality of older adults. On the third,<sup>34</sup> they described the association of heart failure and central apnea with the mortality in older men. Gooneratne et al.<sup>35</sup> observed in a clinic-based cohort followed during 14 years, that  $AHI > 20 +$ sleepiness

---

increased 2.3 fold the risk of mortality in older adults. A large Spanish study, including 939 older adults with OSA demonstrated that untreated severe OSA was associated with risk of all-cause and cardiovascular mortality.<sup>36</sup>

The main limitations of our study are: first, we were unable to confirm OSA treatment interventions; second, the small number of fatal events reduces the statistical power of the study; third, the use of respiratory polygraphy as the diagnostic method may have provided a more conservative estimate of the AHI. We employed a real-life diagnostic algorithm that could be incorporated in the public health setting. The use of respiratory polygraphy may underestimate the AHI for the recording time being longer than the sleep time, leading to the underestimation of participants' OSA severity category. If polysomnography had been used, the only deceased person in the non-OSA group, who had an AHI of 4.8, might have been classified as an OSA case, leaving zero deaths in the non-OSA group. Therefore, the use of respiratory polygraphy makes the conclusions of our study more conservative. The respiratory polygraphy devices used in our study were validated previously. Fourth, the causes of death were not verified by autopsy, although we checked the reliability of the death certificates in all cases by phone calls to family members.

In summary, OSA severity may be a predictor of fatal events in older adults. Few fatal outcomes do not allow confirming a possible association between mortality and OSA severity in the elderly. These results are preliminary and of short-term follow-up. The ongoing cohort study will be reassessed when 5 five years of follow-up are completed.

## **REFERENCES**

1. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81.

- 
2. Carskadon MA, Dement WC. Respiration during sleep in the aged human. *J Gerontol* 1981;36(4):420–3.
  3. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al. Sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep* 1991;14(6):486.
  4. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
  5. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17): 1230–5.
  6. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(8):686-717.
  7. Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, et al. Association of incident obstructive sleep apnea with outcomes in a large cohort of US veterans. *Thorax* 2016;70(9):888-95.
  8. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martí'nez-Vila E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37(9):2317–21.
  9. Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S, et al. Sleep disordered breathing and risk of stroke in older community-dwelling men. *Sleep* 2015;39(3):531–40.
  10. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283(14):1829–36.
  11. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353(19):2034–41.

- 
12. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365(9464):1046-53.
  13. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009;6(8):e1000132.
  14. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31(8):1071-8.
  15. Strand LB, Carnethon M, Biggs ML, et al. Sleep disturbances and glucose metabolism in older adults: the cardiovascular health study. *Diabetes Care* 2015;38(11):2050–8.
  16. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. *Med Hypotheses* 2006; 66(6):1069–73.
  17. Tuohy CV, Montez-Rath ME, Turakhia M, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular risk in older patients initiating dialysis in the United States: a retrospective observational study using Medicare data. *BMC Nephrol* 2016;17:16.
  18. Javaheri S, Sharma RK, Wang R, et al. Association between obstructive sleep apnea and left ventricular structure by age and gender: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Sleep* 2016;39(3):523–9.
  19. Noda A, Okada T, Yasuma F, Sobue T, Nakashima N, Yokota M. Prognosis of the middle-aged and aged patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998;52(1):79-85.
  20. Marti S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, Sagalés T, Quesada P, Morell F. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J.* 2002;20(6):1511-8.
  21. Collop NA, Tracy SL, Kapur V, et al. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med.* 2011; 7: 531-548.

- 
22. Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009; 135: 330– 336.
  23. Martins EF, Martinez D, da Silva FABS, Sezerá L, da Rosa de Camargo R, Fiori CZ, Fuchs FD, Moraes RS. Disrupted day-night pattern of cardiovascular death in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2017;38:144-150.
  24. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea–hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–1053.
  25. Campos-Rodríguez F, Pen˜a-Grin˜án N, Reyes-Nun˜ez N, de la Cruz-Morón I, Pérez-Ronchel J, de la Vega-Gallando F, Fernandez-Palacin A. Mortality in obstructive sleep apnea–hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005;128:624–633.
  26. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009;6(8):e1000132.
  27. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122(4): 352–60.
  28. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Porsley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health*. 1988;78(5):544-7.
  29. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009;18(4):397-403.
  30. Mant A, King M, Saunders NA, Pond CD, Goode E, Hewitt H. Four-year follow-up of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. *Sleep*. 1995;18(6):433-8.
  31. Johansson P, Alehagen U, Ulander M, Svanborg E, Dahlström U, Broström A. Sleep disordered breathing in community dwelling elderly: associations with cardiovascular disease,

---

impaired systolic function, and mortality after a six-year follow-up. *Sleep Med.* 2011;12(8):748-53.

32. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Kripke DF, Parker L, Cobarrubias M. Sleep apnea in female patients in a nursing home. Increased risk of mortality. *Chest.* 1989;96(5):1054-8.

33. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, Khazeni N, Chinn A. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep.* 1996;19(4):277-82.

34. Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, Engler R, Cohen-Zion M, Marler M. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest.* 2003;124(4):1400-5.

35. Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, Lam RW, Pack F, Staley B, Dinges DF, Pack AI. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. *Sleep.* 2011;34(4):435-42.

36. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(9):909-16.

---

## CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foi demonstrada a alta prevalência de apneia obstrutiva do sono em idosos com idade de 65 anos ou mais, particularmente em homens, atendidos na abrangência de uma Unidade Básica de Saúde. Mesmo havendo poucos estudos específicos em populações idosas, esse resultado concorda com a maioria dos estudos disponíveis.

Como objetivo principal da tese de doutorado, os dados levantados e analisados da coorte prospectiva MEDIDAS com seguimento de quatro anos não demonstraram aumento significativo no risco de mortalidade de idosos com apneia obstrutiva do sono. Este estudo concorda com estudos de base populacional que analisaram mortalidade por todas as causas em idosos com apneia obstrutiva do sono. No entanto, a mediana de seguimento dos participantes da coorte foi de apenas 28 meses, menor do que a maioria das coortes publicadas anteriormente. Provavelmente um tempo maior de seguimento demonstre taxas maiores de mortalidade. Outro ponto que se deve levar em consideração é o fato de que apenas um óbito ocorreu no grupo sem apneia obstrutiva do sono, enquanto ocorreram doze óbitos nos casos com apneia obstrutiva do sono, mostrando uma tendência de maior risco de mortalidade em idosos com apneia obstrutiva do sono. Por esse motivo, uma análise quando a coorte completar cinco anos é necessária.

No que tange à triagem de casos de apneia obstrutiva do sono em idosos, a partir de questionários, foi investigado se o questionário STOP-BANG tem um ótimo desempenho diagnóstico em uma população de adultos mais velhos, assim como ocorre em populações de adultos mais jovens. No entanto, os resultados apontaram que o questionário STOP-BANG é pouco acurado para a população idosa, sendo ainda a polissonografia ou poligrafia respiratória a melhor opção para diagnosticar apneia obstrutiva do sono nessa população.