

**MARCADORES DE INFLAMAÇÃO E DE DANO NEUROCOGNITIVO
EM IDOSOS COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO**

DISSERTAÇÃO

Lauren Sezerá Costa

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA E
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**MARCADORES DE INFLAMAÇÃO E DE DANO NEUROCOGNITIVO EM IDOSOS COM
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Autor: Lauren Sezerá Costa

Orientador: Prof. Dr. Ruy Silveira Moraes

*Dissertação submetida como requisito para
obtenção do grau de mestre ao Programa de
Pós Graduação em Ciências da Saúde, Área de
Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Sezerá Costa, Lauren
MARCADORES DE INFLAMAÇÃO E DE DANO NEUROCOGNITIVO
EM IDOSOS COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO / Lauren
Sezerá Costa. -- 2022.
89 f.
Orientador: Ruy Silveira Moraes Filho.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. idosos. 2. apneia obstrutiva do sono. 3.
inflamação. 4. dano neurológico. I. Silveira Moraes
Filho, Ruy, orient. II. Título.

Aos meus pais, Jandira e Laurindo,
por nunca me deixarem desistir e sempre me estimularem
à novos aprendizados.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ruy Silveira Moraes Filho, obrigado pela compreensão em todas as etapas vivenciadas. Agradeço imensamente por ter me acolhido como sua aluna, pelo constante incentivo e confiança, e por me guiar no desenvolvimento científico acadêmico com leveza.

Ao Prof. Dr. Denis Martinez, obrigado pela constante presença em toda a caminhada acadêmica, desde a graduação. É uma imensa honra tê-lo como referência de orientador e pesquisador há mais de nove anos, me repassando todo o conhecimento possível sobre o sono, tornando-se um mentor na área do sono.

À minha família, em especial meus pais, obrigado por sempre me incentivarem a persistir nos meus sonhos e objetivos, independente de quão grande fosse a adversidade.

Aos meus amigos, obrigado por entenderem os inúmeros momentos de ausência que tive para conseguir concluir esta etapa.

Aos colegas do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Sono – LIPES/HCPA, pelo companheirismo e ajuda mútua nos estudos.

Aos colegas de mestrado, acadêmicos e bolsistas de iniciação científica, especialmente Laura Cortes, pela colaboração em diversas etapas desta pesquisa.

À Unidade de Pesquisa Laboratorial e o Laboratório Central de Análises Clínicas do HCPA, em especial Hugo Bock e Alice Machado, que possibilitou a realização das análises bioquímicas.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), pela oportunidade de ensino qualificado.

Às Instituições de fomento à pesquisa, Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE-HCPA), pelo apoio financeiro e incentivo para realização de pesquisas científicas.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE QUADROS	11
LISTA DE TABELAS	12
Resumo.....	13
Abstract.....	15
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1. MARCO TEÓRICO CONCEITUAL.....	17
2.2. EPIDEMIOLOGIA DO IDOSO	19
2.3. APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	19
2.3.2. Epidemiologia da Apneia Obstrutiva do Sono	22
2.3.3. Diagnóstico.....	24
2.3.3.1. Polissonografia.....	24
2.3.3.2. Poligrafia Portátil	26
2.3.3.3. Questionários de avaliação da AOS.....	29
2.3.3.3.1. Escala de Sonolência de Epworth.....	29
2.3.3.3.2. Questionário STOP-BANG	30
2.3.3.3.3. Questionário de Berlim	31
2.3.3.3.4. Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh	32
2.3.4. Patogênese	32
2.3.4.1. Mecanismos mediados pela obesidade.....	32
2.3.4.2. Mecanismos mediados pelo sexo.....	36
2.3.4.3. Mecanismos mediados pela idade	37
2.3.5. Consequências da apneia obstrutiva do sono.....	39
2.3.5.1. Cardiovasculares.....	39

2.3.5.2. Síndrome metabólica.....	40
2.3.5.3. Depressão	41
2.3.5.4. Estresse oxidativo	42
2.3.5.5. Qualidade de vida.....	42
2.4. Dano Neurocognitivo	43
3. JUSTIFICATIVA	46
4. PROBLEMA DE PESQUISA	46
5. HIPÓTESE DE PESQUISA	46
6. OBJETIVOS	46
6.1. OBJETIVO GERAL	46
6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
7. MÉTODOS	47
7.1. DELINEAMENTO DE PROJETO	47
7.2. LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	47
7.3. AMOSTRA.....	47
7.3.1. Critérios de Inclusão.....	47
7.3.2. Critérios de Exclusão.....	47
7.4. PROCEDIMENTOS DE PESQUISA	48
7.4.1. Índice de apneia-hipopneia (IAH)	48
7.4.2. Qualidade de Vida.....	48
7.4.3. Desfechos Funcionais do Sono	48
7.4.4. Sintomas de Depressão	49
7.4.5. Avaliação Cognitiva.....	49
7.4.6. Análise bioquímica	49
7.5. MÉTODO ESTATÍSTICO	50
7.5.1. Cálculo Amostral	50
7.5.2. Análise Estatística	52

7.6. Aspectos éticos	53
8. RESULTADOS	53
9. DISCUSSÃO	59
10. Conclusão e considerações finais	61
11. Apoio financeiro.....	62
APÊNDICE	63
APÊNDICE A – Escala de Sonolência de Epwort	64
APÊNDICE B – Questionário stop-bang	66
APÊNDICE C - Questionário WHOQOL-OLD	67
APÊNDICE B - Questionário WHOQOL Abreviado.....	72
APÊNDICE C - Inventário de Depressão de Beck	75
APÊNDICE D – Desfechos Funcionais do Sono	77
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS

AOS – Apneia Obstrutiva do Sono
BDI – Inventário Beck de Depressão
BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
ECLIA – Imunoensaio de Eletroquimioluminescência
ELISA - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
FAPERGS - Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul
FIPE – Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos
HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPA – Hipotálamo – Pituitária - Adrenal
IAH – Índice de Apneia e Hipopneia
IL-1 β – Interleucina 1 beta
IL-6 – Interleucina 6
IL-10 – Interleucina 10
IMC – Índice de Massa Corporal
Kg – Quilograma
MAPA - Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
NGF – Fator de crescimento neural
NSQ – Núcleo Supraquiasmático
NT - Neurotrofinas
ROS – Espécies Reativas de Oxigênio
SAHOS – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SNS – Sistema Nervoso Simpático
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF α – Fator de Necrose Tumoral Alfa
UPL – Unidade de Pesquisa Laboratorial
UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UMNI – Unidade de Métodos Não Invasivos
WHOQOL-OLD – Questionário de Qualidade de Vida em Idosos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Marco teórico conceitual do estudo

Figura 2. Desenho esquemático de anormalidades do fluxo aéreo

Figura 3. Percentagem de IAH ≥ 5 eventos/hora, de acordo com idade e gênero no estado de São Paulo, Brasil

Figura 4. Polissonografia em laboratório do sono demonstrando eventos de apneia obstrutiva do sono

Figura 5. Imagem ilustrativa de poligrafia portátil realizada na residência

Figura 6. Média de pontuação da Escala de Epworth do cuidador e idoso

Figura 7. Imagem sagitais de ressonância magnética de indivíduo sem e com apneia obstrutiva do sono

Figura 1. Representação tridimensional do volume da língua por exame de ressonância magnética

Figura 2. Tipos de obesidade

Figura 30. Prevalência transtornos respiratórios do sono de acordo com idade e sexo

Figura 11. Envelhecimento associado a atrofia cerebral

Figura 12. Mecanismos propostos de fatores de risco de apneia obstrutiva do sono e consequências cardiovasculares.

Figura 13. Mecanismos propostos da associação da AOS ao dano neurocognitivo

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação dos tipos de polissonografia

Quadro 2 – Sistema de Categorização SCOPER

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da gravidade da apneia obstrutiva do sono

Tabela 2 – Critérios diagnósticos para a síndrome da apneia obstrutiva do sono

RESUMO

INTRODUÇÃO: A apneia obstrutiva do sono (AOS) e o dano neurocognitivo podem ter mecanismos fisiopatológicos semelhantes, como hipóxia intermitente, estresse oxidativo, inflamação, hiperativação do sistema nervoso simpático e ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, reduzindo a neurogênese, a plasticidade sináptica e a cognição. Biomarcadores em idosos, como a proteína s100 β , o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o cortisol e as interleucinas (IL), estão associados ao dano neurocognitivo e inflamação. A associação entre esses biomarcadores ainda é pouco investigada em idosos com AOS.

OBJETIVOS: Avaliar a associação entre marcadores de inflamação e de dano neurocognitivo com a presença de apneia obstrutiva do sono grave em idosos.

MÉTODOS: Este estudo transversal incluiu participantes da coorte MEDIDAS, em andamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que incluiu pacientes entre 65 e 80 anos, de ambos os sexos, fisicamente independentes e com diagnóstico de AOS, no período de maio de 2014 a maio de 2018. Os participantes foram divididos em dois grupos, de acordo com o seu índice de apneia-hipopneia (IAH) – sem AOS (IAH \leq 5 eventos/hora) e AOS (IAH \geq 30 eventos/hora). Todos os participantes responderam questionários para avaliar a cognição, o escore de sonolência diurna, a presença de depressão, a qualidade de vida e do sono. Foram coletadas alíquotas sanguíneas para análise de marcadores inflamatórios (cortisol, IL 1 β , 6, 10 e TNF- α) e de dano neurocognitivo (BDNF e proteína s100 β). Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 2019-0529 e registro de protocolo no clinicaltrials.gov com número de identificação NCT04882020.

RESULTADOS: Dos 274 idosos selecionados, de acordo com os critérios de exclusão, 38 idosos foram incluídos em cada grupo (IAH \leq 5 e \geq 30 eventos/hora). Ambos os grupos apresentaram idade média semelhante (71 \pm 5,5 vs. 70 \pm 4,8; p = 0,826) anos. No grupo com AOS, houve predominância de homens (63,4%), maior índice de massa corpórea (27,0 \pm 4,5 vs. 30,4 \pm 5,4) kg/m², maior qualidade de sono (13,0 [11,0-16,0] vs. 15,0 [13,0-18,0]; p = 0,032), menor escore de depressão (10 \pm 8 vs. 7 \pm 6; p = 0,039). Não houve diferença estatística entre os escores de qualidade de vida, sonolência excessiva diurna e função cognitiva entre os grupos. O grupo AOS apresentou maiores níveis séricos de TNF- α (20372 \pm 1337 vs. 2567 \pm 1851; p = 0,025), e associação direta entre os níveis séricos de TNF- α e o aumento de IAH (p = 0,292; p = 0,012). Em relação aos demais marcadores analisados, de s100 β , BDNF, cortisol, IL-1 β , IL-6, IL-10, não houve diferença ou associação estatística entre os grupos.

CONCLUSÃO: A presença de AOS não influenciou o comportamento de citocinas pró-inflamatórias de idosos saudáveis, à exceção do TNF- α que é habitualmente elevado pelo envelhecimento.

Palavras-Chave: idosos; apneia obstrutiva do sono; dano neurológico; inflamação.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Obstructive sleep apnea (OSA) and neurocognitive damage could be similar pathophysiological mechanisms, like intermittent hypoxia, oxidative stress, inflammation, hyperactivation of sympathetic system and activation of hypothalamic-pituitary- adrenal axis, reduces neurogenesis, synaptic plasticity and cognitive function. Biomarkers in elderly people, like s100 β protein, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), cortisol and interleukins (IL), can predict neurocognitive damage and inflammation. Association between this biomarker is still poorly investigated in elderly with OSA.

OBJETIVES: To assess the association between markers of inflammation and neurocognitive damage with the presence of OSA.

METHODS: Cross-sectional study included cohort MEDIDAS participants ongoing to May 2014 to May 2018 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, aged 65 to 80 years old, both genders, physically independent and diagnosed with OSA. Individuals were divided in two groups, according to apnea-hypopnea index (AHI) – without OSA (AHI \leq 5 events/hour) and with OSA (AHI \geq 30 events/hour). All participants completed questionnaires to assess cognition, excessive daytime sleepiness, depression, quality of life and sleep. Blood aliquots were obtained for analysis of inflammatory markers (cortisol, interleukins 1 β , 6, 10 and TNF – α) and neurocognitive damage (BDNF and s100 β protein). This study was approved by Research Ethics Committee of this Institution under number 2019-0529 and protocol was registered in Clinicaltrials.gov with identification number NCT04882020.

RESULTS: The AHI \geq 30 group showed a predominance of men (63%) and higher BMI ((27,0 \pm 4,5 vs. 30,4 \pm 5,4) kg/m². There was no significant difference in excessive daytime sleepiness, quality of life and neurocognitive damage scores. The AHI \geq 30 group had better sleep quality ($p = 0,032$), minimal depression scores ($p = 0,039$) and higher serum levels of TNF – α ($p = 0,025$) with a direct association between serum levels of this cytokine and AHI ($p = 0,292$; $p = 0,012$). The other analyzed markers showed no difference and association between groups.

CONCLUSION: The presence of OSA did not influence the behavior of pro-inflammatory cytokines in healthy elderly people, exception of TNF- α , which is usually elevated by aging.

Key words: Elderly; Obstructive sleep apnea; neurological damage; inflammation.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) é definida por repetidas obstruções da passagem de ar pela faringe. As paradas na respiração ocasionam despertares noturnos, hipóxia intermitente, aumento do trabalho respiratório^{1, 2}, ativação do sistema nervoso simpático e aumento do risco para doenças do sistema cardiovascular³.

A prevalência da apneia obstrutiva do sono (AOS) indicada por índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 5 eventos/hora aumenta com a idade⁴, ocorre em 88% a 95% dos idosos com mais de 70 anos, mais propensos a ter apneia do sono leve (IAH de 5 a 15 eventos/hora)⁵. As principais consequências da SAHOS são: a depressão⁶, problemas de concentração e de memória^{7,8}, diminuição da qualidade de vida⁸, inflamação⁹, sonolência excessiva diurna, estresse oxidativo¹⁰ e o prejuízo da função endotelial vascular¹¹.

Na AOS, a hipóxia intermitente induz à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e da inflamação¹² levando à excitação autônoma¹, a hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS) e ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA)¹³ ocasionando danos às funções mentais, como gliose¹⁴, depressão e dano neurocognitivo¹⁵. Em idosos, a hipóxia intermitente na AOS contribui para o envelhecimento celular através do encurtamento de telômeros, disfunção mitocondrial e senescência celular¹⁶.

O envelhecimento está relacionado ao aumento do estresse oxidativo e da inflamação, colaborando para a progressão da neurodegeneração^{17,18}. A senescência inflamatória ou o “envelhecimento por inflamação” indica a desregulação imunológica em idosos pautada pela ativação crônica de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL) -1 β , IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)¹⁹, estando associado ao aumento de doenças crônico-degenerativas, como declínio cognitivo²⁰ e doenças cardiovasculares²¹.

A hipóxia intermitente na apneia obstrutiva do sono induz à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), aumentando o dano oxidativo e a inflamação celular, gerando a ativação citocinas pró-inflamatórias^{22, 23}, a gliólise reativa e o dano neuronal. A hipoxemia transitória leva à excitação autônoma¹ ocasionando a hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS) e ativação do eixo hipotalâmico-

pituitário-adrenal (HPA), provocando alterações imunológicas e aumento dos riscos de danos às funções mentais.

Despertares noturnos causados pela AOS estão associados a modificações no eixo HPA¹, resultando no aumento de níveis séricos de cortisol^{24, 25}. A flutuação dos níveis séricos de cortisol durante a noite está intrinsicamente relacionada ao sono²⁶, sendo o avanço da idade responsável por picos de concentrações^{27, 28}.

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) responsável por aumentar o crescimento de neurites e sinaptogênese, impedindo a morte celular programada ou a apoptose em adultos²⁹, está envolvido em respostas ao estresse no eixo HPA³⁰.

As funções cognitivas e a consolidação da memória ocorrem através da plasticidade neuronal estimulada pelo BDNF, sendo os níveis desta neurotrofina relacionados ao déficit cognitivo, à depressão e à AOS³¹. A correlação positiva entre os níveis séricos de BDNF e cortisol evidenciam que estão interligados na regulação fisiológica de atividades cerebrais^{32, 33}.

A proteína s100 β , ligante de cálcio, produzida por astrócitos no sistema nervoso central, possui ações neurotróficas e gliotróficas³⁴ e está estabelecida como um marcador de lesão cerebral³⁵. O aumento do dano oxidativo ocasionado pela hipóxia intermitente durante a apneia obstrutiva do sono aumenta os níveis séricos da proteína s100 β promovendo a gliose reativa ou astrogliose^{15,36} estando associada à depressão em idosos³⁷.

A síndrome da apneia obstrutiva do sono está associada com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e neurológicas por ativação de vias pró-inflamatórias^{12, 13, 38, 39}. Contudo, os idosos, independente de outras patologias específicas, já apresentam um estado pró-inflamatório secundário à perda da regulação do sistema imunológico⁴⁰.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Marco Teórico Conceitual

A figura 1 apresenta o marco conceitual para o estudo. O fluxograma foi concebido para elencar, objetivar, e articular a base teórica pertinente ao contexto da pesquisa.

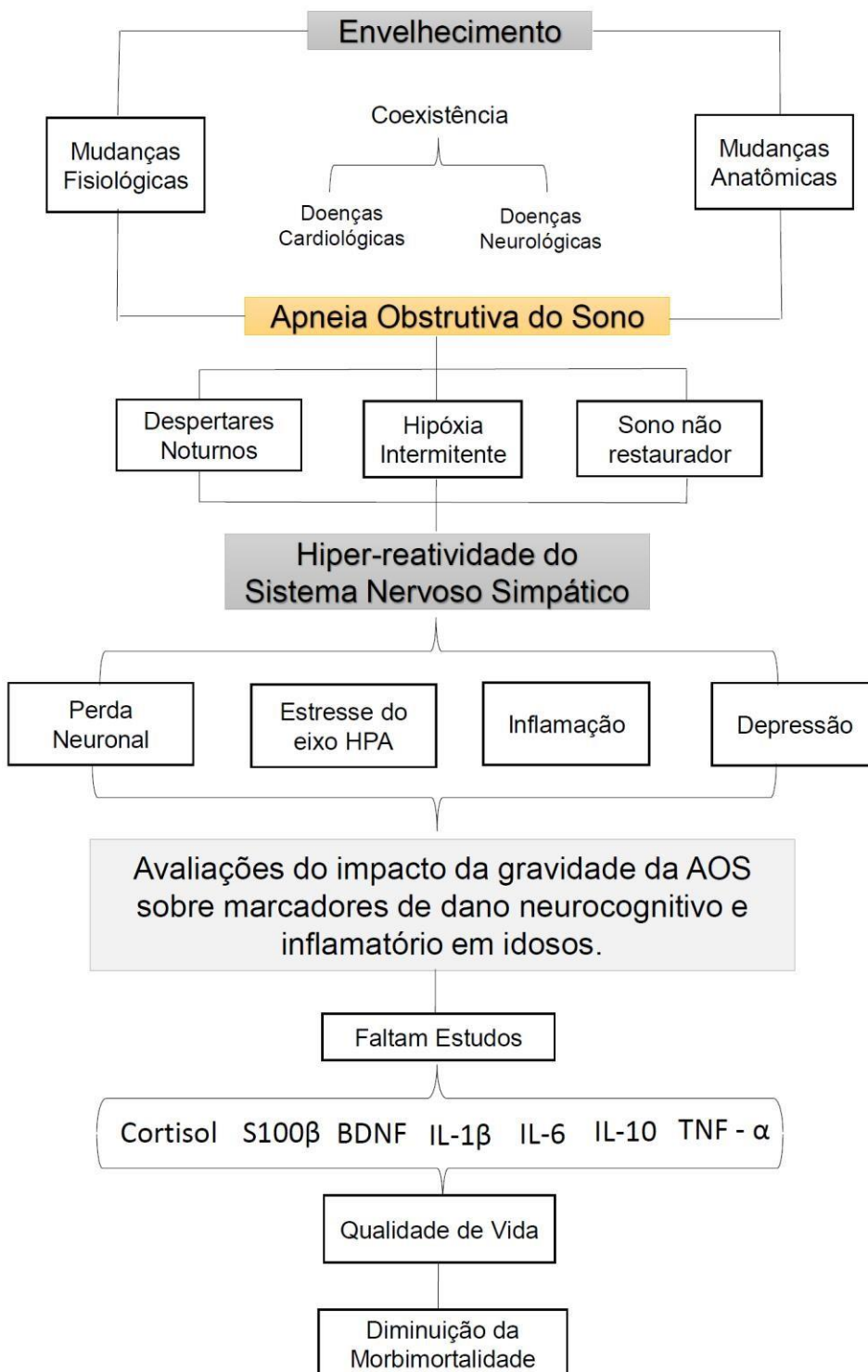


Figura 4. Marco teórico conceitual do estudo

2.2. Epidemiologia do Idoso

O envelhecimento populacional é caracterizado pelo aumento da expectativa de vida, redução dos níveis de natalidade e mortalidade, tendo como consequência o processo de transição demográfica⁴¹. A classificação etária de 60 anos ou mais é utilizada em países em desenvolvimento, como o Brasil, para definir um indivíduo como idoso, entretanto, países desenvolvidos utilizam a classificação etária de 65 anos ou mais⁴².

Os idosos, atualmente, representam 12% da população mundial, devendo atingir 41,5 milhões de pessoas em 2030 e 73,5 milhões em 2060. No Brasil, o maior percentual de idosos está localizado nas regiões sul com 15,9% e sudeste com 15,6%, e o menor percentual está na região norte com 10,1% de indivíduos acima de 60 anos⁴³.

O período de 2020 à 2030, segundo a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS), será considerado como a década do envelhecimento saudável, onde o rápido aumento do número de idosos destaca a necessidade da implementação de políticas de saúde pública, com abordagem multidisciplinar envolvendo o bem-estar físico e mental desta população⁴⁴

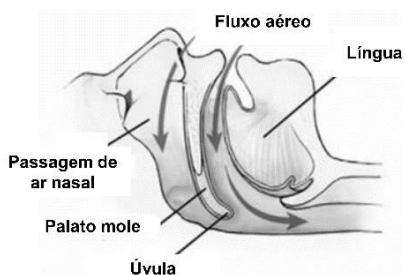
2.3. Apneia Obstrutiva do Sono

A apneia obstrutiva do sono é uma patologia definida através da perda do tônus muscular da via aérea superior faríngea, acarretando a obstrução total ou parcial da respiração durante o sono. Toda a apneia do sono pode levar ao despertar transitório, aumento do trabalho respiratório, e à fragmentação do sono^{1,2}, ocasionando resposta aumentada do sistema nervoso simpático³.

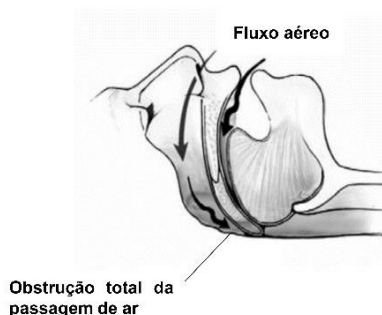
A apneia ocorre quando há obstrução total do fluxo aéreo para os pulmões no período mínimo de 10 segundos acompanhada de dessaturação da hemoglobina maior que 3% seguido de despertar evidenciado no eletroencefalograma. A hipopneia caracteriza-se como uma obstrução parcial de 30% ou mais da passagem de ar das vias aéreas para os pulmões, com dessaturação da hemoglobina ou despertar no eletroencefalograma⁴⁵.

Na figura 2⁴⁶, podemos observar um desenho esquemático de anormalidades do fluxo aéreo em cada situação: a) respiração normal; b) apneia com obstrução total da via aérea superior; c) hipopneia com obstrução parcial da via aérea superior.

a) Respiração Normal



b) Apneia



c) Hipopneia

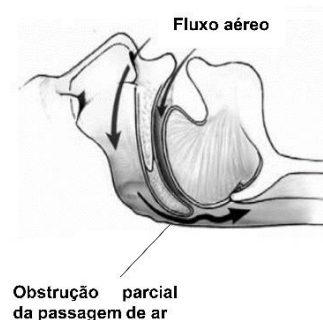


Figura 5. Desenho esquemático de anormalidades do fluxo aéreo. Imagem adaptada de Somers et al.³⁶.

Os mecanismos associados à resistência e/ou colapso da via aérea superior durante o sono são: a) aumento do volume da língua, tecidos moles e paredes laterais da faringe^{47, 48}; b) menor volume de reserva expiratória pulmonar⁴⁹; c) diminuição da luz da faringe^{50, 51}; d) fragilidade do controle respiratório⁵²; e) mudança de líquido dos membros inferiores em direção à região faríngea no decúbito dorsal^{53,54}.

A gravidade da AOS é classificada de acordo com o índice de apneia-hipopneia (IAH). Este índice é determinado através da divisão do número total de episódios de apneias e hipopneias pelo número total de horas de sono. Na 3ª edição da *Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono*, os despertares relacionados ao aumento do esforço respiratório associados à maior resistência das vias aéreas superiores (*respiratory effort-related arousal*; RERA) foram incluídos ao diagnóstico da apneia obstrutiva do sono. Não é observada a dessaturação de oxigênio nos RERAs. Somando os eventos de apneia, hipopneia e RERA, e os dividindo pelo tempo total de horas de sono obtemos o índice de distúrbios respiratórios (IDR) (Tabela 1)².

Tabela 1. Classificação da gravidade da apneia obstrutiva do sono.

IAH ou IDR	Classificação
< 5	Normal
5 – 14	Leve
15 – 29	Moderada
≥ 30	Grave

Classificação conforme a Academia Americana do Sono².

Considera-se síndrome da apneia obstrutiva do sono a presença de eventos de apneia e hipopneia somados aos sinais e sintomas², conforme exposto na tabela 2.

Tabela 2. Critérios diagnósticos para a síndrome de apneia obstrutiva do sono

Critérios (A+B+C) ou (C+D)

A) No mínimo uma das seguintes queixas:

- Episódios involuntários de sono durante a vigília;
- Sonolência excessiva diurna;
- 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:

- IAH igual ou maior que cinco eventos por hora com evidência de esforço respiratório durante parte ou todo o evento.

C) Polissonografia:

- IAH igual ou maior que 15 eventos por hora de sono com evidência de esforço respiratório durante parte ou todo o evento.

D) O distúrbio não é explicado por outro distúrbio do sono, bem como doenças médicas ou neurológicas, uso de medicações ou distúrbios por uso de substâncias.

Classificação conforme a Academia Americana do Sono².

Os conceitos e classificações da síndrome da apneia obstrutiva do sono são aplicados à população em geral, sem distinção de idade². As alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento, associadas a comorbidades podem agravar ou desencadear a apneia obstrutiva do sono⁵⁵.

2.3.1. Epidemiologia da Apneia Obstrutiva do Sono

O aumento da prevalência da apneia obstrutiva do sono tem se tornado um problema de saúde pública impondo relevante comorbidade cognitiva e cardiovascular em todas as idades⁵⁶. O estudo populacional e pioneiro da *Wisconsin Sleep Cohort Study* constituída por 602 indivíduos de meia-idade, entre 30-60 anos, demonstrou que 4% dos homens e 2% das mulheres preenchem critérios para apneia obstrutiva do sono através de polissonografia realizada em laboratório do sono⁵⁷.

Em 2013, dados de seguimento da coorte *Wisconsin Sleep Cohort Study* com acompanhamento de 1520 participantes entre 30 e 70 anos. Apneia moderada a grave esteve presente em 10% da população com idade entre 30-49 anos, 17% em homens entre 50-70 anos, 3% em mulheres entre 30-49 anos e 9% em mulheres entre 50-70 anos. A prevalência de apneia na população aumentou quando comparado os achados dos estudos de 1993 e 2013, onde observam-se taxas maiores de apneia do sono entre 14% e 55%⁵⁸.

No Brasil, um estudo epidemiológico de base populacional da cidade de São Paulo, identificou apneia obstrutiva do sono leve em 33% da população. A amostra foi constituída de 1042 voluntários com idades entre 20 e 80 anos que realizaram polissonografia. AOS moderada foi de 25% em homens e 10% em mulheres. Em idosos com idade entre 70 e 80 anos, 87% indivíduos apresentaram apneia do sono leve, sendo 89% homens e 86% mulheres. A apneia do sono foi prevalente em 95% dos idosos acima dos 70 anos⁵. Na Figura 3, está demonstrado que a apneia aumenta com a idade, e em homens e mulheres após os 60 anos os percentuais se igualam.

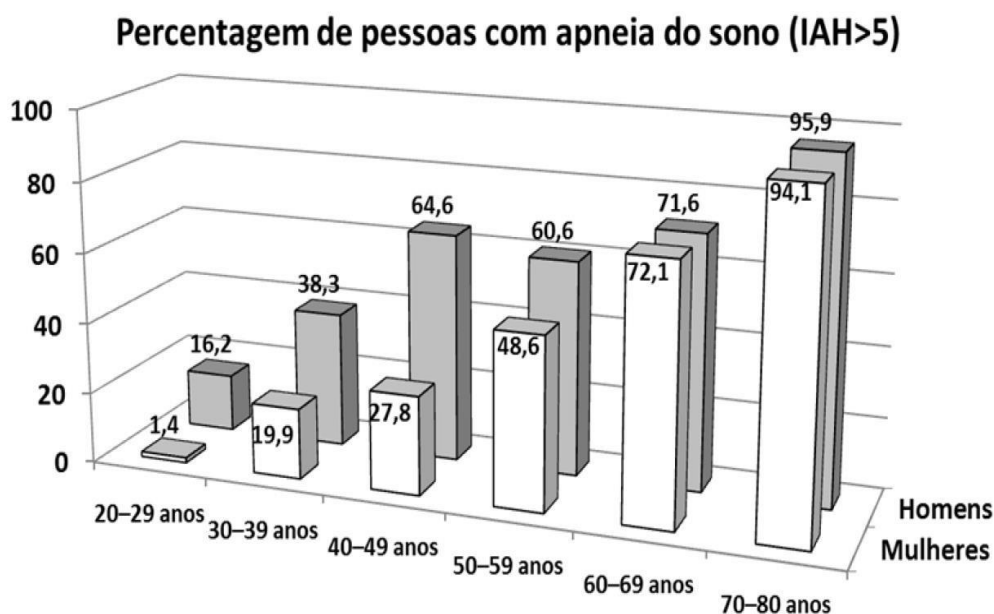


Figura 6. Percentagem de IAH \geq 5 eventos/hora, de acordo com idade e gênero no estado de São Paulo, Brasil. Adaptada de Tufik et al⁵.

Em 2017, Senaratna et al⁵⁹ através de uma revisão sistemática, destacou a heterogeneidade metodológica existente nos estudos que investigaram a prevalência de AOS na população. A prevalência global variou de 9% a 38% na população adulta em geral, 13% a 33% em homens e de 6% a 19% em mulheres, sendo 49% no grupo de idosos. As limitações desta revisão sistemática encontram-se nos continentes pesquisados, limitado à Europa e América do Norte. Apesar das limitações encontradas, esta revisão sistemática demonstrou os fatores de risco de AOS, como idade avançada, sexo masculino e IMC maior ($>25 \text{ kg/m}^2$).

A prevalência global da AOS foi estimada conforme os critérios de diagnóstico da Academia Americana de Medicina do Sono de 2012 em indivíduos entre 30 e 69 anos, a partir de dados já publicados e de contato com líderes de opinião para realizar a avaliação⁶⁰. Utilizando o critério de IAH \geq 5 ou mais eventos por hora foi estimado em 936 milhões de indivíduos (IC 95% 903-970) entre 30-69 anos e de IAH \geq 15 ou mais eventos por hora foi de 425 milhões de pessoas (IC 95% 399-450), sendo a estimativa global de AOS de 730 milhões de adultos (IC 95% 618-842).

O acompanhamento ao longo de dez anos de 5 mil veteranos na coorte OLDOSA (*Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea*) que tiveram ao menos uma hospitalização por asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e AOS, demonstrou que a taxa de mortalidade está aumentada na presença de apneia

obstrutiva do sono⁶¹. A mortalidade por todas as causas neste período de acompanhamento foi de 52,8% e o tempo médio até a morte foi de 2,7 anos. Indivíduos que não estavam em tratamento com CPAP, tiveram maior risco de morte do que pessoas em tratamento (IC95% 1,05-1,71). Já indivíduos com AOS não aderentes ao tratamento com CPAP tiveram 1,78 vezes mais possibilidades de risco de morte (IC95% 1,13-2,82), quando comparados a quem utilizou o CPAP ao menos 70% das noites e mais de 4 horas seguidas.

2.3.2. Diagnóstico

A apneia obstrutiva do sono possui poucos sinais e sintomas, e dificilmente o paciente procura o médico. Normalmente, a queixa do parceiro de sono é um dos motivos da procura médica. A suspeita de apneia baseia-se na anamnese e exame físico do paciente, onde somente a avaliação clínica com intuito de identificar apneia obstrutiva do sono é insuficiente⁶².

O diagnóstico de apneia obstrutiva do sono é confirmado através da realização do exame de polissonografia, considerado padrão áureo³⁵. No entanto, a dificuldade de suspeita de apneia pelos profissionais de saúde, o custo elevado para a realização do exame⁶³, presença do paciente em laboratório do sono durante à noite inteira, fazem esta patologia continuar a ser subdiagnosticada⁶⁴.

2.3.2.1. Polissonografia

A polissonografia é o padrão áureo na investigação de distúrbios do sono³⁵. O exame é realizado em laboratório do sono, iniciando às 22 horas e encerrando às 7 horas da manhã⁵¹. Os tipos de polissonografias diferem-se quanto ao número de canais registrados, variáveis mensuradas, local de realização e supervisão do exame (Quadro 1)⁶⁵.

Tipo	Local do exame/supervisão	Número de canais	Variáveis	Identificação sono/vigília
I	Laboratório do sono/ Supervisionado por técnico	14-16	EEG, EOG, EMG, FC, fluxo aéreo/esforço, SaO ₂ mínima	Sim
II	Fora do laboratório do sono/ Sem supervisão técnica	7-16	EEG, EOG, EMG, FC, fluxo aéreo/esforço, SaO ₂ mínima	Sim
III	Fora do laboratório do sono/ Sem supervisão técnica	≥4	ECG, FC, fluxo aéreo/esforço, SaO ₂ mínima	Não
IV	Fora do laboratório do sono/ Sem supervisão técnica	1-3	Todos os monitores não classificados como tipo III	Não, porém pode incluir monitores para identificação de despertares do sono

Quadro 1. Classificação tipos de polissonografia

EEG: eletroencefalograma; EOG: eletro-oculograma; ECG: eletrocardiograma; FC: frequência cardíaca; SaO₂ mínima: saturação mínima de oxigênio no sangue arterial. Adaptada de Balk et al.⁴⁰

A polissonografia realizada em laboratório do sono possui parâmetros respiratórios e de sono monitorados. As variáveis eletrofisiológicas registradas incluem medidas de fluxo de ar oronasal utilizando cânula nasal conectada a transdutor de pressão ou sensor térmico; esforço respiratório com faixas de indutância

abdominal e torácica; saturação de oxigênio por oximetria de pulso; estágios do sono e despertares utilizando eletroencefalograma, eletrooculograma e eletromiograma de queixo; ronco utilizando microfone afixado sobre a traqueia ou filtrando os sinais de baixa frequência do sistema de transdução de pressão da cânula nasal; posição corporal; frequência cardíaca e movimento das pernas^{35,49,66,67} (Figura 6).

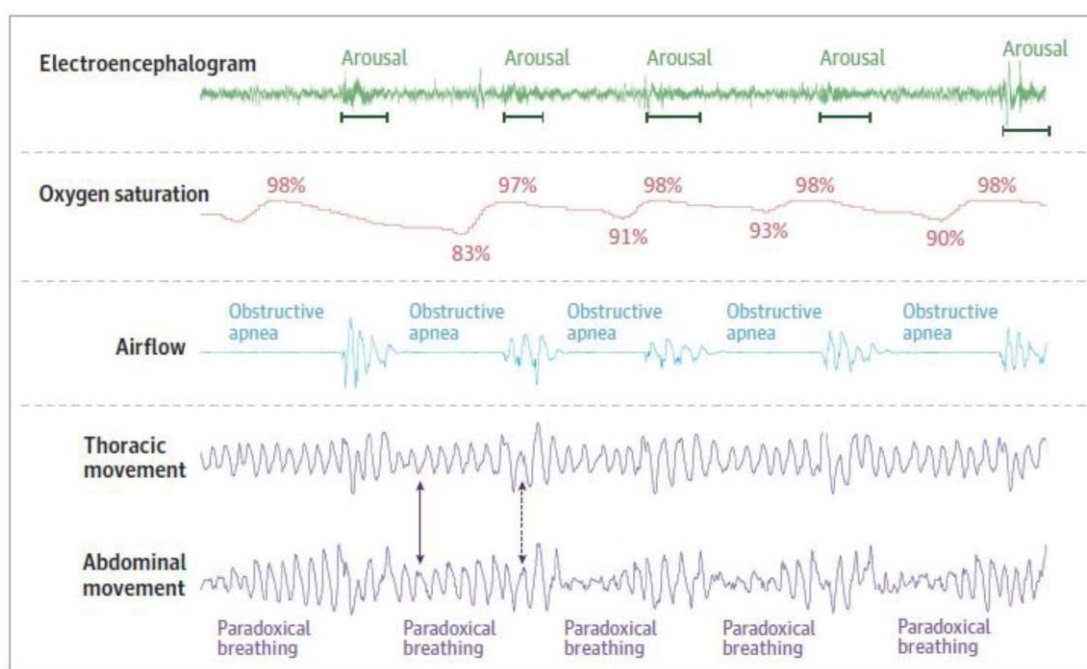


Figura 4. Polissonografia em laboratório do sono demonstrando eventos de apneia obstrutiva do sono.

Este exame possui longas listas de espera em laboratórios do sono, principalmente à nível de saúde pública por conta de seu alto custo⁴⁷, dificultando o seu diagnóstico⁴⁸. No Brasil, a polissonografia encontra-se disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) em hospitais de referência, como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, atendendo poucas pessoas e tendo fila de espera de dois anos para realização do exame⁶⁸.

2.3.2.2. Poligrafia Portátil

A polissonografia portátil ou poligrafia portátil realizada fora do laboratório do sono, é aceita pela Academia Americana de Medicina do Sono como método de diagnóstico para pacientes com suspeita de apneia do sono. As variáveis registradas são medidas de fluxo de ar, esforço respiratório e saturação de oxigênio, não contemplando os estágios do sono e o movimento das pernas⁶⁹. Quando comparado

à polissonografia, os monitores portáteis apresentam sensibilidade de 85 a 92% e especificidade de 85 a 95%⁷⁰.

No ano de 2009, Tonelli de Oliveira et al⁷¹, validou o uso do aparelho Somnocheck® (Weinmann GmbH, Hamburgo, Alemanha) para diagnóstico de AOS, demonstrando a realização do exame de poligrafia portátil na residência. Neste estudo, 144 indivíduos foram submetidos a polissonografia e poligrafia portátil simultaneamente em laboratório do sono, tendo o coeficiente de correlação intraclasse de 0,93 e entre os exames o coeficiente kappa de 0,87. Esta diferença é explicada pela diferença da qualidade do sono em casa e no laboratório do sono. O exame de poligrafia em casa, talvez, possibilite o indivíduo dormir o mais próximo de seu padrão usual de sono por não ocorrer modificação de local e hábitos, tornando o resultado mais confiável.

Em idosos, o uso da poligrafia portátil foi testado como uma alternativa eficaz no diagnóstico de apneia⁷², sendo necessária uma anamnese completa, incluindo hábitos de sono para identificação factível da apneia obstrutiva do sono⁷³.



Figura 5. Imagem ilustrativa de poligrafia portátil realizada na residência. Adaptado de imagem encontrada na internet.

A poligrafia portátil é categorizada de acordo com o *SCOPER*, acrônimo das palavras em inglês **S**leep, **C**ardiovascular, **O**ximetry, **P**osition e **E**ffort **R**espiratory (Quadro 2). O monitor portátil SomnoCheck® utilizado nos resultados da presente dissertação é enquadrado na categorização *SCOPER* → $S_0, C_4, O_{1x}, P_2, E_4, R_2$.⁶⁷

Quadro 2. Sistema de Categorização SCOPER para poligrafia portátil

Sono	S ₁	Sono por 3 canais de EEG com EOG e EMG de queixo
	S ₂	Sono por menos de 3 canais de EEG com ou sem EOG ou EMG de queixo
	S ₃	Substituto do sono; ex: actigrafia
	S ₄	Outras medidas de avaliação de sono
Cardiovascular	C ₁	Mais de 1 eletrodo de ECG, pode avaliar outras derivações
	C ₂	Tonometria arterial periférica
	C ₃	Medida padrão de ECG (1 eletrodo)
	C ₄	Frequência cardíaca derivada (geralmente da oximetria)
	C ₅	Outras medidas cardíacas
Oximetria	O ₁	Oximetria (dedo ou orelha) com amostragem recomendada
	O _{1x}	Oximetria (dedo ou ouvido sem amostragem recomendada (escore manual) ou não descrita
	O ₂	Oximetria a partir de local alternativo; ex: testa
	O ₃	Outro oxímetro
Posição	P ₁	Vídeo ou medida visual de posicionamento
	P ₂	Sem medida visual de posicionamento
Esforço	E ₁	2 cintas de esforço respiratório PRI
	E ₂	1 cinta de esforço respiratório PRI
	E ₃	Derivações de esforço; ex: testa versus pressão, FVP)
	E ₄	Outra medida de esforço respiratório
Respiração	R ₁	Dispositivo de pressão nasal e térmico
	R ₂	Dispositivo de pressão nasal
	R ₃	Dispositivo térmico
	R ₄	Quantidade de CO ₂ expirado no final da respiração
	R ₅	Outro tipo de monitorização respiratória

Amostragem adequada de oximetria é definida como 3 segundos com a taxa mínima de amostragem de 10 Hz (desejável 25 Hz); Canais de EEG definidos como frontal, central e occipital; EEG, eletroencefalograma; EOG, eletro-oculograma; ECG, eletrocardiograma; PRI, pletismografia respiratória por indutância. Adaptada de Collop et al.⁶⁷

2.3.2.3. Questionários de avaliação da AOS

A identificação de casos de risco de apneia com indicação para realização de polissonografia seja ela portátil ou em laboratório do sono faz-se necessário a utilização de questionários validados. Os principais questionários utilizados para a avaliação de risco de apneia são: a escala de sonolência de Epworth, o questionário STOP-BANG, o questionário de Berlim, e o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh.

2.3.2.3.1. Escala de Sonolência de Epworth

Em 2009, Bertolazi et al.,⁷⁴ validou e traduziu para o português a escala de sonolência de Epworth (APÊNDICE A) em exame de polissonografia realizada em laboratório sono. O diagnóstico de AOS detectado através do exame de polissonografia correlacionou-se com o escore aferido pelo questionário de Epworth. A escala avalia a probabilidade de o indivíduo adormecer em oito situações diferentes, ativas e passivas, como assistindo à televisão ou conversando. A pontuação máxima da escala de sonolência de Epworth é 24 pontos. A sonolência excessiva diurna é indicada por uma pontuação acima de 10 pontos.⁷⁵

A sensibilidade e a especificidade da escala de Epworth foram comparadas com o teste de latência do sono e de manutenção da vigília, testes que avaliam a qualidade do sono. O melhor desempenho da escala de Epworth é representado pela sensibilidade de 94% e especificidade de 100%.⁷⁶

A sonolência diurna foi analisada em 168 idosos brasileiros através da escala de Epworth, onde observou-se a presença de fatores de risco cardiovascular, obesidade e depressão.⁷⁷ Neste estudo, a média de idade foi de 72 anos, onde 32% dos idosos eram sonolentos, 43% depressivos, 65% obesos e/ou com sobrepeso, e 80% com risco cardiovascular. A sonolência, em homens, esteve associada a depressão e risco cardiovascular ($p=0,001$; $p=0,002$), em mulheres esteve associada a obesidade ($p=0,01$). Constatou-se que gênero em associação a sonolência é um fator de confusão em idosos.

Um dos principais sintomas de função neurocognitiva prejudicada é a sonolência diurna. Onen et al.⁷⁸, avaliou as queixas de sonolência diurna e de declínio neurocognitivo de idosos acima de 65 anos e seus cuidadores, foram avaliados 104 idosos sem declínio neurocognitivo e 104 idosos com algum grau de declínio neurocognitivo através do Mini Exame do Estado Mental. Todos os participantes

relatam queixas de sonolência, porém, apenas 24% tiveram um escore de sonolência anormal (>10 pontos). A sonolência dos idosos foi menor do que de seus cuidadores ($7,10 \pm 4,31$ vs. $9,70 \pm 5,14$; $p < 0,0001$) (Figura 8). O aumento da idade e o declínio cognitivo, na análise multivariada, relacionou-se com a diferença entre os idosos e seus cuidadores. Neste estudo concluiu-se que a Escala de Epworth pode subestimar a sonolência grave em idosos.

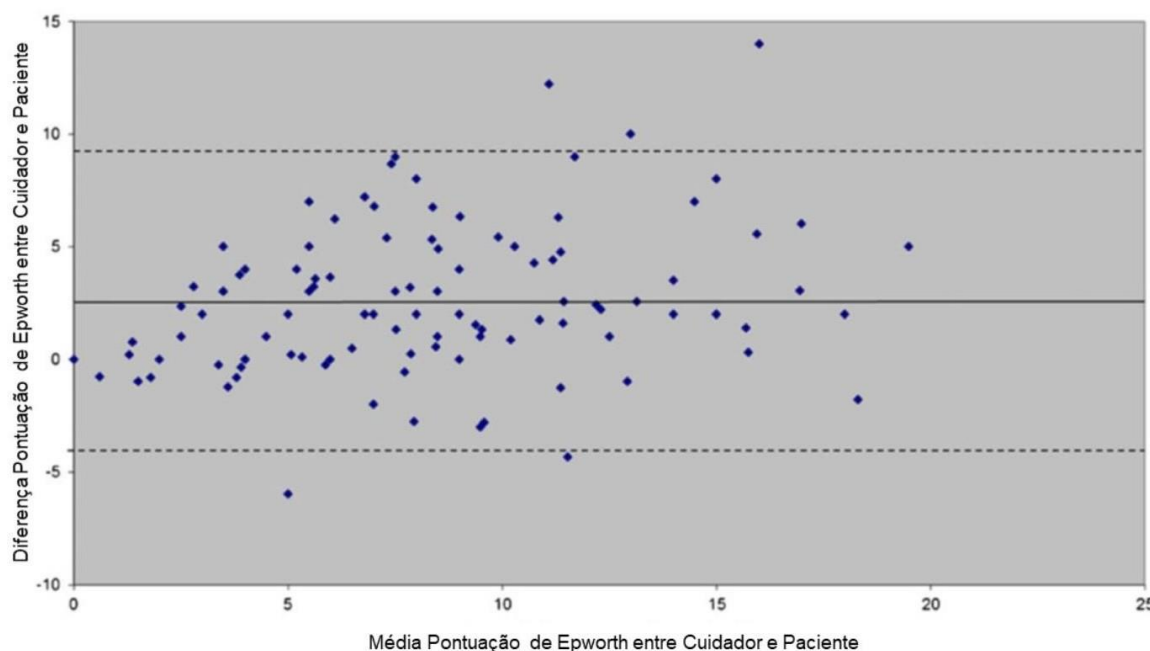


Figura 6. Média de pontuação da Escala de Epworth do cuidador e idoso. Adaptado de Onen et al⁶².

2.3.2.3.2. Questionário STOP-BANG

Inicialmente desenvolvido para o rastreamento de apneia obstrutiva em pacientes cirúrgicos, Chung et al.⁷⁹, validou o questionário *STOP* com questões relacionadas a ronco (*snoring*), cansaço (*tiredness/sleepiness*), apneias observadas (*observed apnea*) e hipertensão arterial (*blood pressure*). A amostra deste estudo foi composta por 2974 participantes acima de 18 anos sem diagnóstico prévio de apneia com realização de polissonografia em laboratório do sono. A sensibilidade do questionário *STOP* com IAH >5, >15 e 30 eventos/hora como ponto de corte foi de 66%, 74% e 80%. Os pesquisadores ao incorporarem as variáveis IMC >35 kg/m² (*body mass index*), idade acima de 50 anos (*age*), circunferência do pescoço acima de 40 cm (*neck circumference*) e sexo masculino (*gender*) aumentaram a sensibilidade

do questionário para 84%, 93% e 100%, utilizando a mesma pontuação de corte com IAHL, desenvolvendo o *STOP-BANG*.

Luo et al.⁸⁰ comparou os questionários *STOP-BANG*, *STOP*, *Epworth* e *Berlim* para o rastreio de apneia obstrutiva do sono. A amostra deste estudo foi constituída de 212 participantes que preencheram os respectivos questionários e realizaram o exame de polissonografia. Entre os questionários estudados, o *STOP-BANG* demonstrou maior sensibilidade 95%, 97% e 98% e melhor especificidade 50, 29% e 18% para identificação de IAHL ≥ 5 , ≥ 15 e ≥ 30 eventos/hora. O questionário *STOP-BANG* pode ser utilizado na triagem de AOS na população em geral.

A acurácia do questionário BANG do *STOP-BANG* para o rastreamento de apneia obstrutiva do sono em idosos modifica-se com o envelhecimento. Pessoas mais velhas possuem o IMC próximo a eutrofia nutricional (25 kg/m^2)⁸¹, a diferença entre os sexos diminui com a idade⁴⁷, sendo questionável a utilização variável sexo e IMC.

Em 2020, Martins et al.⁸² avaliou o desempenho dos questionários *STOP-BANG*, *STOP-BANG* com modificações, *Epworth* e *Atenas* para identificação de risco de AOS em idosos. Foram avaliados 458 idosos acima de 65 anos com realização de polissonografia portátil. Os questionários *STOP-BANG* e *STOP-BANG* modificado para IMC $>28 \text{ kg/m}^2$ apresentaram alta sensibilidade 87%, 96%, 93% e 94%, 99%, 98%, e baixa especificidade 20%, 13%, 11% e 23%, 20%, 16% para identificação de IAHL ≥ 5 , ≥ 15 e ≥ 30 eventos/hora. Concluiu-se através deste estudo, em idosos o desempenho diagnóstico do questionário *STOP-BANG* é insuficiente para recomendar sua ampla utilização, sendo necessário a realização de exame de polissonografia ou polissonografia portátil para diagnóstico de apneia do sono.

Este questionário possui validação para a língua portuguesa (APÊNDICE B)⁸³, onde a pontuação maior ou igual a 3 está associada a alta sensibilidade para detecção de apneia obstrutiva do sono⁸⁴.

2.3.2.3.3. Questionário de Berlim

O questionário de Berlim é utilizado para identificar se o paciente apresenta baixo ou alto risco para apneia do sono, sendo dividida em três categorias: categoria 1, composta por cinco perguntas relacionadas ao ronco e a paradas na respiração; categoria 2, questões sobre sonolência excessiva diurna; categoria 3, composta de duas questões relacionada a presença de hipertensão arterial sistêmica ou de

obesidade. Sugere-se alto risco para apneia obstrutiva do sono se duas ou mais categorias foram classificadas como positivas⁸⁵.

2.3.2.3.4. Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh

O índice de qualidade do sono de Pittsburgh avalia a qualidade e distúrbios do sono através de um questionário padronizado durante o intervalo de tempo de um mês. O questionário é composto por dezenove questões auto aplicáveis e cinco questões respondidas por companheiros de quarto, sendo estas últimas questões empregadas apenas para dados clínicos. As questões auto aplicáveis abordam a latência do sono, qualidade subjetiva, eficiência habitual do sono, distúrbios do sono e uso de medicamentos para dormir, tendo pontuação de 0 a 3 pontos. A soma das pontuações resulta na pontuação global com variação de 0 a 21 pontos, onde a maior pontuação indica pior qualidade do sono^{86,87}.

2.3.3. Patogênese

Os mecanismos fisiopatológicos associados a síndrome da apneia obstrutiva do sono são multifatoriais e estão inter-relacionados, entre as principais causas e fatores de risco estão a obesidade, gênero e o envelhecimento^{88, 89}. Outras causas para o desenvolvimento da AOS estão a morfologia craniofacial⁹⁰, anormalidades do controle respiratório⁹¹, fatores genéticos⁹² e étnicos⁹³, retenção de líquidos⁹⁴, tabagismo⁹⁵ e etilismo⁹⁶.

2.3.3.1. Mecanismos mediados pela obesidade

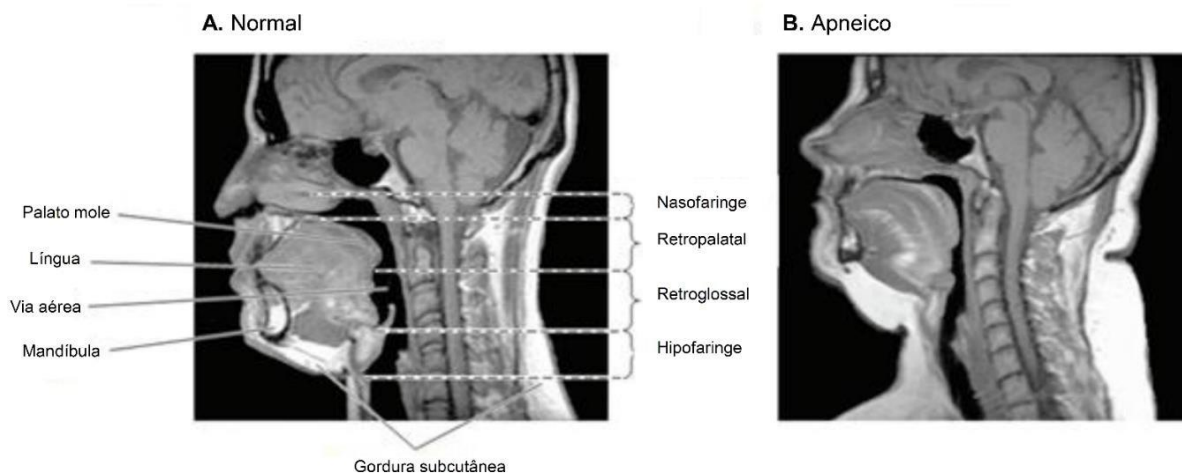
A obesidade é um dos principais fatores de risco para a apneia obstrutiva do sono^{79, 97}. Os elevados índices de sobrepeso e obesidade tornaram-se um problema de saúde pública em muitos países, sendo considerado uma epidemia global com o nome de “*globesidade*”. Doenças crônicas associadas a má alimentação, como a diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, estão acompanhadas do aumento de peso⁹⁸. No Brasil, dados do IBGE demonstraram que houve um aumento gradual ao longo de 17 anos do excesso de peso, homens de 9,6% para 22,8% e mulheres de 14,5% para 30,2%⁹⁹.

Na coorte de *Wisconsin Sleep Cohort Study*, o aumento de peso ao longo de quatro anos foi preditor da progressão da apneia obstrutiva do sono. Em relação ao peso estável, os 690 participantes tiveram um aumento de 10% de seu peso corporal, 32% mais índices de apneia-hipopneia (IC95% 20-45) e aumento de seis vezes no

risco de desenvolvimento de sonolência diurna (IC95% 2-17), a perda de peso de 10% diminui o risco de AOS em 26% (IC95% 18-34)¹⁰⁰.

O acompanhamento de cinco anos realizado no estudo de coorte epidemiológico *Sleep Heart Health Study* de 2.968 participantes americanos de meia idade e de idosos para avaliação de eventos cardiovasculares decorrentes da AOS. O ganho de peso durante o seguimento do estudo aumentou de 2,5 a 5,21 vezes o IAHI15 em homens e mulheres¹⁰¹.

Em 2003, Schawab et al¹⁰² avaliou as estruturas de tecidos moles das vias aéreas superiores utilizando análise volumétrica com ressonância magnética. A amostra foi composta de 48 participantes sem apneia e 48 com apneia obstrutiva do sono (IAH 44 ± 25 eventos/hora). O volume da língua e das paredes laterais da língua são regiões demonstram risco independente para o desenvolvimento de AOS (Figura



7).

Figura 7. Imagem sagitais de ressonância magnética de indivíduo sem e com apneia obstrutiva do sono.

A) Indivíduo normal com regiões da via aérea superior destacadas. B) Indivíduo com apneia obstrutiva do sono. A coloração mais clara (branco) é a gordura evidenciada na ressonância magnética. A gordura subcutânea, língua e palato mole possuem maior volume. As regiões retropalatal e retroglossal encontram-se estreitadas. Adaptado de Schawab et al⁹².

A deposição de gordura e o volume da língua são considerados fatores de risco para apneia obstrutiva do sono. Kim et al¹⁰³ demonstrou que a quantidade de

gordura na língua de sujeitos obesos com apneia é maior do que em obesos sem apneia obstrutiva do sono, havendo uma correlação significativa entre o tamanho e quantidade de gordura na língua (Figura 8). O acúmulo de gordura na língua, não só aumenta o seu tamanho, mas também diminui sua força, impedindo que funcione como um músculo dilatador da via aérea superior.

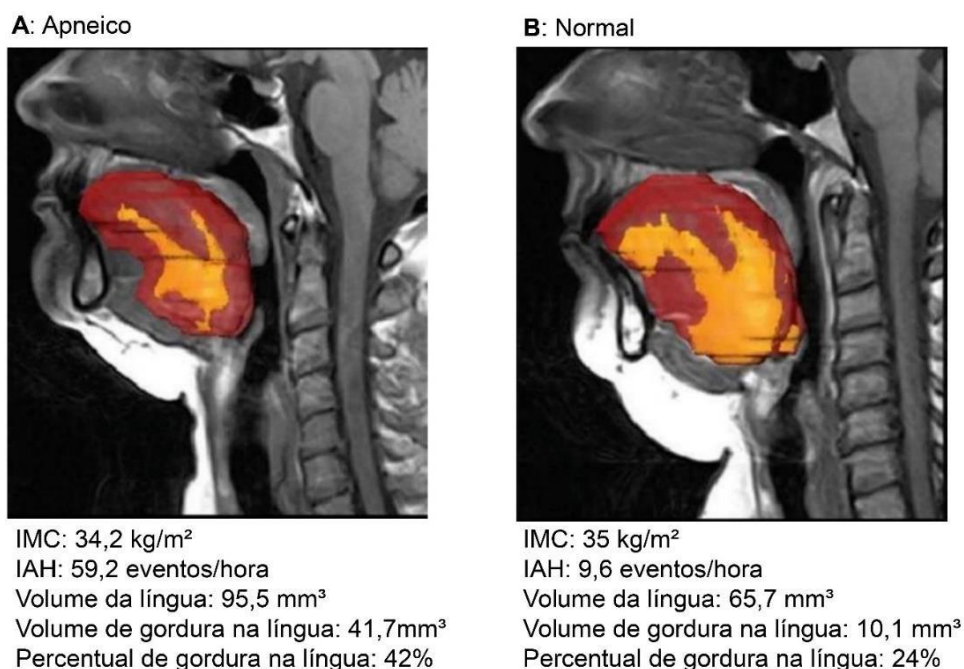


Figura 7. Representação tridimensional do volume da língua por exame de ressonância magnética.

A) Indivíduo com apneia obstrutiva do sono. B) Indivíduo normal. Na língua, as áreas em laranja representam a gordura e as áreas em vermelho o tecido muscular. IMC: índice de massa corporal; IAH: índice de apneia-hipopneia. Adaptada de Kim et al⁹³.

A coorte de base populacional da Suíça, HypnoLaus e CoLaus, avaliou a associação entre as características de sono aferidas através dos questionários Epworth e Berlim, e realização de polissonografia em laboratório do sono e ganho de peso em indivíduos de meia-idade e idosos¹⁰⁴. No acompanhamento de cinco anos, os 5064 participantes foram divididos em três grupos: grupo 1 (n = 2551; 47,3% homens; 56,9 ± 10,3 anos) com avaliação subjetiva do sono, a partir dos questionários de Epworth e Berlim; grupo 2 (n = 1422, 49,4% homens; 57,6 ± 10,4 anos) com realização de polissonografia em laboratório do sono; grupo 3 (n = 1259) incluídos em ambos os grupos. O índice de dessaturação de oxigênio moderado e grave (IC95%

1,70 [1,01-2,85]) e a duração da excitação autonômica (IC95% 1,22 [1,02-1,45]) foram associados ao ganho de peso ≥ 5 kg. A possível associação existente seria o aumento do estresse oxidativo resultante da hipóxia intermitente crônica presente na apneia obstrutiva do sono.

A obesidade é caracterizada por inflamação crônica de baixo grau denominada *metainflamação* ou inflamação metabólica¹⁰⁵. O excesso de armazenamento de gordura em indivíduos obesos leva a expansão do tecido adiposo, diminuindo o suprimento sanguíneo dos adipócitos causando hipóxia e liberação de citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α)^{106, 107}.

O acúmulo de gordura difere em homens e mulheres. A obesidade androide ou central, onde o corpo possui formato de maçã, é dado pelo acúmulo de gordura nos braços, tronco e cavidade abdominal, ocasionando compressão dos órgãos, é maior em homens. Em mulheres, a gordura está depositada no quadril, coxas e glúteos, sendo considerada obesidade ginóide ou periférica (Figura 9)^{108, 109}. O índice de massa corporal (IMC) e o percentual de gordura na região cervical, em mulheres, explicou a variância de 33% do IAH, a gordura abdominal e a razão pescoço/circunferência abdominal, em homens, explicou 37% da variabilidade do IAH¹¹⁰.

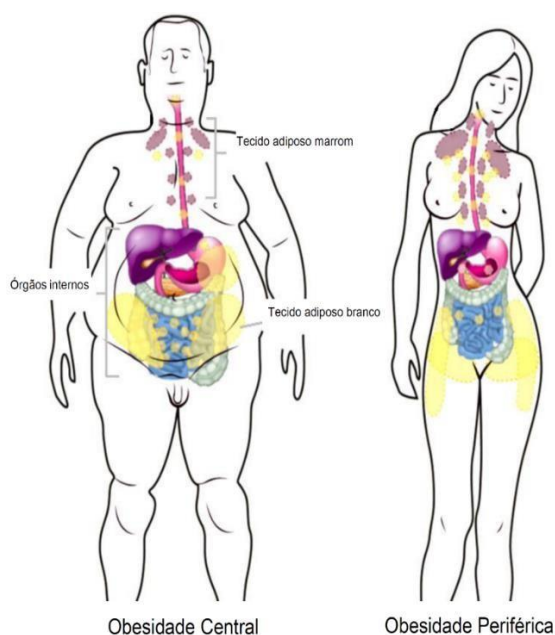


Figura 8. Tipos de obesidade

Obesidade central ou androide - acúmulo de gordura na região abdominal. Obesidade periférica ou ginóide – acúmulo de gordura na região gluteofemoral. Adaptado de Farmer, SR⁹⁶.

2.3.3.2. Mecanismos mediados pelo sexo

A gravidade AOS modifica-se em homens e mulheres, sendo os hormônios femininos considerados protetores para o desenvolvimento de apneia do sono. O estudo HypnoLaus, entre 2009 e 2013, analisou dados clínicos e polissonografia de 2.121 indivíduos. O IAH médio em homens foi de 14,9 eventos/hora e em mulheres de 6,9 eventos/hora. A prevalência de AOS moderada a grave (IAH ≥ 15 eventos/hora) foi de 23,4% em mulheres e 49,7% em homens. No período pós menopausa houve um total de 305 (49%) de mulheres com menos de 60 anos, aumentando para 490 (100%) após os 60 anos de idade. O IAH de mulheres no período pós menopausa foi maior (8,7 eventos/hora) do que em mulheres no período pré-menopausa (2,8 eventos/hora) (Figura 10). Os participantes com AOS moderada tinham IMC semelhantes, porém as mulheres tinham menor relação cintura-quadril e circunferência do pescoço do que os homens. O perfil hormonal além da obesidade central aumentou os distúrbios respiratórios em mulheres¹¹¹.

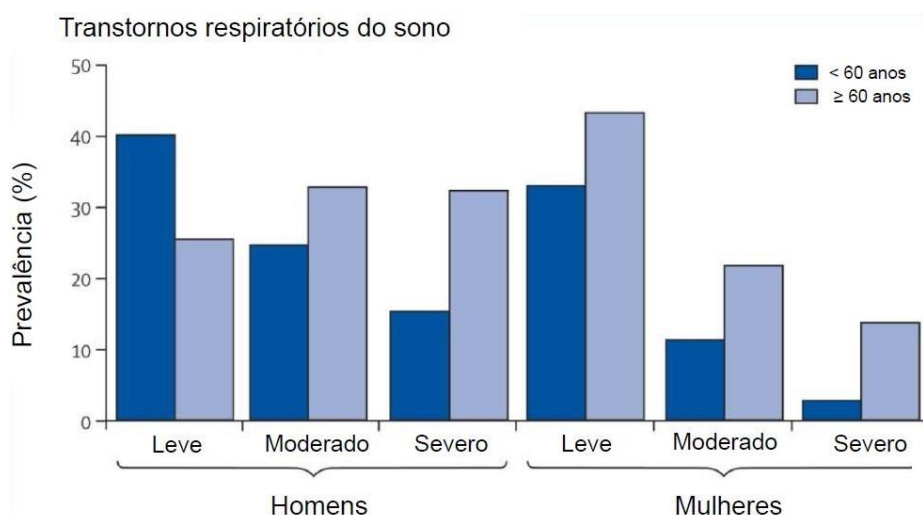


Figura 90. Prevalência transtornos respiratórios do sono de acordo com idade e sexo

A menopausa é considerada um fator de risco para distúrbios do sono. Young e colaboradores¹¹² avaliaram 589 mulheres do estudo de base populacional

Wisconsin Sleep Cohort Study em transição da perimenopausa, menopausa e pós menopausa. A transição da perimenopausa para a pós menopausa aumenta o risco para o desenvolvimento de AOS, sendo o IAH de 15 ou mais eventos/hora 1,1 (IC95% 0,5-2,2) na perimenopausa e 3,5 (IC95% 1,4 – 8,8) na pós menopausa.

A AOS em mulheres é subdiagnosticada, pois elas apresentam manifestações clínicas diferentes de homens, relatando sintomas inespecíficos como transtornos de humor, fragmentação do sono, insônia e fadiga. A sintomatologia de AOS em mulheres aumenta após a menopausa, porém diminui quando há reposição hormonal¹¹³.

A gordura corporal contribui para que ocorra diferenças sexuais na AOS, pois homens têm maior gordura abdominal que mulheres^{100, 101}. Demais hipóteses relacionadas a diferença entre homens e mulheres está na atividade geniglossal¹¹⁴, estrutura dos tecidos moles¹¹⁵, e o calibre e complacência da via aérea¹¹⁶.

2.3.3.3. Mecanismos mediados pela idade

A prevalência da apneia do sono aumenta com a idade⁵. O avanço da idade inclui maior deposição de gordura ao redor da faringe, alongamento do palato mole e mudanças anatômicas na faringe, ocasionando instabilidade no controle ventilatório e aumento fatores de risco para AOS relacionados ao envelhecimento^{117, 118}.

O envelhecimento, após os sessenta anos de idade, acelera o processo de atrofia cerebral e perda de neurônios¹¹⁹. Mander e colaboradores¹²⁰, demonstrou que a atrofia da substância cinzenta do córtex pré-frontal em idosos está associada a redução da atividade de ondas lentas durante o sono NREM, contribuindo para o declínio cognitivo a longo prazo (Figura 11).

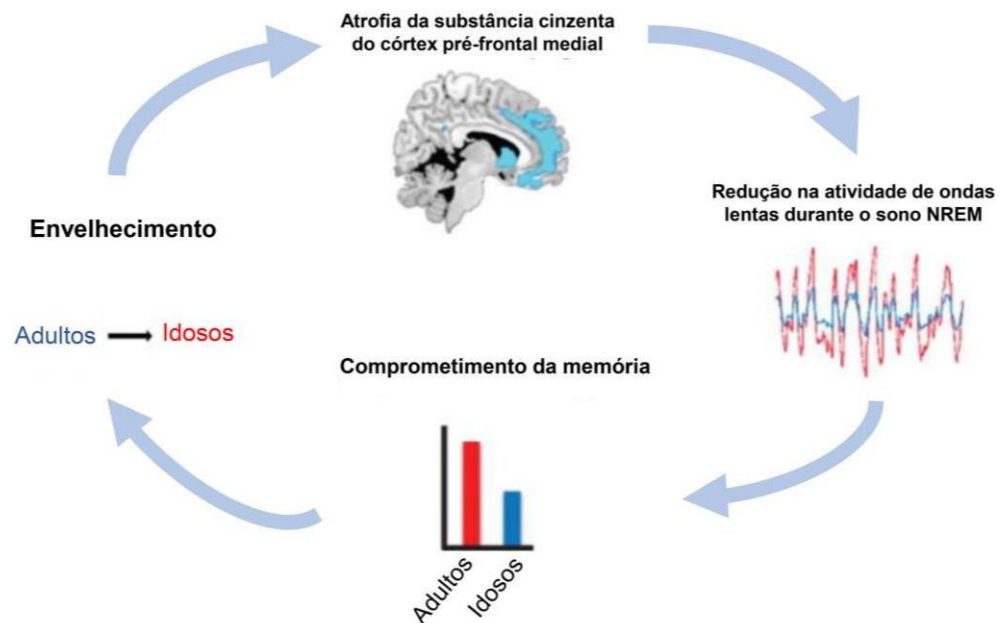


Figura 11. Envelhecimento associado a atrofia cerebral.

O envelhecimento está associado à atrofia da substância cinzenta, reduzindo e/ou interrompendo a atividade de ondas lentas durante o sono, prejudicando a memória. Adaptado de Mander e cols¹¹⁴.

A arquitetura do sono está modificada em idosos. Uma meta-análise com 3.577 com indivíduos com idades entre 5 e 102 que realizaram exames de polissonografia e actigrafia, observou que o tempo total de horas de sono, a eficiência do sono, e o sono de ondas lentas diminui 10 minutos a cada década¹²¹.

O ciclo circadiano, responsável pelo ciclo de sono-vigília, é controlado pelo sistema nervoso central e sofre influências da luz, da temperatura e da higiene do sono. Informações de claro-escuro são transmitidas através do trato retino-hipotalâmico da retina ao núcleo supraquiasmático (NSQ), e deste para a glândula pineal. Modificações do ciclo circadiano associadas à idade ocorrem devido a qualidade de informação ótica pela retina ou NSQ que tem sua capacidade receber informações diminuída, resultando na fragmentação do sono, aumento de cochilos diurnos e avanço de fase de sono^{122, 123}.

2.3.4. Consequências da apneia obstrutiva do sono

2.3.4.1. Cardiovasculares

A AOS através da hipóxia intermitente, estresse oxidativo, inflamação, fragmentação do sono e despertares noturnos que ocasionam hiperatividade do sistema nervoso simpático, é uma das principais causas de problemas cardiovasculares^{1,124}. As consequências cardiovasculares são hipertensão, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico¹²⁵.

Em 2003, o sétimo relatório do *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JCN-7)*¹²⁶ listou a AOS como primeira causa de hipertensão arterial identificável e tratável, sendo incluído nas diretrizes de prevenção e tratamento da hipertensão.

A mortalidade cardiovascular associada a AOS com uso de CPAP foi avaliada através de revisão sistemática e meta análise, que incluiu 27 estudos de coorte com 3.162.083 indivíduos de 20 a 81 anos. O estudo observou que a AOS quando tratada com CPAP diminuiu a mortalidade cardiovascular (HR 0,37; IC95% 0,16 -0,54), demonstrando que a apneia obstrutiva do sono é um preditor independente de risco cardiovascular¹²⁷.

Estudo com dados secundários da coorte *Wisconsin Sleep Cohort Study* incluiu 709 indivíduos que realizaram polissonografia e foram acompanhados por quatro anos. O risco de desenvolvimento de hipertensão arterial foi de 1,42 (IC95% 1,13 – 1,78) em participantes com IAH 0,1 a 4,9 eventos/hora, e 2,89 (IC95% 1,46 - 5,64) no IAH <15 eventos/hora, demonstrando que a presença de AOS é um fator de risco para hipertensão arterial e morbidade cardiovascular na população em geral¹²⁸.

A utilização de CPAP, considerado o tratamento padrão ouro para AOS, reduz os níveis de pressão arterial e melhora a sonolência¹²⁹. O estudo SAVE (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoint)¹³⁰ avaliou 2.717 indivíduos em uso de CPAP e cuidados usuais para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, os autores observaram que a utilização de CPAP juntamente com cuidados usuais não preveniu eventos cardiovasculares em participantes com AOS moderada a grave com doença cardiovascular. A baixa adesão ao tratamento com CPAP, utilização com menos de 4 horas por noite, pode ter propiciado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares nos indivíduos com AOS, sendo necessário outros tratamentos.

Inúmeros mecanismos são propostos para a associação entre AOS e doenças cardiovasculares, desde o aumento da inflamação, estresse oxidativo, hipóxia intermitente, porém estes fatores ainda não possuem total elucidação (Figura 12)¹³¹.

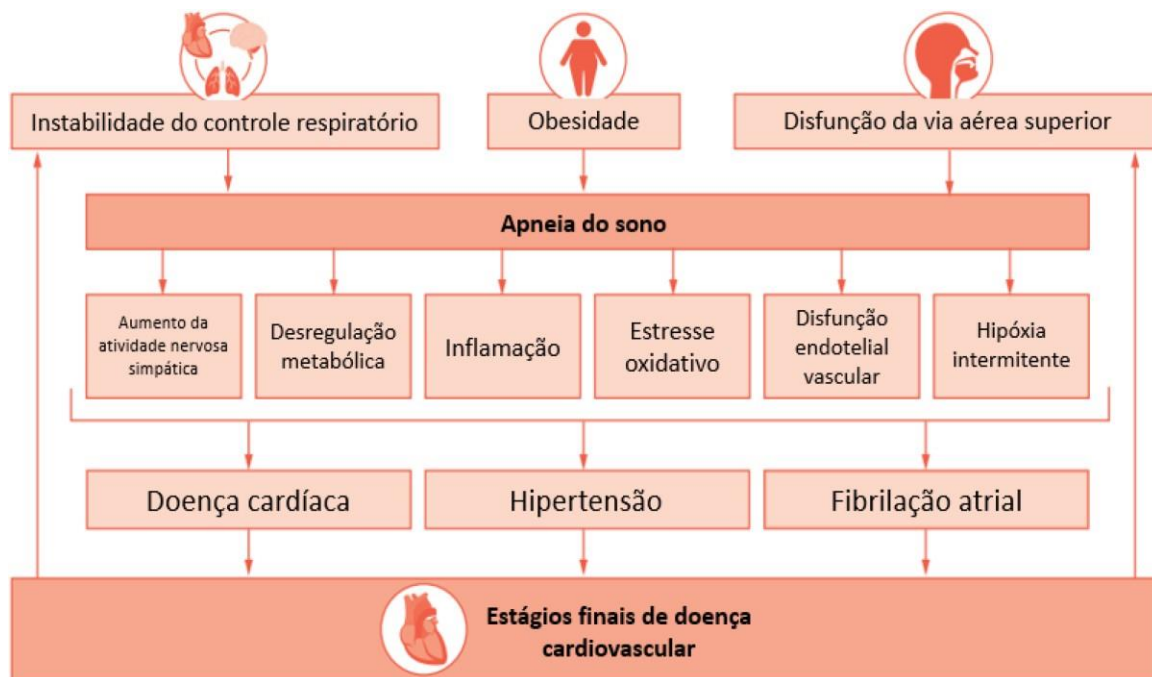


Figura 12. Mecanismos propostos de fatores de risco de apneia obstrutiva do sono e consequências cardiovasculares. Adaptado de Javaheri e cols¹²².

2.3.4.2. Síndrome metabólica

A síndrome metabólica consiste em fatores de risco subjacentes às doenças cardiovasculares e metabólicas: obesidade abdominal, dislipidemia, pressão arterial elevada e glicose plasmática em jejum. Estes fatores de risco consistem em níveis séricos de triglicerídeos ≥ 150 mg/dL, colesterol HDL ≤ 40 mg/dL em homens e ≤ 50 mulheres, glicemia em jejum ≥ 110 mg/dL e pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e/ou diastólica ≥ 85 mmHg, circunferência abdominal ≥ 88 cm em mulheres e ≥ 102 cm para homens¹³².

Em 1998, Wilcox e colaboradores¹³³ propôs a nomenclatura de “Síndrome Z” para a combinação de síndrome metabólica e AOS, a fim de refletir a associação existente entre as duas síndromes.

O estudo prospectivo utilizando dados epidemiológicos de base populacional de dois centros (Episono no Brasil e HypnoLaus na Suíça) avaliou 1,853 indivíduos com idade 52 ± 13 anos e IMC $24,9 \pm 3,7$ kg/m² durante o período 6 anos. Os autores verificaram que a AOS moderada à grave está independentemente associada ao desenvolvimento de síndrome metabólica (OR 2,58; IC95% 1,61-4,11)¹³⁴.

2.3.4.3. Depressão

Estudos epidemiológicos vêm demonstrando consistentemente que a AOS está associada à depressão. Ohayon¹³⁵ avaliou 18,980 indivíduos com idades entre 15 e 100 anos da Itália, Reino Unido, Portugal e Espanha através de questionários da qualidade do sono, distúrbios mentais e distúrbios relacionados ao sono. Este estudo evidenciou que indivíduos com transtorno depressivo maior tinham cinco vezes mais probabilidade de ter AOS do que a população em geral.

Estudo de coorte populacional coreana investigou a associação entre AOS e o desenvolvimento de distúrbios afetivos, como depressão no período de 9 anos de 1.025,340 indivíduos acima de 45 anos. Os autores verificaram que indivíduos com AOS e que desenvolveram depressão foi de 2,90 (IC95% 1,98 – 4,24), sugerindo que a AOS está associada ao aumento de distúrbios afetivos.¹³⁶

A AOS e a depressão possuem sintomas que se sobrepõem, como sonolência excessiva diurna, cansaço e falta de concentração, porém os mecanismos desta relação ainda não foram estabelecidos¹³⁷. Lee e colaboradores¹³⁸ estudaram a relação entre AOS e sintomas de depressão através do Inventário de Depressão de Beck (BDI) em 795 indivíduos, e concluíram que 46,2% dos indivíduos com AOS leve tinham sintomas de depressão e 40% dos indivíduos relataram sonolência excessiva diurna não diferindo o grau de AOS, assim demonstrando que a sonolência excessiva diurna aumenta a gravidade de sintomas depressivos.

Em 2016, Sforza e colaboradores¹³⁹ estudaram a associação entre sintomas depressivos e a gravidade da AOS em 825 idosos saudáveis acima de 65 anos. Neste estudo, os autores demonstraram que a gravidade da AOS não esteve associada ao aumento de sintomas depressivos, sugerindo que a depressão possa ser devido a outros fatores que não a presença e/ou gravidade de AOS.

Uma meta análise e revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados incluiu 4 ensaios clínicos randomizados com 680 participantes para investigar a melhora da sonolência e depressão em idosos acima de 65 anos com AOS e uso de

CPAP. O uso do CPAP em idosos melhorou os escores de depressão 0,94 (IC95% 0,25 -1,64, $i^2 = 84\%$), sonolência (IC95% 1,93 – 3,30; $i^2 = 52\%$) e qualidade de vida (IC95% 0,2 – 0,6; $p > 0,001$), porém os autores relatam não haver qualidade de evidências que apoiem o benefício do uso de CPAP em idosos para estes desfechos¹⁴⁰.

2.3.4.4. Estresse oxidativo

O estresse oxidativo ocorre através do desequilíbrio da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e do sistema de defesa antioxidante, levando ao distúrbio da homeostase redox¹⁴¹. Na AOS, a fragmentação do sono associada a hipóxia intermitente aumenta os radicais livres através dos períodos de reoxigenação, sendo semelhante a isquemia e reperfusão¹⁴². Este aumento na produção de ROS é responsável pela peroxidação lipídica, dano celular, e ativação da cascata inflamatória, aumentando a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias¹⁴³.

2.3.4.5. Qualidade de vida

A qualidade de vida está relacionada ao bem-estar e/ou satisfação percebido pelo indivíduo sobre seu estado de saúde e o quão uma possível doença tenha impacto sobre sua vida¹⁴⁴. O sono pode afetar a qualidade de vida, Brandão e colaboradores¹⁴⁵, avaliaram a qualidade de vida e de sono através dos questionários WHOQOL e Pittsburgh em 131 idosos brasileiros com idade média de 68 anos, onde observaram a piora da qualidade do sono está associada a piora da qualidade de vida, aumentando a sensibilidade à dor, desenvolvimento de depressão e de doenças neurocognitivas.

A AOS através da fragmentação do sono e sonolência excessiva afeta diretamente a qualidade de vida e de sono. Um estudo realizado com 200 participantes que realizaram polissonografia e preenchimento de questionário de qualidade de vida (WHOQOL), inventário de depressão de Beck e escala de sonolência de Epworth, demonstrou que a sonolência excessiva diurna e o índice de depressão pioram a qualidade de vida ($p=0,008$)¹⁴⁶.

2.4. Dano Neurocognitivo

O dano neurocognitivo ou declínio cognitivo é caracterizado por dificuldades cognitivas e de memória, sem que haja prejuízo social e/ou ocupacional¹⁴⁷. O declínio cognitivo é considerado a transição entre o envelhecimento normal e a demência precoce¹⁴⁸. Os critérios para diagnóstico de declínio cognitivo são queixas de memória relatada pelo indivíduo ou familiar; ausência de demência (de acordo com os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM - 5); independência para realizar atividades diárias; comprometimento cognitivo objetivo mensurado por testes. O prejuízo em uma área corresponde ao declínio cognitivo leve e em duas áreas ou mais a demência¹⁴⁹.

A hipóxia intermitente contribui para o estresse oxidativo e subsequente disfunção endotelial, podendo ser um mediador nos efeitos negativos da AOS na função neurocognitiva. Uma revisão sistemática com 5 estudos determinou a prevalência de AOS em idosos acima de 60 de anos com declínio cognitivo leve. Os autores verificaram que a prevalência de AOS e declínio cognitivo foi de 27%, sugerindo que haja um impacto negativo da AOS no envelhecimento neuronal¹⁵⁰. Uma revisão sistemática e meta análise de seis estudos prospectivos em acompanhamento de 3 a 15 anos com 212,943 indivíduos acima de 40 anos de idade com AOS, os autores concluíram que estes indivíduos eram 26% mais propensos a desenvolverem declínio cognitivo ou demência¹⁵¹.

A coorte de base populacional *Proof-Synapse* realizou o acompanhamento ao longo de 8 anos de 559 idosos acima de 67 anos, saudáveis, sem declínio cognitivo para verificar a gravidade da AOS a hipoxemia, a fragmentação do sono e a modificação da função neurocognitiva. Os autores verificaram que após 8 anos de acompanhamento, a gravidade do IAH esteve associada ao declínio na atenção, sem alterações nas funções executivas e de memória¹⁵².

O estudo longitudinal de base populacional MrOS (*Osteoporotic Fractures in Men Study*) avaliou 2,636 homens com 76 anos em acompanhamento por 3 anos e 4 meses, sem comprometimento cognitivo, para verificar se a hipoxemia noturna associada aos distúrbios do sono esteve relacionada a maior dano neurocognitivo. A dessaturação de oxigênio maior que 90% em idosos foi relacionada ao dano neurocognitivo ($p= 0,003$), não sendo observada associação entre a gravidade da AOS e dano neurocognitivo.

Gosselin e colaboradores¹⁵³ propuseram alguns mecanismos para a associação do dano neurocognitivo e da AOS, como podemos verificar na figura 13.

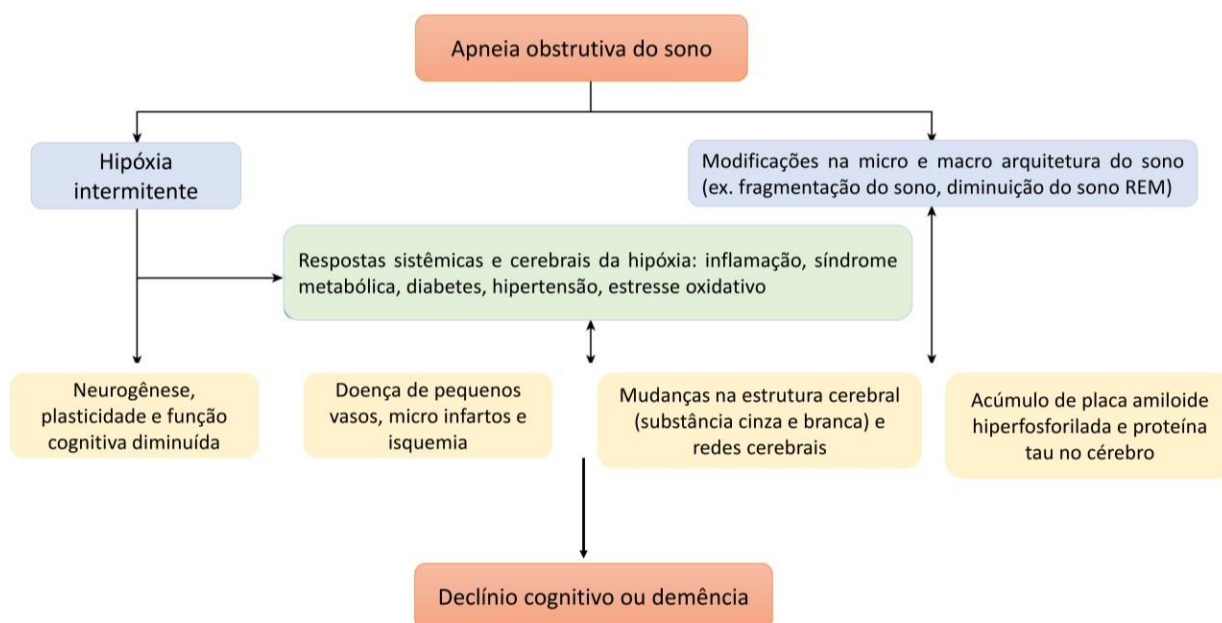


Figura 13. Mecanismos propostos da associação da AOS ao dano neurocognitivo. Adaptado de Gosselin et al¹⁴⁶.

Wang e colaboradores¹⁵⁴ verificaram a adesão ao tratamento com terapia de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) na AOS em 17 idosos acima de 72 anos com declínio cognitivo leve no período de um ano. A adesão ao tratamento com CPAP é capaz de diminuir a progressão do declínio cognitivo em comparação ao grupo não aderente.

Uma recente revisão narrativa realizada por Legault J e colaboradores¹⁵⁵ demonstrou os potenciais fatores de vulnerabilidade e proteção que podem ter impacto na relação entre a AOS e o dano neurocognitivo. Os fatores que influenciam na vulnerabilidade estão:

- Idade: há o acometimento de diversas patologias decorrentes do envelhecimento, como doenças cardiovasculares, metabólicas, atrofia muscular e neuronal e doenças neurodegenerativas;

- Obesidade: inflamação ocasionada pelo aumento de secreção de citocinas pró - inflamatórias pelos adipócitos modificam a plasticidade sináptica e neuronal. A

AOS e a obesidade possuem uma relação bidirecional, sendo o aumento de peso responsável pela gravidade da AOS;

- Tabagismo: O consumo de cigarro está associado ao aumento de estresse oxidativo e inflamação sistêmica, aumentando em duas vezes o risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Em indivíduos tabagistas e apneicos há maior risco de dano neurocognitivo;

- Etilismo: O consumo de álcool pode levar a neurotoxicidade, hipertensão arterial, cardiomiopatia, acidente vascular encefálico e demais patologias associadas ao aumento de risco de demência vascular. O álcool aumenta a colapsibilidade das vias áreas superiores através de suas propriedades relaxantes e pode representar um fator de risco para a AOS. Entretanto, nenhum estudo investigou a presença de dano neurocognitivo em indivíduos com AOS com o consumo de álcool.

- Depressão: A depressão e a AOS possuem sintomatologia semelhante, como a sonolência excessiva diurna. Ambas as patologias são responsáveis pelo estresse do eixo HPA, modificação da plasticidade neuronal e dano neurocognitivo. No entanto, ainda não se sabe se a depressão em indivíduos com diagnóstico de AOS é consequência da sonolência excessiva diurna, um marcador precoce neurodegeneração ou um fator de risco em indivíduos com AOS para o dano neurocognitivo.

Os fatores de proteção citados por Legault J e colaboradores¹⁴⁷ estão:

- Atividade física: O exercício físico promove a plasticidade cerebral e neurogênese, e atividade anti-inflamatória através da liberação do hormônio denominado irisina. Indivíduos com AOS tendem ser a mais sedentários devido a fadiga e sonolência excessiva diurna, embora ao realizarem atividade física estes sintomas diminuam por aumentar a força do musculo dilatador das vias aéreas, e diminuir a gravidade da AOS. A atividade física em indivíduos apneicos pode melhorar os sintomas decorrentes da AOS e diminuir o dano neurocognitivo decorrente da gravidade da AOS.

- Reserva cognitiva: O nível de escolaridade é um dos principais indicadores de reserva cognitiva, aumentando neuroplasticidade por regulação positiva dos níveis

séricos de BDNF. A reserva cognitiva pode ter um efeito protetor ao dano cerebral ocasionado pela hipóxia na AOS, prevenindo e/ou retardando o aparecimento de doenças neurocognitivas.

3. JUSTIFICATIVA

O envelhecimento traz alterações físicas e fisiológicas que são acompanhadas de mudanças no padrão de sono e vigília, no ritmo circadiano, nos processos homeostáticos¹⁵⁶ e pró-inflamatórios comprometendo o desempenho neurocognitivo¹³. Até o presente momento, o impacto da AOS sobre os marcadores inflamatórios e de dano neurocognitivo ainda não é conhecido em idosos.

4. PROBLEMA DE PESQUISA

Avaliar o impacto da AOS sobre marcadores inflamatórios e de dano neurocognitivo em idosos.

5. HIPÓTESE DE PESQUISA

A apneia obstrutiva do sono modula os níveis séricos dos marcadores de dano neurocognitivo e inflamatórios.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo Geral

Avaliar a associação entre marcadores de inflamação e de dano neurocognitivo com a presença de apneia obstrutiva do sono em idosos.

6.2. Objetivos Específicos

- a) Avaliar os níveis séricos de BDNF em idosos com apneia obstrutiva do sono;
- b) Avaliar os níveis séricos de s100 β em idosos com apneia obstrutiva do sono;
- c) Avaliar os níveis séricos de Cortisol em idosos com apneia obstrutiva do sono;
- d) Avaliar os níveis séricos de IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α em idosos com apneia obstrutiva do sono;
- e) Avaliar os escores de sonolência excessiva diurna em idosos com apneia obstrutiva do sono;
- f) Avaliar os escores de depressão em idosos com apneia obstrutiva do sono;
- g) Avaliar os escores de qualidade de vida e de sono em idosos com apneia

obstrutiva do sono.

7. MÉTODOS

7.1. Delineamento de Projeto

Estudo transversal aprovado sob número 2019-0529 no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e registro de protocolo no *Clinicaltrials.gov* com identificação NCT04882020. Este estudo utilizou os dados da coorte prospectiva em seguimento no HCPA denominado “Morbimortalidade de Idosos e Apneia Obstrutiva do Sono – MEDIDAS” (GPPG 15-0342).

7.2. Local de Realização do Estudo

O estudo foi realizado na Unidade de Pesquisa Laboratorial (UPL) e Serviço de Diagnóstico Laboratorial do HCPA, onde foram realizadas as análises bioquímicas das alíquotas sanguíneas armazenadas, e a Unidade de Métodos Não-Invasivos (UMNI) onde foram analisados o banco de dados da coorte MEDIDAS.

7.3. Amostra

A amostra foi composta a partir do banco de dados e biorrepositório de alíquotas sanguíneas armazenadas à -80°C de voluntários participantes do estudo de coorte MEDIDAS, que não sofreram nenhum tipo de intervenção de estudos secundários da coorte MEDIDAS.

A coorte MEDIDAS avaliou idosos com 65 anos ou mais adscritos a unidade básica de saúde do HCPA no período de maio de 2014 a maio de 2018. Estes indivíduos realizaram questionários de triagem para AOS, qualidade de vida e sono, rastreamento para declínio cognitivo e depressão, monitorização da pressão arterial de 24 horas (MAPA), exames bioquímicos e poligrafia ambulatorial.

7.3.1. Critérios de Inclusão

Indivíduos com idade entre 65 a 80 anos; ambos os sexos; realização prévia de polissonografia ambulatorial com qualidade técnica adequada com IAH ≤ 5 ou ≥ 30 eventos/hora; realização prévia de colheita sanguínea e de questionários; termo de consentimento livre e esclarecido assinado do estudo de coorte MEDIDAS.

7.3.2. Critérios de Exclusão

Ter realizado tratamento para apneia do sono; declínio cognitivo rastreado pelo Mini Exame do Estado Mental com ≤ 27 pontos; diagnóstico de Alzheimer e Parkinson;

doenças reumáticas ou doenças crônicas como diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, insuficiência renal crônica ou nefropatia (creatinina >1,8 mg/dL), doença hepática, histórico de acidente vascular encefálico, aneurisma na aorta, elevação acentuada da pressão arterial (>180/110 mmHg), avaliada por monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas.

7.4. Procedimentos de Pesquisa

7.4.1. Índice de apneia-hipopneia (IAH)

Os participantes foram submetidos ao teste de apneia do sono em casa utilizando o Somnocheck Effort (Weinmann GmbH, Hamburgo, Alemanha). A apneia foi definida por uma queda de fluxo 90% ou mais; hipopneia por uma queda de 30% ou mais acompanhado por uma dessaturação de oxigênio de 3% ou mais. O IAH foi calculado dividindo o total de apneias e hipopneia pelo número de horas de gravação livre de artefatos². Todos os registros foram revisados por um especialista certificado em medicina do sono.

7.4.2. Qualidade de Vida

Para avaliar a qualidade de vida foi utilizado o questionário *World Health Organization quality of life assessment* (WHOQOL-OLD) validado para a população brasileira¹⁵⁷ (Anexo A). O questionário é constituído 24 questões divididas em seis facetas: funcionamento dos sentidos, autonomia, atividades passadas, presentes e futuras, participação social, morte e morrer, e intimidade. Juntamente com o WHOQOL-OLD, deve ser realizado o “WHOQOL-Abreviado”, que investiga de forma abrangente a qualidade de vida¹⁵⁸ (Anexo B).

7.4.3. Desfechos Funcionais do Sono

O impacto da sonolência excessiva diurna, na qualidade de vida, foi avaliado através do questionário *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire* (FOSQ-10). A pontuação é calculada para cada subescala como níveis de atividade, vigiância, intimidade e relações sexuais, produtividade geral e resultados sociais, e as subescalas calculadas conjuntamente para produzir uma pontuação total. A pontuação é de 5 a 20 pontos, sendo a pontuação maior representativa do melhor estado funcional do sono¹⁵⁹.

7.4.4. Sintomas de Depressão

Os sintomas de depressão foram avaliados através da utilização do Inventário Beck de Depressão (BDI), que investiga a intensidade dos sintomas de depressão em adolescentes, adultos e idosos¹⁶⁰ (Anexo C). Contém 21 itens referentes a perguntas sobre humor deprimido, com quatro opções de resposta. A classificação do grau de sintomatologia depressiva varia de zero a 13 (mínimo), de 14 a 19 (leve), de 20 a 28 (moderado) e 29 a 63 (grave)¹⁶¹.

7.4.5. Avaliação Cognitiva

A avaliação cognitiva foi realizada com Mini Exame do Estado Mental (MEEM), que rastreia dificuldades cognitivas sugestivas de demência e como uma medida de funcionamento cognitivo geral. A pontuação máxima deste instrumento é 30 pontos, indicando melhor desempenho cognitivo. Pontuação de 0-9 pontos, indica perda cognitiva severa; 10-20 pontos, perda cognitiva moderada; 21-26 pontos, perda cognitiva leve; 27-30 pontos, sem perda cognitiva^{162, 163}.

7.4.6. Análise bioquímica

As alíquotas sanguíneas foram descongeladas 20-30 minutos antes da realização dos testes bioquímicos.

As análises de cortisol foram realizadas no Laboratório Central do Hospital de Clínicas de Porto através do método de imunoensaio de micropartículas por quimioluminiscência (CMIA) utilizado para determinação quantitativa de cortisol em soro, conforme orientações do fabricante (Alinity i, Cortisol Reagent Kit, Abbott Laboratórios, Irlanda)¹⁶⁴ com níveis séricos 3,7 – 19,4 µg/dL.

Os níveis séricos de BDNF foram determinados através do método de ensaio de imunoabsorção enzimático sanduíche (ELISA – Sanduíche), utilizando anticorpos monoclonais específicos para BDNF, conforme orientações do fabricante (ChemoKine™ Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) – Sandwich ELISA kit, CYT306, Millipore, Estados Unidos da América)¹⁶⁵. As placas com 96 poços pré-sensibilizados com anticorpo de captura foram incubadas durante 24 horas com amostras diluídas (1:50) em diluente específico. Após, os poços foram lavados quatro vezes com tampão de lavagem e incubados com anticorpos monoclonais de ratos anti-BDNF diluídos (1:1000) por 3 horas em temperatura ambiente. Nova lavagem das

placas realizada, e incubação com estreptavidina conjugada com biotina diluída, e incubação de 1 hora em temperatura ambiente. Após a adição de substrato e solução de parada, e modificação de coloração de azul para amarelo, a quantidade de BDNF foi determinada por leitura de absorbância a 450 nm. A curva padrão demonstrou relação direta entre a densidade óptica e a concentração de BDNF expressa em pg/mL.

Os níveis séricos da proteína s100 β foram realizados através do método de ensaio de imunoabsorção enzimático sanduíche (ELISA - Sanduíche), conforme as orientações do fabricante (Human S100B ELISA kit, Cat.#EZHS100B - 33K, Darmstadt, Alemanha)¹⁶⁶. A placa contendo 96 poços pré-sensibilizados com anticorpos de captura e amostras diluídas (1:10) em diluente específico a temperatura ambiente foram incubadas por 2 horas sob agitação de 500 rpm. Após os poços foram lavados cinco vezes com tampão de lavagem e incubados com anticorpos monoclonais bovino anti-s100 β por 1 hora e 30 minutos no aparelho SpectraMax M3 sob agitação contínua. Os poços foram lavados, novamente, cinco vezes e incubados com conjugados de estreptavidina-peroxidase em temperatura ambiente por 30 minutos sob agitação. Após nova lavagem dos poços houve colocação de substrato e solução de parada, e nova incubação sob agitação contínua durante 25 minutos e modificação da coloração amarelo para azul. A quantidade de s100 β foi determinada por leitura de absorbância a 450 nm e 590 nm. A curva padrão demonstrou relação direta entre a densidade óptica e a concentração de s100 β expressa em pg/mL.

As citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-10 e o TNF- α) foram analisadas simultaneamente pelo método de ensaio multiplex conforme orientações do fabricante (*Human Cytokine/ Chemokine Magnetic Bead Panel* - MPXHCYTO-60K, Darmstadt, Alemanha)¹⁶⁷ utilizando o aparelho Luminex xMAP[®].

7.5. MÉTODO ESTATÍSTICO

7.5.1. Cálculo Amostral

Para calcular o tamanho da amostra foram utilizados os resultados de estudo piloto realizado como Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina pela aluna Lauren Sezerá Costa¹⁶⁸, no Centro Universitário Metodista do Sul - IPA.

Neste estudo piloto foram incluídos 40 idosos portadores de AOS nos quais foram avaliados os níveis séricos de Cortisol, IL-6, s100B e BDNF. Pacientes com

maior IAH apresentaram níveis séricos significativamente menores de BDNF (Figura 12). O cálculo foi realizado utilizando o programa G*Power versão 3.1.9.2 para os resultados obtidos para os níveis séricos de BDNF (Figura 13). Considerando um tamanho de efeito de 0,58, os desvios padrão de cada grupo (0.21 e 0.16), a diferença entre as médias dos dois grupos (0,18), um nível de significância de 0.05 e poder de 80%, a amostra será composta por 38 pacientes em cada grupo, no total de 76 pacientes.

	IAH ≤ 15 (n=20)	IAH ≥ 15 (n=20)	p
S100b (pg/mL)	66 [67]	48 [29]	0,22
BDNF (pg/mL)	331 ± 195	237 ± 119	0,07
IL-6 (pg/mL)	4,29 [3,43]	3,32 [2,80]	0,77
Cortisol (µg/dL)*	31,88[5,69]	37,34[1,49]	<0,001

Figura 10. – Resultados do estudo piloto apresentando níveis séricos de BDNF menores em participantes com IAH ≥ 15.

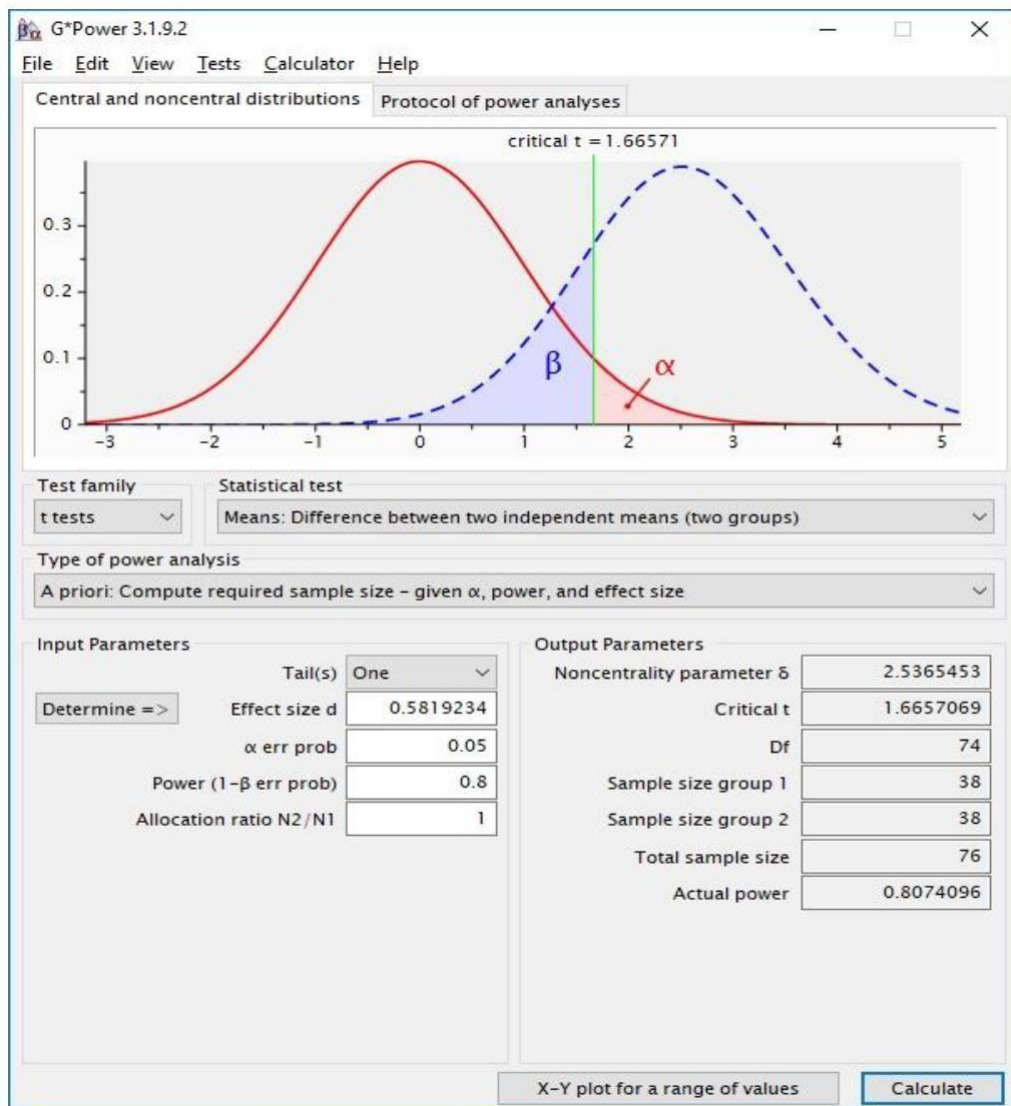


Figura 11 - Cálculo Tamanho Amostral

7.5.2. Análise Estatística

Os dados serão armazenados em bancos de dados para posterior análise, utilizando o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 18. As variáveis escalares serão apresentadas como média \pm DP ou mediana e intervalo interquartilico, quando a distribuição não for normal. Para estabelecer prevalências será utilizada frequência absoluta e percentual. O teste t de Student ou seu análogo não paramétrico U de Mann Whitney será utilizado para verificar a diferença das médias entre os grupos. Testes de correlação de Pearson ou Spearman serão utilizados para analisar associações entre as variáveis. Os resultados com probabilidade de erro alfa $<0,05$ serão considerados estatisticamente significativos.

7.6. Aspectos éticos

A pesquisa foi realizada a partir de biorrepositório de amostras biológicas previamente armazenadas segundo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, Resolução nº 441/11 do Conselho Nacional de Saúde¹⁶⁹. Todos os participantes já assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do estudo de coorte MEDIDAS (GPPG 15-0342) (Apêndice A), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e consentiram a realização de colheitas sanguíneas, questionários e polissonografia, Resolução 446/12 do Conselho Nacional de Saúde¹⁷⁰.

O estudo de coorte MEDIDAS (GPPG 15-0342) já se encontra concluído. Todos os participantes em seguimento no estudo não retiraram o seu consentimento. Porém, houve interrupção por diversos fatores: falecimento, não aderência ao tratamento disponibilizado, mudança de telefone e/ou endereço inviabilizando a sua localização, de seus familiares e/ou responsáveis, e sua continuidade na coorte. Durante a pesquisa, utilizamos os questionários e alíquotas de sangue armazenadas, sem contato direto com os participantes.

8. APOIO FINANCEIRO

O projeto foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Lauren Sezerá Costa recebeu bolsa de mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Referências

1. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010; 90 (1): 47 – 112.
2. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014; 146 (5):1387-1394.
3. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1454-7.
4. Leppänen T, Töyräs J, Mervaala E, et al. Severity of individual obstruction events increases with age in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2017; 37:32-37.
5. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010; 11 (5):441-6.
6. Hein M, Lanquart JP, Loas G, et al. Prevalence and risk factors of moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome in major depression: an observational and retrospective study on 703 subjects. *BMC Pulm Med.* 2017; 4; 17 (1): 165.
7. Ooms S, Ju YE. Treatment of sleep disorders in dementia. *Curr Treat Options Neurol.* 2016; 18 (9): 40.
8. Addison-Brown KJ, Letter AJ, Yaggi K, et al. Age differences in the association of obstructive sleep apnea risk with cognition and quality of life. *J Sleep Res.* 2014; 23 (1): 69-76.
9. Macey PM, et al. Obstructive sleep apnea and cortical thickness in female and males. *Plos One.* 2018; 6; 13 (3): e0193854.
10. Andaku DK, et al. Sleepiness, inflammation and oxidative stress markers in middle-aged males with obstructive sleep apnea without metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Respir Res.* 2015; 14; 16:3.
11. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009. 373(9657):82-93.
12. Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, Vicini C, Magliulo G, Ferlito S, et al. Oxidative Stress and Inflammation Biomarker Expression in Obstructive Sleep Apnea Patients. *J Clin Med.* 2021 Jan 13;10(2):277.
13. Dempsey JA, Xie A, Patz DS, et al. Physiology in medicine: obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment--considerations beyond airway anatomy. *J Appl Physiol.* 2014; 1; 116(1):3-12.
14. Baronio D, Martinez D, Fiori CZ, et al. Altered aquaporins in the brains of mice submitted to intermittent hypoxia model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013; 15; 185(2):217-21.
15. Alomri RM, Kennedy GA, Wali SO, Ahejaili F, Robinson SR. Differential associations of hypoxia, sleep fragmentation, and depressive symptoms with cognitive dysfunction in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2021 Apr 9;44(4):zsaa213.
16. Yeo EJ. Hypoxia and aging. *Exp Mol Med.* 2019 Jun 20;51(6):1-15.
17. Snyder B, et al. Chronic intermittent hypoxia induces oxidative stress and inflammation in brain regions associated with early-stage neurodegeneration. *Physiol Rep.* 2017; 5(9):e13258.
18. Zuo L, Prather ER, et al. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 10;20(18):4472.
19. Liberale L, Montecucco F, Tardif JC, et al. Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2020 Aug 14;41(31):2974-2982.
20. Trollor JN, Smith E, Agars E, Kuan SA, Baune BT, Campbell L, et al. The association between systemic inflammation and cognitive performance in the elderly: the Sydney Memory and Ageing Study. *Age (Dordr).* 2012 Oct;34(5):1295-308.
21. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Sep;15(9):505-522.
22. Li L, Ren F, Qi C, et al. Intermittent hypoxia promotes melanoma lung metastasis via oxidative stress and inflammation responses in a mouse model of obstructive sleep apnea. *Respir Res.* 2018; 12; 19(1):28.
23. Motamedi V, Kanefsky R, Matsangas P, et al. Elevated tau and interleukin-6 concentrations in adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2018; 43:71-76.
24. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, et al. Sleep apnoea and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in men and women: effects of continuous positive airway pressure. *Eur Respir J.* 2016; 47(2):531-40.

-
- ²⁵ Henley DE, Russell GM, Douthwaite JA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(11):4234-42.
- ²⁶ Ross KM, Murphy MLM, Adam EK, et al. How stable are diurnal cortisol activity indices in healthy individuals? Evidence from three multi-wave studies. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 39:184-93.
- ²⁷ Roelfsema F, van Heemst D, Iranmanesh A, et al. Impact of age, sex and body mass index on cortisol secretion in 143 healthy adults. *Endocr Connect.* 2017; 6(7):500-509.
- ²⁸ Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(7):2468-73.
- ²⁹ Karpova NN. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity. *Neuropharmacology.* 2014 Jan; 76 Pt C:709-18.
- ³⁰ Taliáz D, Loya A, Gersner R, et al. Resilience to chronic stress is mediated by hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci.* 2011; 23; 31(12):4475-83.
- ³¹ Wang WH, He GP, Xiao XP, et al. Relationship between brain-derived neurotrophic factor and cognitive function of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patients. *Asian Pac J Trop Med.* 2012; 5(11):906-10.
- ³² Panaree B, et al. Effects of obstructive sleep apnea on serum brain-derived neurotrophic factor protein, cortisol, and lipid levels. *Sleep Breath.* 2011; 15(4):649-56. doi:10.1007/s11325-010-0415-7.
- ³³ Issa G, et al. An inverse relationship between cortisol and BDNF levels in schizophrenia: data from human postmortem and animal studies. *Neurobiol Dis.* 2010; 39(3):327-33.
- ³⁴ Kroksmark H, Vinberg M. Does S100B have a potential role in affective disorders? A literature review. *Nord J Psychiatry.* 2018; 15:1-9.
- ³⁵ Thelin EP, Nelson DW, Bel. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir(Wien).* 2017;159(2):209-225.
- ³⁶ Braga CW. S100B and NSE serum levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2006; 7(5):431-5.
- ³⁷ Polyakova M, Sander C, Arelin K, Lampe L, Luck T, Luppá M, et al. First evidence for glial pathology in late life minor depression: S100B is increased in males with minor depression. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9; 9:406.
- ³⁸ Garvey, JF. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):1195-205.
- ³⁹ Chen HL, Lin HC, Lu CH, Chen PC, Huang CC, Chou KH, et al. Systemic inflammation and alterations to cerebral blood flow in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 2017 Dec;26(6):789-798.
- ⁴⁰ Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Oct;14(10):576-590.
- ⁴¹ IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Mudanças demográficas no Brasil no início do século XXI: subsídios para as projeções no século XXI. Rio de Janeiro: IBGE, 2015. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=293322>>
- ⁴² IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Panorama nacional e internacional da produção de indicadores sociais: grupos populacionais específicos e uso do tempo. Rio de Janeiro: IBGE, 2018. Disponível em:<<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101562.pdf>>
- ⁴³ IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de indicadores sociais: Uma análise das condições de vida da população brasileira. Coordenação de População e Indicadores Sociais. n.36, p. 1-146, Rio de Janeiro – RJ, Brasil -DF, 2016. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv98965.pdf>>
- ⁴⁴ OPAS – Organização Pan Americana de Saúde. Década do envelhecimento saudável 2020-2030. Washington, D.C., Estados Unidos da América. OPAS, 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52902/OPASWBRAFPL20120_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- ⁴⁵ Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012 Oct 15;8(5):597-619.
- ⁴⁶ Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, 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 Aug 19;52(8):686-717.

⁴⁷ Passos UL, et al. State-dependent changes in the upper airway assessed by multidetector CT in healthy individuals and during obstructive events in patients with sleep apnea. *J Bras Pneumol*. 2019 Aug 15;45(4):e20180264.

⁴⁸ Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 1;168(5):522-30.

⁴⁹ Osman AM, Carberry JC, Burke PGR, Toson B, Grunstein RR, Eckert DJ. Upper airway collapsibility measured using a simple wakefulness test closely relates to the pharyngeal critical closing pressure during sleep in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2019 Jul 8;42(7): zsz080.

⁵⁰ Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 1986; 20;315(21):1327-31.

⁵¹ Jara SM, Weaver EM. Association of palatine tonsil size and obstructive sleep apnea in adults. *Laryngoscope*. 2018 Apr;128(4):1002-1006.

⁵² Landry SA, et al. Ventilatory control sensitivity in patients with obstructive sleep apnea is sleep stage dependent. *Sleep*. 2018 May 1;41(5): zsy040.

⁵³ White LH, Motwani S, Kasai T, Yumino D, Amirhalingam V, Bradley TD. Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014 Feb 1;192: 17-22.

⁵⁴ Jafari B, Mohsenin V. Overnight rostral fluid shift in obstructive sleep apnea: does it affect the severity of sleep-disordered breathing? *Chest*. 2011 Oct;140(4):991-997. doi: 10.1378/chest.11-0044.

⁵⁵ Chiang CL, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with sleep apnea. *Ann Med*. 2017 Aug;49(5):377-383.

⁵⁶ McNicholas WT, Luo Y, Zhong N. Sleep apnoea: a major and under-recognised public health concern. *J Thorac Dis*. 2015 Aug;7(8):1269-72.

⁵⁷ 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 Apr 29;328(17):1230-5.

⁵⁸ Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol* 2013;167(9):1006–14.

⁵⁹ 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 Aug; 34:70-81.

⁶⁰ Benjafield AV, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Aug;7(8):687-698.

⁶¹ Ioachimescu OC, Janocko NJ, Ciavatta MM, Howard M, Warnock MV. Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea (OLDOSA) cohort study: 10-year assessment. *J Clin Sleep Med*. 2020 Feb 15;16(2):267-277.

⁶² Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993 Feb;16(2):118-22.

⁶³ Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO, Wheatley J. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Mar 15;169(6):668-72.

⁶⁴ Fuhrman C, Fleury B, Nguyễn XL, Delmas MC. Symptoms of sleep apnea syndrome: high prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Med*. 2012 Aug;13(7):852-8.

⁶⁵ Balk EM, et al. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Jul. Report No.: 11-EHC052.

⁶⁶ Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JE, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014 Aug 5;161(3):210-20.

⁶⁷ Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am Fam Physician*. 2016 Sep 1;94(5):355-60.

⁶⁸ Goulart, Cristiano. Exame do sono tem cerca de 1,2 mil pessoas na fila de espera no RS. GZH – Gaúcha, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 26 de julho de 2013. Disponível em:

<<https://gauchazh.clicrbs.com.br/geral/noticia/2013/07/exame-do-sono-tem-cerca-de-12-mil-pessoas-na-fila-de-espera-no-rs-cj5vas8pa03maxbj0855oaqe4.html>>

-
- ⁶⁹ Collop NA, et al. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007 Dec 15;3(7):737-47.
- ⁷⁰ Ng SS, et al. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology*. 2010 Feb;15(2):336-42.
- ⁷¹ De Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LFT, Cadaval Gonçalves S, do Carmo Lenz M, Costa Fuchs S, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009; 135 (2): 330-336.
- ⁷² Polese JF, et al. Is portable monitoring for diagnosing obstructive sleep apnea syndrome suitable in elderly population? *Sleep Breath*. 2013 May;17(2):679-86. doi: 10.1007/s11325-012-0742-y
- ⁷³ Morales CR, et al. In-home, self-assembled sleep studies are useful in diagnosing sleep apnea in the elderly. *Sleep*. 2012 Nov 1;35(11):1491-501.
- ⁷⁴ Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009 Sep;35(9):877-83.
- ⁷⁵ Hardinge FM, Pitson DJ, Stradling JR. Use of the Epworth Sleepiness Scale to demonstrate response to treatment with nasal continuous positive airways pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med*. 1995;89(9):617-20.
- ⁷⁶ Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth Sleepiness Scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*. 2000;9(1):5-11.
- ⁷⁷ Lopes JM, Dantas FG, Medeiros JL. Excessive daytime sleepiness in the elderly: association with cardiovascular risk, obesity and depression. *Rev Bras Epidemiol*. 2013 Dec;16(4):872-9.
- ⁷⁸ Onen F, Moreau T, Gooneratne NS, Petit C, Falissard B, Onen SH. Limits of the Epworth Sleepiness Scale in older adults. *Sleep Breath*. 2013 Mar;17(1):343-50.
- ⁷⁹ Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008 May;108(5):812-21.
- ⁸⁰ 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):3065-70.
- ⁸¹ Sawanyawisuth K, Chindapasirt J, Senthong V, Makarawate P, Limpawattana P, Domthong A, et al. Lower BMI is a predictor of obstructive sleep apnea in elderly Thai hypertensive patients. *Sleep Breath*. 2013 Dec;17(4):1215-9.
- ⁸² Martins EF, Martinez D, Cortes AL, Nascimento N, Brendler J. Exploring the STOP-BANG questionnaire for obstructive sleep apnea screening in seniors. *J Clin Sleep Med*. 2020 Feb 15;16(2):199-206.
- ⁸³ Reis R, Teixeira F, Martins V, Sousa L, Batata L, Santos C, Moutinho J. Validation of a Portuguese version of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea: Analysis in a sleep clinic. *Rev Port Pneumol (2006)*. 2015 Mar-Apr;21(2):61-8.
- ⁸⁴ Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*. 2012;108(5):768-75
- ⁸⁵ 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;131:485-91.
- ⁸⁶ Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, Barreto SS. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011;12(1):70-5.
- ⁸⁷ Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
- ⁸⁸ Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis. *Clin Chest Med*. 2010 Jun;31(2):179-86.
- ⁸⁹ Lim DC, Pack AI. Obstructive Sleep Apnea: Update and Future. *Annu Rev Med*. 2017 Jan 14;68:99-112.
- ⁹⁰ Tepedino M, Illuzzi G, Laurenziello M, Perillo L, Taurino AM, Cassano M, et al. Craniofacial morphology in patients with obstructive sleep apnea: cephalometric evaluation. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020 Jul 18:S1808-8694(20)30097-5.

-
- ⁹¹ Landry SA, et al. Ventilatory control sensitivity in patients with obstructive sleep apnea is sleep stage dependent. *Sleep*. 2018 May 1;41(5): zsy040.
- ⁹² Chen YC, Hsu PY, Hsiao CC, Lin MC. Epigenetics: A Potential Mechanism Involved in the Pathogenesis of Various Adverse Consequences of Obstructive Sleep Apnea. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 15;20(12):2937.
- ⁹³ Pranathigeswaran S, Badr MS, Severson R, Rowley JA. The influence of race on the severity of sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med*. 2013 Apr 15;9(4):303-9.
- ⁹⁴ Fiori CZ, Martinez D, Montanari CC, Lopez P, Camargo R, Sezerá L, et al. Diuretic or sodium-restricted diet for obstructive sleep apnea-a randomized trial. *Sleep*. 2018 Apr 1;41(4).
- ⁹⁵ Esen AD, Akpınar M. Relevance of obstructive sleep apnea and smoking: Obstructive sleep apnea and smoking. *Fam Pract*. 2020 Oct 31: cmaa112.
- ⁹⁶ Burgos-Sanchez C, Jones NN, Avillion M, Gibson SJ, Patel JA, Neighbors J, et al. Impact of Alcohol Consumption on Snoring and Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Dec;163(6):1078-1086.
- ⁹⁷ Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, Jean-Louis G, McFarlane SI. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord*. 2017;1(4):00019.
- ⁹⁸ Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):288-298.
- ⁹⁹ IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde: 2019 – Atenção primária à saúde e informações antropométricas. Rio de Janeiro: IBGE, 2020
- ¹⁰⁰ Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000 Dec 20;284(23):3015-21.
- ¹⁰¹ Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 14;165(20):2408-13.
- ¹⁰² Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 1;168(5):522-30.
- ¹⁰³ Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, Torigian DA, Pack AI, Schwab RJ. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014 Oct 1;37(10):1639-48.
- ¹⁰⁴ Häusler N, Heinzer R, Haba-Rubio J, Marques-Vidal P. Does sleep affect weight gain? Assessing subjective sleep and polysomnography measures in a population-based cohort study (CoLaus/HypnoLaus). *Sleep*. 2019 Jun 11;42(6):zsz077.
- ¹⁰⁵ Gregor MF. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29:415-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
- ¹⁰⁶ Ely BR, Clayton ZS, McCurdy CE, Pfeiffer J, Minson CT. Meta-inflammation and cardiometabolic disease in obesity: Can heat therapy help? *Temperature (Austin)*. 2017 Nov 10;5(1):9-21.
- ¹⁰⁷ Russo L. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology*. 2018 Dec;155(4):407-417.
- ¹⁰⁸ Kang SM, Yoon JW, Ahn HY, Kim SY, Lee KH, Shin H, et al. Android fat depot is more closely associated with metabolic syndrome than abdominal visceral fat in elderly people. *PLoS One*. 2011;6(11):e27694.
- ¹⁰⁹ Farmer SR. Obesity: Be cool, lose weight. *Nature*. 2009 Apr 16;458(7240):839-40.
- ¹¹⁰ Simpson L, Mukherjee S, Cooper MN, Ward KL, Lee JD, Fedson AC, Potter J, Hillman DR, Eastwood P, Palmer LJ, Kirkness J. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010 Apr;33(4):467-74.
- ¹¹¹ Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015 Apr;3(4):310-8.
- ¹¹² Young T. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 1;167(9):1181-5.
- ¹¹³ Ye L. Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2009 Dec;10(10):1075-84.
- ¹¹⁴ Popovic RM, White DP. Influence of gender on waking genioglossal electromyogram and upper airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Aug;152(2):725-31.

-
- ¹¹⁵ Huang T, Lin BM, Markt SC, Stampfer MJ, Laden F, Hu FB, et al. Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. *Eur Respir J*. 2018 Mar 15;51(3):1702421.
- ¹¹⁶ Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, et al. Difference in upper airway collapsibility during wakefulness between men and women in response to lower-body positive pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2009 May;116(9):713-20.
- ¹¹⁷ Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med*. 2006 Jan;119(1):72.e9-14.
- ¹¹⁸ 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.
- ¹¹⁹ Parente, Maria Alice de Mattos Pimenta. *Cognição e envelhecimento*. 1ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 2006, v.1, 312 p.
- ¹²⁰ Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Lindquist JR, Ancoli-Israel S, et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci*. 2013 Mar;16(3):357-64.
- ¹²¹ Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004 Nov 1;27(7):1255-73.
- ¹²² Rodriguez JC, Dzierzewski JM, Alessi CA. Sleep problems in the elderly. *Med Clin North Am*. 2015 Mar;99(2):431-9.
- ¹²³ Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, Kudo T, Cutler T, Colwell CS, et al. Age-related decline in circadian output. *J Neurosci*. 2011 Jul 13;31(28):10201-5.
- ¹²⁴ Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013 Nov 5;169(3):207-14.
- ¹²⁵ Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, Gottlieb DJ, Kim J, Pack AI. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Aug 15;200(4):493-506.
- ¹²⁶ National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004 Aug. Report No.: 04-5230.
- ¹²⁷ Fu Y, Xia Y, Yi H, Xu H, Guan J, Yin S. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath*. 2017 Mar;21(1):181-189.
- ¹²⁸ Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1378-84.
- ¹²⁹ Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015 Apr;65(4):736-42.
- ¹³⁰ McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):919-31.
- ¹³¹ Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):841-858.
- ¹³² Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):356-9.
- ¹³³ Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998 Oct;53 Suppl 3(Suppl 3):S25-8.
- ¹³⁴ Hirotsu C, Haba-Rubio J, Togeiro SM, Marques-Vidal P, Drager LF, Vollenweider P, Waeber G, Bittencourt L, Tufik S, Heinzer R. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for incident metabolic syndrome: a joined Episono and HypnoLaus prospective cohorts study. *Eur Respir J*. 2018 Nov 8;52(5):1801150.
- ¹³⁵ Ohayon MM. The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. *J Clin Psychiatry*. 2003 Oct;64(10):1195-200; quiz, 1274-6.
- ¹³⁶ Kim JY, Ko I, Kim DK. Association of Obstructive Sleep Apnea with the Risk of Affective Disorders. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Nov 1;145(11):1020-1026.

- ¹³⁷ Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein RR. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev*. 2009 Dec;13(6):437-44.
- ¹³⁸ Lee SA, Yoon H, Kim HW. Is severe obstructive sleep apnea associated with less depressive symptoms? *J Psychosom Res*. 2019 Jul; 122:6-12.
- ¹³⁹ Sforza E, Saint Martin M, Barthélémy JC, Roche F. Mood disorders in healthy elderly with obstructive sleep apnea: a gender effect. *Sleep Med*. 2016 Mar; 19:57-62.
- ¹⁴⁰ Labarca G, Saavedra D, Dreyse J, Jorquera J, Barbe F. Efficacy of CPAP for Improvements in Sleepiness, Cognition, Mood, and Quality of Life in Elderly Patients With OSA: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest*. 2020 Aug;158(2):751-764.
- ¹⁴¹ Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015; 4:180-3.
- ¹⁴² Asker S, Asker M, Sarikaya E, Sunnetcioglu A, Aslan M, Demir H. Oxidative stress parameters and their correlation with clinical, metabolic and polysomnographic parameters in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jul 15;8(7):11449-55.
- ¹⁴³ Xu L, Yang Y, Chen J. The role of reactive oxygen species in cognitive impairment associated with sleep apnea. *Exp Ther Med*. 2020 Nov;20(5):4.
- ¹⁴⁴ Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res*. 2019 Oct;28(10):2641-2650.
- ¹⁴⁵ Brandão GS, Camelier FWR, Sampaio AAC, Brandão GS, Silva AS, Gomes GSBF, Donner CF, Oliveira LVF, Camelier AA. Association of sleep quality with excessive daytime somnolence and quality of life of elderlies of community. *Multidiscip Respir Med*. 2018 Mar 15;13:8.
- ¹⁴⁶ Yosunkaya S, Kutlu R, Cihan FG. Evaluation of depression and quality of life in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Niger J Clin Pract*. 2016 Sep-Oct;19(5):573-9.
- ¹⁴⁷ Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8.
- ¹⁴⁸ Knopman DS, Petersen RC. Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective. *Mayo Clin Proc*. 2014 Oct;89(10):1452-9.
- ¹⁴⁹ Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O, et al. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246.
- ¹⁵⁰ Mubashir T, Abrahamyan L, Niazi A, Piyasena D, Arif AA, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in mild cognitive impairment: a systematic review. *BMC Neurol*. 2019 Aug 15;19(1):195.
- ¹⁵¹ Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2017 Oct 1;74(10):1237-1245.
- ¹⁵² Martin MS, Sforza E, Roche F, Barthélémy JC, Thomas-Anterion C; PROOF study group. Sleep breathing disorders and cognitive function in the elderly: an 8-year follow-up study. the proof-synapse cohort. *Sleep*. 2015 Feb 1;38(2):179-87.
- ¹⁵³ Gosselin N, Baril AA, Osorio RS, Kaminska M, Carrier J. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Cognitive Decline in Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jan 15;199(2):142-148.
- ¹⁵⁴ Wang Y, Cheng C, Moelter S, Fuentecilla JL, Kincheloe K, Lozano AJ, Carter P, Gooneratne N, Richards KC. One Year of Continuous Positive Airway Pressure Adherence Improves Cognition in Older Adults With Mild Apnea and Mild Cognitive Impairment. *Nurs Res*. 2020 Mar/Apr;69(2):157-164.
- ¹⁵⁵ Legault J, Thompson C, Martineau-Dussault MÈ, André C, Baril AA, Martinez Villar G, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Decline: A Review of Potential Vulnerability and Protective Factors. *Brain Sci*. 2021 May 27;11(6):706.
- ¹⁵⁶ Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev*. 2011 Mar;21(1):41-53.
- ¹⁵⁷ Fleck MP, Chachamovich E, Trentini C. Development and validation of the Portuguese version of the WHOQOL-OLD module. *Rev Saude Publica*. 2006 Oct;40(5):785-91.
- ¹⁵⁸ Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica*. 2000 Apr;34(2):178-83.
- ¹⁵⁹ Chasens ER, Ratcliffe SJ, Weaver TE. Development of the FOSQ-10: a short version of the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire. *Sleep* 2009;32:915–9

-
- ¹⁶⁰ Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012 Dec;34(4):389-94.
- ¹⁶¹ Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013 Oct-Dec;35(4):416-31.
- ¹⁶² Folstein MF, Folstein S, Mchugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.*, v. 12, p. 189-198, 1975.
- ¹⁶³ Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do Mini Exame do Estado Mental no Brasil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 61(3-B), 777-781, 2003.
- ¹⁶⁴ Dosagem de Cortisol por imunoenensaio de microparticulas por quimioluminescência (CMIA) Abbott. Disponível em: <https://www.illexmedical.com/files/PDF/Cortisol_ARC.pdf>
- ¹⁶⁵ Dosagem de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). Disponível em: <http://www.merckmillipore.com/BR/pt/product/Chemikine-Brain-Derived-Neurotrophic-Factor-Sandwich-ELISA,MM_NF-CYT306#anchor_BRO>. Acesso em 02 jun. 2019.
- ¹⁶⁶ Dosagem de Proteína S100β. Disponível em: <http://www.merckmillipore.com/BR/pt/product/Human-S100B-ELISA-EZHS100B-33K,MM_NF-EZHS100B-33K?ReferrerURL=https%3A%2F%2F>. Acesso 02 jun. 2019.
- ¹⁶⁷ Milliplex para Citocinas e Fator de Necrose Tumoral Alfa. Disponível em: <http://www.merckmillipore.com/BR/pt/product/MILLIPLEX-MAP-Human-Cytokine-Chemokine-Magnetic-Bead-Panel-Immunology-Multiplex-Assay,MM_NF-HCYTOMAG-60K#anchor_BRO>. Acesso em 02 jun. 2019.
- ¹⁶⁸ COSTA, Lauren Sezerá. Marcadores de dano neuronal e inflamatório em idosos com apneia obstrutiva do sono: estudo transversal. 2018. 12 f. Artigo (Trabalho de Conclusão do Curso de Biomedicina). Centro Universitário Metodista IPA. Porto Alegre, 2018.
- ¹⁶⁹ BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.º 466/ 2012. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2011/Reso441.pdf>> Acesso em 05 jun. 2019.
- ¹⁷⁰ BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.º 466/ 2012. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em 05 jun. 2019.
- ¹⁷¹ Kawada T. Obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2020 Oct;74:91.
- ¹⁷² Bubu OM, et al.. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep Med Rev.* 2020 Apr;50:101250.
- ¹⁷³ Cao Y, Song Y, Ning P, et al. Association between tumor necrosis factor alpha and obstructive sleep apnea in adults: a meta-analysis update. *BMC Pulm Med.* 2020 Aug 12;20(1):215.
- ¹⁷⁴ Bettcher BM, Johnson SC, Fitch R, Casaletto KB, Heffernan KS, Asthana S, et al. Cerebrospinal Fluid and Plasma Levels of Inflammation Differentially Relate to CNS Markers of Alzheimer's Disease Pathology and Neuronal Damage. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(1):385-397.
- ¹⁷⁵ Yöksekçaya M, Tutar N, Büyükoğlan H, Dündar M, Yılmaz İ, Gülmez İ et al. The Association of Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Polymorphism with Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Obesity. *Lung.* 2016;194 (5):839-46.
- ¹⁷⁶ Baker HN, Murphy R, Lopez E, Garcia C. Conversion of a capture ELISA to a Luminex xMAP assay using a multiplex antibody screening method. *J Vis Exp.* 2012 Jul 6;(65):4084.
- ¹⁷⁷ Graham C, Chooniedass R, Stefura WP, Lotoski L, Lopez P, Befus AD, Becker AB, HayGlass KT. Stability of pro- and anti-inflammatory immune biomarkers for human cohort studies. *J Transl Med.* 2017 Mar 2;15(1):53
- ¹⁷⁸ Koritala BSC, Conroy Z, Smith DF. Circadian Biology in Obstructive Sleep Apnea. *Diagnostics (Basel).* 2021 Jun 13;11(6):1082.