

Mortalidade e Incapacidade em Pacientes com Apneia do Sono - Uma Metanálise

Death and Disability in Patients with Sleep Apnea – A Meta-analysis

Maria Inês Pires Fonseca, Telmo Pereira, Paulo Caseiro

Instituto Politécnico de Coimbra – ESTESC – Departamento de Fisiologia Clínica, Coimbra - Portugal

Resumo

Introdução: Vários estudos têm avaliado os riscos, morbidade e mortalidade associados à síndrome da apneia do sono (SAS).

Objetivo: O objetivo principal foi verificar se a SAS aumenta o risco de morte e o objetivo secundário foi avaliar a sua morbidade, no que diz respeito às doenças cardiovasculares e ao número de hospitalizações.

Método: Realizou-se uma revisão sistemática e metanálise da literatura publicada. A pesquisa incluiu estudos que compararam o número de mortes em doentes com SAS não tratada e sem SAS.

Resultados: A metanálise se baseou em 13 estudos, o que correspondeu a um total de 13.394 participantes (sem SAS: n = 6.631; com SAS: n = 6.763). A metanálise revelou uma clara associação da SAS com a ocorrência de eventos fatais nos vários modelos analíticos utilizados, correspondendo a presença de SAS a um risco de morte 61% superior para a mortalidade total (odds ratio [OR]: 1,61; intervalo de confiança de 95% [IC] = 1,43 – 1,81; p < 0,00001), tendo sido o risco de morte por causas cardíacas 2,52 vezes maior nestes doentes (OR = 2,52; IC: 1,80 – 3,52; p < 0,00001). Resultado semelhante foi obtido para a mortalidade por outras causas (OR = 1,68; IC = 1,08 – 2,61; p = 0,02). Para os demais desfechos, os eventos cardiovasculares não fatais foram superiores no grupo com SAS (OR = 2,46; IC = 1,80 – 3,36; p < 0,00001); o tempo médio de hospitalização foi também superior nos doentes com SAS (IV = 18,09 dias; IC = 13,34 – 22,84 dias; p < 0,00001).

Conclusão: A presença de SAS não tratada aumenta significativamente o risco de morte, o risco de eventos cardiovasculares e a duração média de internamentos. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(1):58-66)

Palavras-chave: Síndromes da Apneia do Sono/mortalidade; Transtornos do Sono / mortalidade; Morte Súbita Cardíaca.

Abstract

Background: Several studies have been attempting to ascertain the risks of Sleep Apnea Syndrome (SAS) and its morbidity and mortality.

Objective: The main objective was to verify whether SAS increases the risk of death; the secondary objective was to evaluate its morbidity in relation to cardiovascular disease and the number of days hospitalized.

Methods: A systematic review and a meta-analysis were performed of the published literature. The research focused on studies comparing the number of deaths in patients with untreated SAS and in patients with non-SAS.

Results: The meta-analysis was based on 13 articles, corresponding to a total of 13394 participants divided into two groups (non-SAS = 6631; SAS = 6763). The meta-analysis revealed a clear association of SAS with the occurrence of fatal events, where the presence of SAS corresponded to a 61% higher risk of total mortality (OR=1.61; CI: 1.43 – 1.81; p < 0.00001), while the risk of death from cardiac causes was 2.52 times higher in these patients (OR=2.52; IC: 1.80 – 3.52; p < 0.00001). Similar results were obtained for mortality from other causes (OR = 1.68; CI: 1.08 – 2.61; p = 0.02). Resembling results were obtained in the remaining outcomes: non-fatal cardiovascular events were higher in the SAS group (OR = 2.46; IC: 1.80 – 3.36; p < 0.00001), the average number of days hospitalized was also higher in the SAS group (IV = 18.09; IC: 13.34 – 22.84; p < 0.00001).

Conclusion: The results show that untreated SAS significantly increases the risk of death, cardiovascular events and the average number of days hospitalized. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(1):58-66)

Keywords: Sleep Apnea Syndromes / mortality; Sleep Disorders / mortality; Death, Sudden, Cardiac.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Maria Inês Pires Fonseca •

Rua Carminé Miranda, 187 ltA 1º eq, S. Martinho do Bispo. CEP 3045-034, Coimbra – Portugal

E-mail: pinespines@gmail.com

Artigo recebido em 02/04/14; revisado em 22/08/14; aceito em 22/08/14.

DOI: 10.5935/abc.20140172

Introdução

A alta prevalência e o amplo espectro de severidade dos distúrbios respiratórios do sono são bem documentados em diversos estudos. Apesar da variação metodológica, estes estudos demonstram uma prevalência semelhante (aproximadamente 6%) e uma frequência mais elevada em homens¹⁻³.

De acordo com uma nova atualização do *Wisconsin Sleep Cohort Study*, para uma população com distúrbio respiratório do sono leve a moderado, a prevalência é de 10% em homens, e de 3% em mulheres com idades entre 30-49 anos e 9% em mulheres com idades entre 50-70 anos⁴. Apesar destas altas prevalências, há um relato de que aproximadamente 75% desta população não é diagnosticada. É bem estabelecido que esta síndrome contribui para taxas elevadas de morbidade e mortalidade^{2,3}.

A síndrome da apneia do sono (SAS) está associada a doenças cardiovasculares (CVs), apresentando uma incidência 2 a 3 vezes maior em pacientes com estas doenças. Além disto, estima-se que estes números tenham tendência a aumentar, pois a obesidade (um dos principais fatores para a SAS) vem aumentando exponencialmente na população¹⁻⁴.

A SAS pode estar presente em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e está relacionada à morte nestes pacientes. Acredita-se que o mecanismo por trás da morte CV durante o sono seja a hipóxia noturna⁵.

De acordo com o índice apneia-hipopneia (IAH) ou com o índice de distúrbio respiratório (IDR), a apneia do sono pode ser classificada em leve, moderada ou severa. Conforme diversos autores⁵⁻⁸, o IDR/IAH é classificado em leve se estiverem presentes 5 a 15 eventos/hora, moderado se presentes 15 a 30 eventos/hora, ou severo se presentes ≥ 30 eventos/hora. Há evidências mostrando um risco geral mais elevado de acordo com o aumento no grau do IDR/IAH^{2,3}.

Evidências de estudos clínicos revelam que pacientes com SAS não tratada têm um risco mais elevado de morte em comparação a pacientes tratados⁹. Há vários métodos de tratamento para a SAS, incluindo ventilação não invasiva, próteses orais, procedimentos cirúrgicos, terapias farmacológicas e higiene do sono¹⁰⁻¹⁴.

Para confirmar o impacto da SAS na população e sua relação com eventos CV maiores, nós realizamos uma metanálise de estudos publicados na literatura com o objetivo de verificar se a SAS aumenta o risco de morte, eventos CV e duração da hospitalização.

Método

Desenho do estudo

Nós realizamos uma revisão sistemática e metanálise de estudos publicados na literatura que analisaram a mortalidade e a morbidade relacionadas à SAS. A metodologia foi baseada nas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁵.

Estratégia da pesquisa

As medidas pré-definidas de desfecho foram: morte global, morte CV, morte por outras causas, eventos CVs e

hospitalização. Os critérios de inclusão foram populações com SAS, adultos e ausência de tratamento. Os artigos deveriam ter sido escritos em inglês, publicados em revistas e ter avaliado pelo menos um dos desfechos finais. Todos os estudos que não preencheram os critérios pré-definidos foram excluídos.

A avaliação dos critérios de inclusão foi realizada por dois pesquisadores e conduzida de maneira independente, sem nenhuma troca de informação entre eles (revisão cega crítica).

A busca na literatura foi realizada nos bancos de dados PUBMED, EMBASE e SCIELO, e somente artigos publicados do ano 2002 em diante foram considerados.

Seleção dos estudos

Os artigos foram selecionados com uso de um formulário-padrão, classificados de acordo com o título, resumo ou texto completo e posteriormente avaliados por dois revisores independentes. Quando o título e o resumo dos estudos não continham as informações necessárias para completar o formulário, os revisores realizavam uma revisão completa.

Primeiramente, a busca foi realizada com base em palavras-chave (apneia do sono E morte/mortalidade; distúrbios respiratórios do sono E morte/mortalidade; distúrbios respiratórios do sono E morte súbita NÃO morte súbita infantil; apneia do sono E morte súbita NÃO morte súbita infantil). Esta pesquisa encontrou um total de 427 artigos que reuniram as características pré-definidas.

Ao final da revisão independente, os dois revisores se encontraram para resolver divergências resultantes da avaliação, para exclusão ou exclusão de estudos. Este encontro resultou no número total de artigos a serem incluídos na análise (Figura 1).

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o *Methodology Review* do programa de estatística *Review Manager*, versão 5.1¹⁶.

O tipo de análise (aleatória/fixa) foi decidido de acordo com a homogeneidade ou heterogeneidade da amostra. Para amostras homogêneas, foi conduzida uma análise de efeitos fixos, enquanto que para amostras heterogêneas foi realizada uma análise de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de Cochrane, complementado com I^2 (que indica a proporção de variabilidade entre estudos, oferecendo uma medida de heterogeneidade). Nós consideramos que a amostra era homogênea para um valor de $p \geq 0,05$ no teste Q e valor de $I^2 \leq 25\%$.

O efeito geral da análise foi testado com o teste Z. O *odds ratio* (OR) e as diferenças médias com intervalo de confiança (IC) de 95% foram calculados para desfechos dicotomizados e desfechos contínuos, respectivamente. As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas como frequências absolutas. O critério para significância estatística foi $p \leq 0,05$ para um IC de 95%. O gráfico de funil foi utilizado para detectar eventual viés de publicação (eixo Y - peso do estudo ou tamanho da amostra; eixo X - taxa de risco).

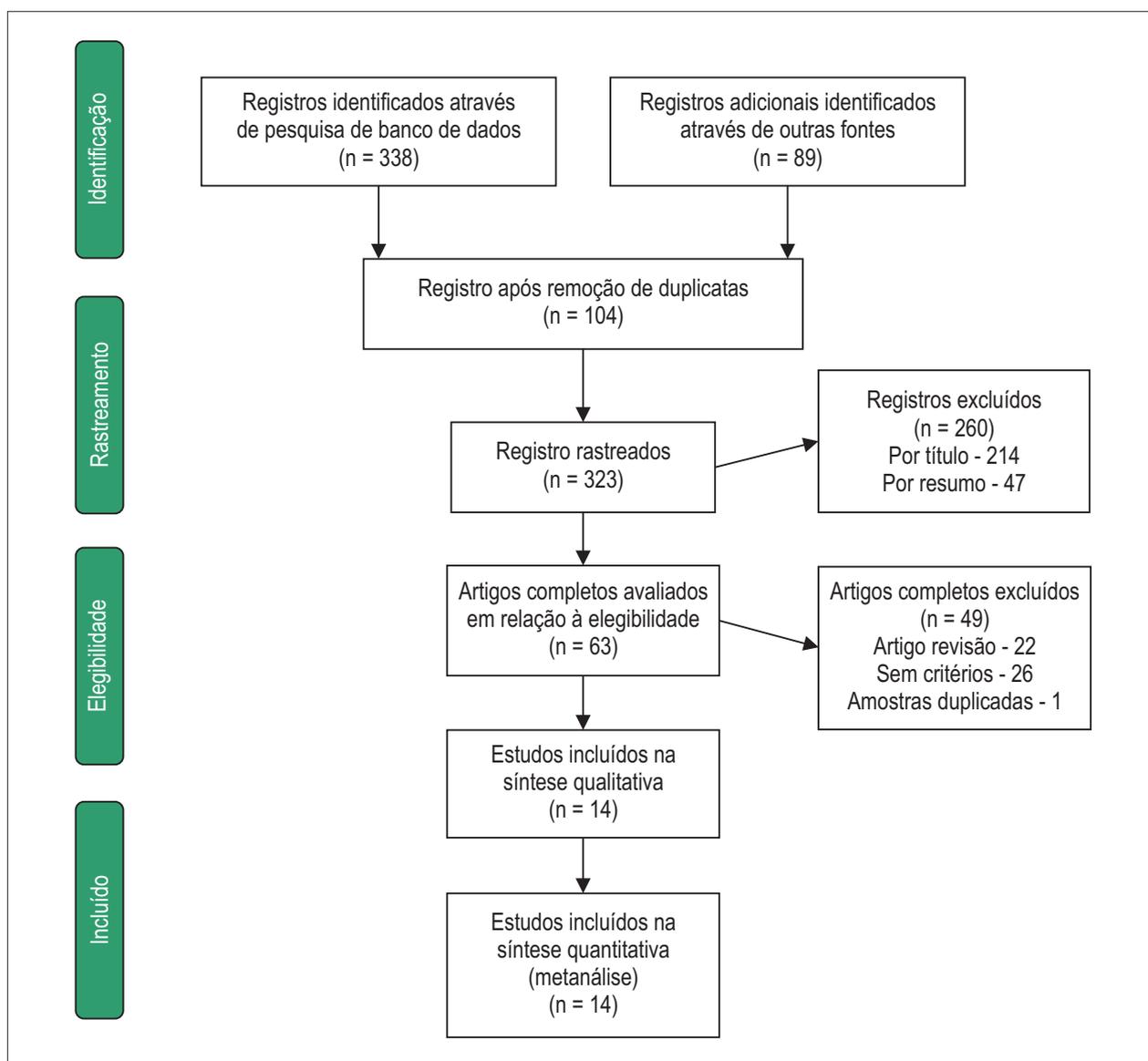


Figura 1 – Processo de Seleção dos Estudos.

Resultados

Caracterização da amostra

Um total de 14 artigos foram incluídos nesta metanálise. Onze destes artigos acessaram a mortalidade global, sete avaliaram morte CV, quatro estudaram morte por outras causas, cinco analisaram eventos CVs e dois estudos examinaram o número de dias de hospitalização.

Para os fins desta análise, todos os estudos que incluíram mais de um grupo de indivíduos divididos por IAH/IDR/índice de dessaturação de oxigênio (IDO) foram reduzidos a dois grupos (com ou sem SAS). Todos os pacientes tratados com pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) por mais de dois meses foram excluídos da análise. O grupo com SAS incluiu pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) e

pacientes com apneia central do sono (ACS). Além disso, nós incluímos no grupo controle pacientes sem SAS e com SAS leve, dependendo das características de cada estudo.

A Tabela 1 mostra a descrição final da nossa amostra, incluindo as características clínicas e desfechos finais.

SAS e mortalidade total

Quando os dados de todos os estudos que avaliaram a mortalidade total foram agrupados usando o modelo fixo, houve um efeito geral significativo com o grupo com SAS mostrando um risco aumentado de morte por qualquer causa (OR = 1,66; CI: 1,48–1,86; $p < 0,00001$). A análise de heterogeneidade mostrou uma amostra heterogênea; apesar do valor de p ter sido 0,08 para o teste Q, o $I^2 = 41\%$ foi acima de 25%.

Tabela 1 – Caracterização e desfechos finais (SAS - síndrome da apneia do sono)

	Total por grupo		Total
	Sem SAS	Com SAS	
Amostra (n)	6.631	6.763	13.394
Idade (M/σ)	61,5 ± 8,2	64,4 ± 7,9	62,9 ± 8,0
Mulheres (n/%)	3.447 (51,9%)	1.980 (29,3%)	5.427 (40,5%)
Homens (n/%)	3.184 (48,0%)	4.783 (70,7%)	7.967 (59,5%)
Hipertensão (n/%)	2.724 (41,0%)	3.468 (51,3%)	6.192 (46,2%)
Diabéticos (n/%)	563 (8,5%)	1.003 (14,8%)	1.566 (11,7%)
Doenças CVs (n/%)	946 (14,3%)	1.239 (18,3%)	2.185 (16,3%)
Seguimento (anos)	6,1	6,1	6,1
IMC (M/σ)	27,0 ± 3,7	29,4 ± 4,2	28,2 ± 3,9
IAH/IDR/IDO (M/σ)	4,4 ± 2,7	29,2 ± 8,73	16,8 ± 5,7
Escala de sonolência de Epworth (M/σ)	7,3 ± 3,2	8,6 ± 3,0	7,9 ± 3,1
Mortalidade global	711 (10,7%)	896 (13,2%)	1.607 (12%)
Morte CV	65 (0,98%)	182 (2,7%)	247 (1,8%)
Morte por outras causas	49 (0,73%)	52 (0,77%)	101 (0,75%)
Hospitalizações	44 (0,66%)	78 (1,2%)	122 (0,91%)
Eventos CVs	68 (1,0%)	262 (3,9%)	330 (2,5%)

CV(s): cardiovascular(es); IMC: índice de massa corporal; IAH: índice apneia-hipopneia; IDR: índice de distúrbio respiratório; IDO: índice de dessaturação de oxigênio; SAS: síndrome da apneia do sono.

Para minimizar o efeito da heterogeneidade, nós conduzimos uma análise de efeitos aleatórios. Como mostra a Figura 2, o grupo com SAS manteve uma associação maior com a ocorrência de morte por qualquer causa, com uma OR de 1,94 (CI: 1,52 – 2,47; $p < 0,00001$).

Porém, a análise do gráfico de funil permitiu a identificação de uma assimetria importante, pois dois estudos apresentaram divergência evidente do padrão geral.

Ao analisar os ICs nos estudos de Masuda e cols.²⁴ e Sahlin e cols.⁵ (Figura 2), nós observamos uma diferença maior entre os valores de IC nestes dois estudos comparados com valores estimados de IC (Masuda e cols.²⁴, IC: 1,97 – 15,78; Sahlin e cols.⁵, IC: 1,56 – 95,34; estimados, IC: 1,52 – 2,47), o que poderia levar a um viés de publicação. Desta maneira, nós resolvemos conduzir uma análise de sensibilidade complementar. Para isto, nós replicamos a metanálise após excluir os estudos de Masuda e cols.²⁴ e Sahlin e cols.⁵. A associação significativa entre SAS e morte por todas as causas permaneceu, com um OR de 1,61 (IC: 1,43 – 1,81; $p < 0,00001$), seguido de ausência de heterogeneidade, de acordo com análise com o teste Q ($p = 0,44$) e com um $I^2 = 0\%$ (Figura 3).

SAS e mortalidade CV

A análise do desfecho "morte CV" identificou uma associação significativa da SAS com a ocorrência do evento (Figura 4), com um valor de OR de 2,52 (IC: 1,80 – 3,52; $p < 0,00001$), e ausência de heterogeneidade ($p = 0,78$

e $I^2 = 0\%$). Em relação à simetria da amostra, a análise do gráfico de funil indicou uma simetria evidente, reforçando a validade da associação estimada extraída desta análise.

SAS e mortalidade por outras causas

Para avaliar a morte por outras causas (morte não CV), nós novamente realizamos uma análise fixa. Como representado na Figura 5, o grupo com SAS mostrou um risco mais alto em comparação ao grupo sem SAS, representando um aumento de 68% no risco de morte por outras causas em pacientes com SAS (OR = 1,68; CI: 1,08 – 2,61; $p < 0,02$). Não houve efeitos heterogêneos significativos ($p = 0,50$ e $I^2 = 0\%$). O gráfico de funil não identificou nenhum desvio significativo do padrão geral da amostra.

SAS e hospitalização

A análise em relação ao desfecho "hospitalização" está demonstrada na Figura 6. A análise de efeitos fixos aplicada à média de dias de hospitalização demonstrou uma estadia mais longa no grupo com SAS em comparação ao grupo sem SAS, com uma diferença média de 18,09 dias (IC: 13,34 – 22,84; $p < 0,00001$). Em outras palavras, pacientes com SAS permaneceram hospitalizados em média 18,09 dias a mais do que pacientes sem SAS. Em relação à heterogeneidade e simetria da amostra, nós encontramos um $p = 0,55$ no teste Q e um $I^2 = 0\%$, além de uma distribuição simétrica no gráfico de funil.

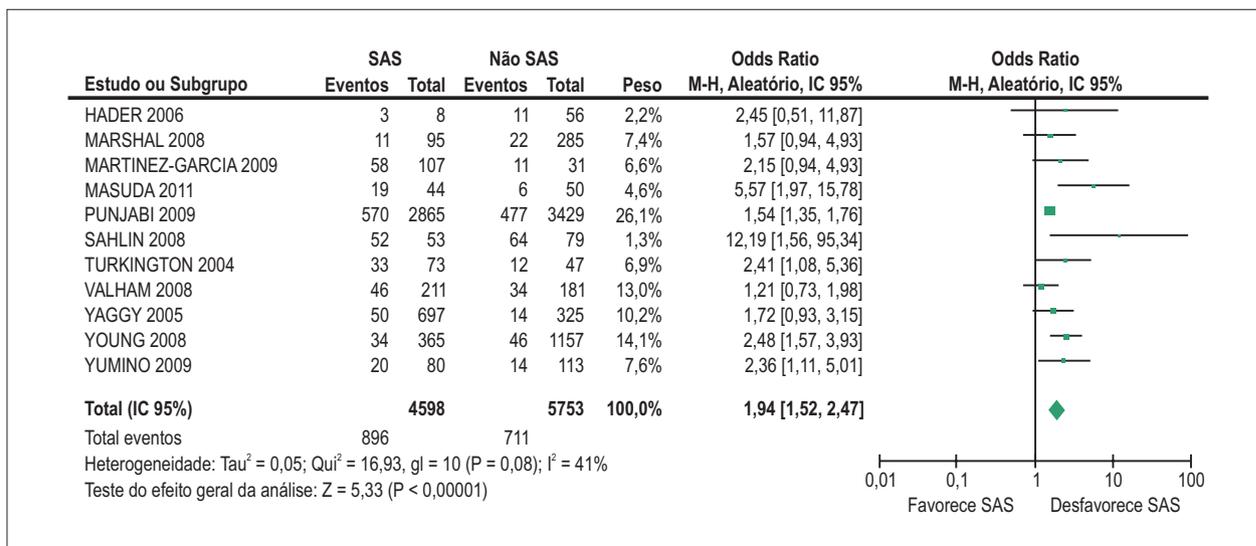


Figura 2 – Desfecho de mortalidade - análise de efeitos aleatórios (odds ratio)

Turkington e cols.¹⁷; Yaggy e cols.¹⁸; Hader e cols.¹⁹; Marshal e cols.²⁰; Sahlin e cols.⁵; Young e cols.²; Valham e cols.²¹; Punjabi e cols.⁹; Martínez-García e cols.²²; Yumino e cols.²³; Masuda e cols.²⁴.

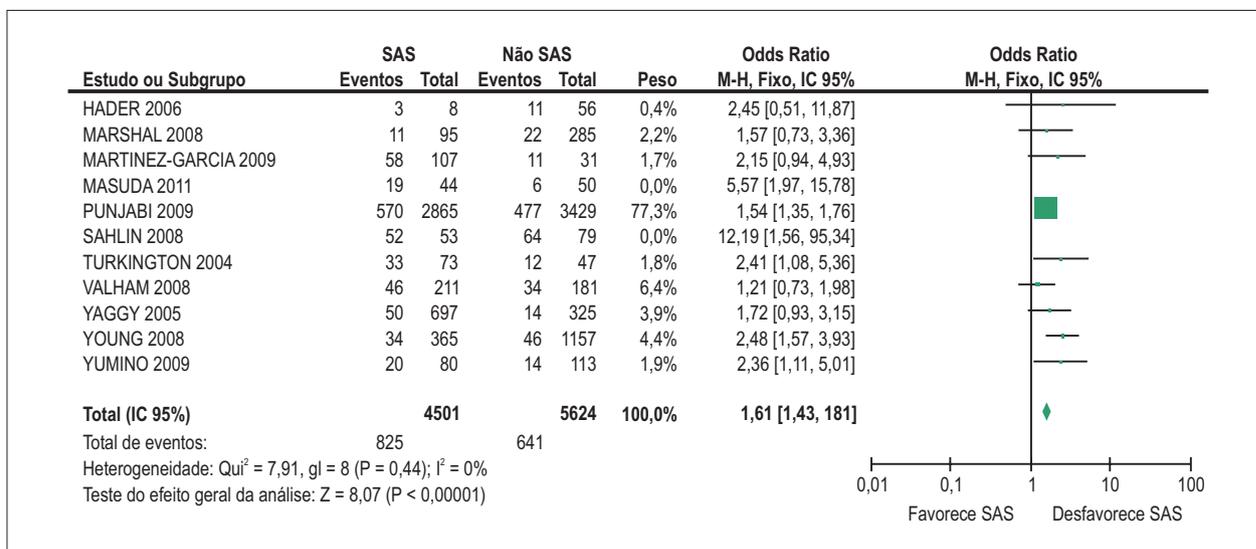


Figura 3 – Análise de sensibilidade – Análise fixa

Turkington e cols.¹⁷; Yaggy e cols.¹⁸; Hader e cols.¹⁹; Marshal e cols.²⁰; Sahlin e cols.⁵; Young e cols.²; Valham e cols.²¹; Punjabi e cols.⁹; Martínez-García e cols.²²; Yumino e cols.²³; Masuda e cols.²⁴.

SAS e eventos CVs não fatais

Por último, para o desfecho "eventos CVs", nós mais uma vez realizamos uma análise fixa (Figura 7). Uma associação significativa entre SAS e risco de eventos CVs não fatais também foi encontrada, com o grupo com SAS apresentando um risco 2,46 maior em comparação ao grupo sem SAS (OR = 2,46; IC: 1,80 – 3,36; p < 0,00001). Não houve heterogeneidade significativa (p = 0,66; I² = 0%) e o gráfico de funil mostrou uma distribuição simétrica da amostra.

Discussão

Frente aos resultados relatados, há uma clara associação entre SAS e risco de morte, doenças CVs e número de dias de hospitalização. Esta associação é certamente relacionada à fisiopatologia da SAS.

Na SAS, o coração é exposto à hipóxia intermitente, o que pode resultar em aumento na pré- e pós-carga, na atividade simpática e na disfunção endotelial^{1,28-33}. A presença constante destas mudanças a longo prazo

Artigo Original

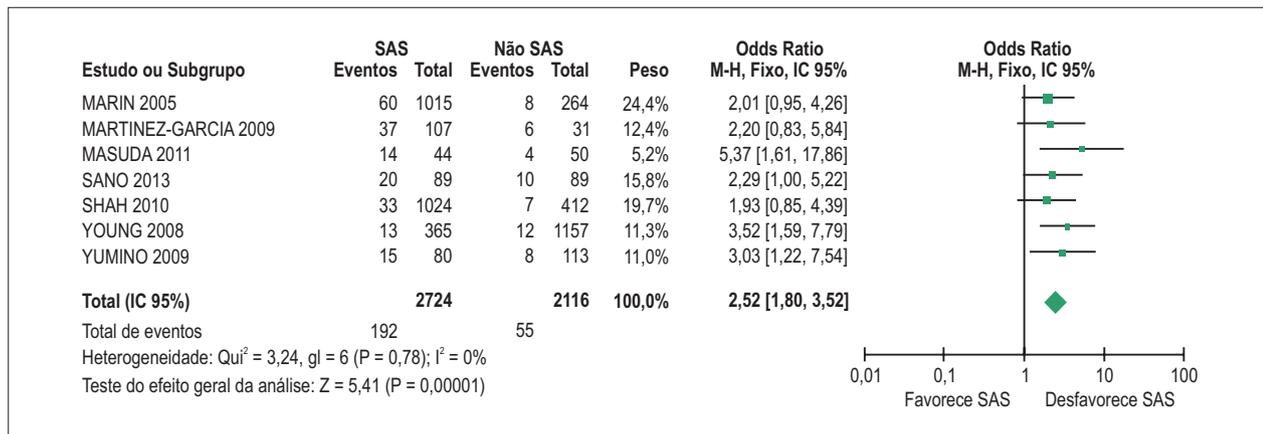


Figura 4 – Desfecho de morte CV - análise fixa (odds ratio)
Marin e cols.²⁵; Young e cols.²; Martinez-Garcia e cols.²²; Yumino e cols.²³; Shah e cols.²⁶; Masuda e cols.²⁴; Sano e cols.²⁷.

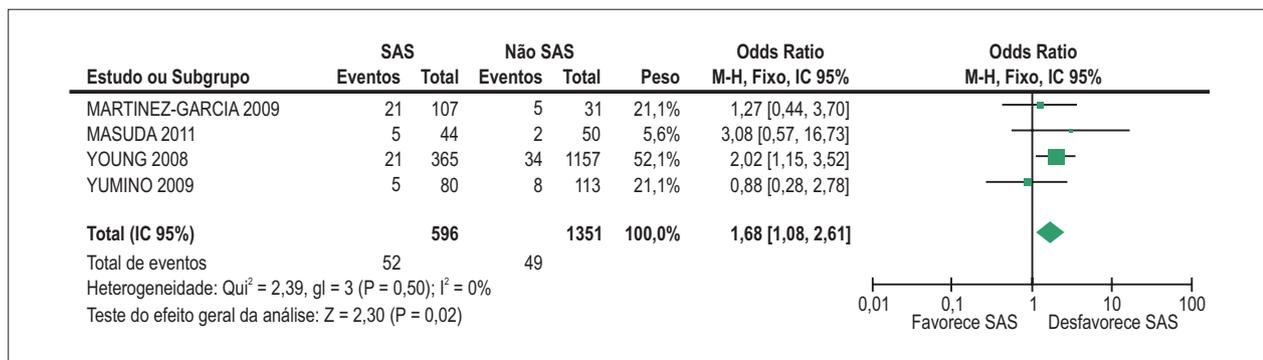


Figura 5 – Desfecho de morte por outras causas - Análise fixa (odds ratio)
Young e cols.²; Martinez-Garcia e cols.²²; Yumino e cols.²³; Masuda e cols.²⁴.

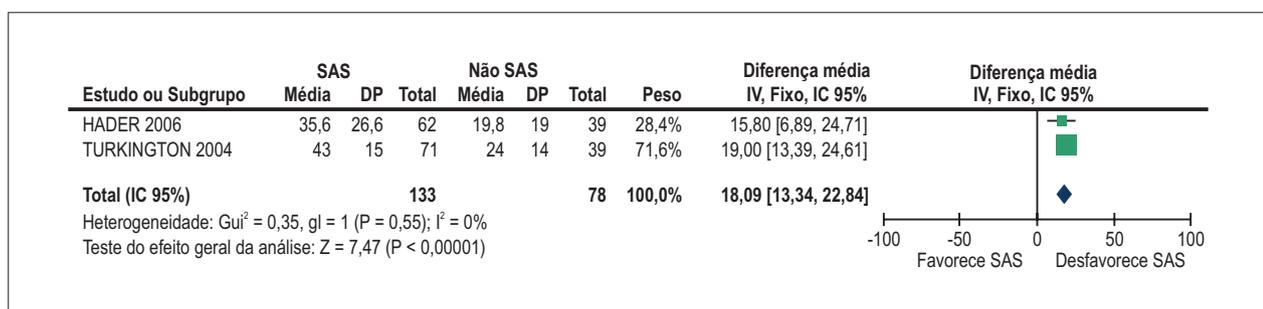


Figura 6 – Desfecho de média de dias de hospitalização - Análise fixa (diferença média)
Turkington e cols.¹⁷; Hader e cols.¹⁹.

é prejudicial, o que provavelmente é a causa para a ocorrência de eventos CVs, fatalidades e aumento no número de dias de hospitalização nestes pacientes.

O aumento no número de dias de hospitalização provavelmente reflete uma frequência mais alta de complicações peri-hospitalares e uma recuperação geralmente mais lenta de diversas doenças clínicas, que por sua vez podem também ser mais severas.

A morte por outras causas (câncer, tumores, infecções, acidentes/suicídio e outras causas desconhecidas) foi mais frequente em pacientes com SAS. Esta associação pode ocorrer pelo fato de que a maioria destes pacientes são obesos, diabéticos ou hipertensos, levando a uma maior vulnerabilidade do organismo, maior suscetibilidade ao desenvolvimento de câncer e ao aparecimento de infecções. Porém, acidentes automobilísticos em pacientes com SAS são muito comuns,

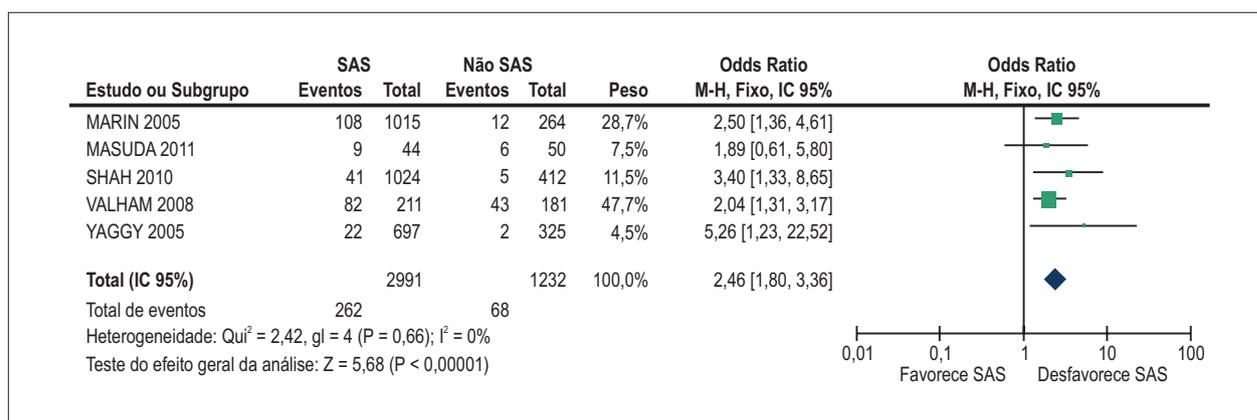


Figura 7 – Eventos CVs não fatais - Análise fixa (odds ratio)
Marin e cols.²⁵; Yaggy e cols.¹⁸; Valham e cols.²¹; Masuda e cols.²⁴.

desde que o ESD diminui o estado de alerta durante a condução e adormecer ao volante, por vezes, provoca acidentes fatais.

A hipertensão é responsável por várias anormalidades cardíacas e tem um impacto negativo sobre o cérebro, havendo uma relação bem conhecida entre pressão alta e acidente vascular cerebral^{1,31}. A presença de arritmias cardíacas podem também ser responsáveis pelo aumento de eventos CVs e mesmo pela morte súbita por arritmia. Variações no sistema nervoso autônomo durante apneias podem causar mudanças no ritmo cardíaco que podem progredir para arritmias malignas³². Além disto, o IAM é também altamente prevalente em pacientes com SAS, tanto como causa quanto como consequência da síndrome¹⁹. Isto pode contribuir para um aumento no número de eventos fatais e não fatais em pacientes com SAS.

Além disto, eventos CVs e fatalidades têm um impacto econômico na população. O aumento de admissões hospitalares resulta em encarecimento das hospitalizações; comorbidades exigem despesas adicionais com tratamentos farmacológicos ou com outros tipos de terapias e resultam em um efeito prejudicial à qualidade de vida dos pacientes. A morte tem um impacto negativo sobre a família e também reduz o seu rendimento futuro.

Limitações do estudo

Há várias diferenças entre as populações dos estudos. Alguns estudos avaliaram pacientes com doenças (Martínez-García e cols.²²; Sahlin e cols.⁵; Valham e cols.²¹; Sano e cols.²⁷; Masuda e cols.²⁴; Yumino e cols.²³; Turkington e cols.¹⁷; Hader e cols.¹⁹), enquanto que outros avaliaram pacientes com sintomas de SAS (Marin e cols.²⁵; Yaggy e cols.¹⁸; Shah e cols.²⁶), o que pode contribuir para um aumento no risco de eventos. Um estudo foi baseado no *Sleep Heart Health Study* que compreende um banco de dados de pacientes de vários estudos, como os estudos *Framingham Offspring and Omni*, o *Atherosclerosis Risk in Communities Study*, o *Cardiovascular Health Study*, o *Strong Heart Study* e outros estudos de coorte⁹.

Além disto, é importante mencionar que nós trabalhamos apenas com dois grupos (com e sem SAS). Isto não nos permitiu conduzir uma análise de acordo com a severidade da doença. Apesar da nossa amostra ter tido uma média de ≤ 5 eventos por hora no grupo controle, vários estudos incluíram valores mais altos de IAH/IDR/IDO (Martínez-García e cols.²²: IAH 0 – 9 eventos/hora; Sahlin e cols.⁵: IAH < 15 eventos/hora; Yumino e cols.²³: IAH < 15 eventos/hora; Turkington e cols.¹⁷: IDR < 10 eventos/hora). Este fato pode ter contribuído para uma certa heterogeneidade nos resultados, motivando assim a adoção da análise de efeitos aleatórios, em alguns casos, complementada com análise de sensibilidade^{5,17,22,23}. Além disto, o fato de que nós excluímos pacientes com tratamento permitiu que nós avaliássemos a eficácia do tratamento, apesar disto ter estado além do objetivo desta metanálise.

Conclusões e direções futuras

O objetivo deste relato foi respondido nesta metanálise. Esta metanálise reforça investigações prévias que mostram que a SAS aumenta o risco de morte e eventos CVs, e que pacientes com SAS têm estadias hospitalares mais longas do que pacientes sem SAS.

Além disto, nossa revisão da literatura mostrou que o tratamento destes pacientes é muito importante. Vários artigos compararam pacientes tratados e não tratados e seus resultados mostraram a eficácia do tratamento em reduzir o número de mortes e eventos CVs^{18,22,33,34-39}. Para investigações futuras, nós pensamos que outra metanálise seja importante para avaliar SAS tratada e não tratada, comparar o risco de morte e eventos CVs e medir a severidade desta doença, já que há muitos relatos mostrando a diferença entre SAS moderada e severa.

Nós também acreditamos que é importante alertar profissionais da saúde sobre os riscos destas doenças e suas comorbidades. Para reduzir o impacto desta doença, um plano deve ser considerado para implantar novas estratégias na atenção primária à saúde, triar a população afetada e implantar medidas terapêuticas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fonseca MIP, Pereira T, Caseiro P; Análise estatística: Fonseca MIP, Pereira T; Redação do manuscrito: Fonseca MIP.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Somers V, White D, Amin R, Abraham W, Costa F, Culebras A, et al; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111. Erratum in: *Circulation*. 2009;119(12):e380.
2. Young T, Finn L, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto F, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard P, Nieto J, Hla K. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort Study. *WJM*. 2009;108(5):246-9.
4. Peppard P, Young T, Barnett J, Palta M, Hagen E, Hla K. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177 (9): 1006 – 1014.
5. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. *Arch Intern Med*. 2008;168(3):297-301.
6. Teixeira F. Distúrbios respiratórios obstrutivos do sono: síndrome de apneia-hipopneia obstrutiva do sono e síndrome da resistência das vias aéreas superiores. *Rev Port Clin Geral*. 2006;22:613-23.
7. Norman R, Scott M, Ayappa I, Walsleben J, Rapoport D. Sleep continuity measured by survival curve analysis. *Sleep*. 2006;29(12):1625-31.
8. Wink J. Sleep disorder breathing and mortality. *Revista Factores de Risco*. 2010;17(4):76-8.
9. Punjabi N, Caffo B, Goodwin J, Gottlieb D, Newman A, O'Connor G, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000132.
10. Berry R, Parish J, Hartse K. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2002;25(2):148-73.
11. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C; Positive Airway Pressure Task Force; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29(3):381-401.
12. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep related breathing disorders. *Sleep*. 2006;29(3):375-80.
13. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):610-6.
14. Morgenthaler TI, Gay PC, Gordon N, Brown LK. Adaptive servoventilation versus noninvasive positive pressure ventilation for central, mixed, and complex sleep apnea syndromes. *Sleep*. 2007;30(4):468-75.
15. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
16. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). [Computer programme]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre; 2011.
17. Turkington PM, Allgar V, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax*. 2004;59(5):367-71.
18. Marin JM, Carrizo SJ, Vicent E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
19. Yaggy HK, Concato J, Kerman WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-41.
20. Hader C, Hinz M, Welz-Barth A, Rasche K. Sleep Disordered Breathing in the Elderly: A three Year Longitudinal Cohort Study. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57 Suppl 4:119-29.
21. Marshal NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Brusselton Health Study. *Sleep*. 2008;31(8):1079-85.
22. Valham F, Moue T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10 year follow-up. *Circulation*. 2008;118(9):955-60.
23. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):36-41.
24. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart*. 2009;95(10):819-24.
25. Masuda T, Murata M, Honma S, Iwazu Y, Sasaki N, Ogura M, et al. Sleep-disorder breathing predicts cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2289-95.
26. Sano K, Watanabe E, Hayano J, Mieno Y, Sobue Y, Yamamoto M, et al. Central sleep apnoea and inflammation are independently associated with arrhythmia in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(9):1003-10.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Maria Inês Pires Fonseca pela Instituto Politécnico de Coimbra.

27. Shah N, Yaggi H, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14(2):131-6.
28. Bradley TD, Flora JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(13):1822-6.
29. Bradley TD, Flora JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(12):1671-8.
30. Gami AS, Somers VK. Implications of obstructive sleep apnea for atrial fibrillation and sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(9):997-1003.
31. Barreto-Filho J, Jesus E. Síndrome da apneia obstrutiva do sono e risco cardiovascular. *Revista Factores de Risco*. 2010;17(4):20-6.
32. Wiggert GT, Faria DG, Castanho LA, Dias PA, Greco OT. Apnéia obstrutiva do sono e arritmias. *Relampa*. 2010;23(1):5-11.
33. Jilek C, Krenn M, Sebah D, Obermeier R, Braune A, Kehl V, et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):68-75.
34. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
35. Milleron O, Pillière R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J*. 2004;25(9):728-34.
36. Campos-Rodrigues F, Peña-Griñan N, Reyes-Nuñez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, Fernandez-Palacin A. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest*. 2005;128(2):624-33.
37. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest*. 2005;127(6):207-84.
38. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lermar A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1310-4.
39. Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest*. 2008;133(3):690-6.