



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Fisiologia

The Role of Insomnia and Sleep Apnea on Cardiovascular and Associated Metabolic Risk

Ricardo Jorge Cândido Pais

Orientado por:

Professora Isabel Rocha

Maio'2022

Resumo

Durante o sono ocorrem alterações ao nível dos vários processos fisiológicos. Estas tendem a variar consoante estamos perante o sono NREM ou REM. Contudo ocorrem, também, alterações que parecem não ser tanto influenciadas com a fase do sono, mas sim com a fase do seu ciclo circadiano. Todos estes mecanismos acabam por ser importantes, quando temos patologias que afetam o sono, como a insónia e a síndrome da apneia obstrutiva do sono. Estas duas entidades constituem as doenças do sono mais frequentes, estão normalmente associadas a uma elevada morbilidade, em grande parte por alterações dos mecanismos acima descritos, resultantes de um sono inadequado. No entanto, a partir do final do século passado a relação entre insónia e apneia do sono tem-se vindo a fortalecer e o termo Comisa tornou-se habitual para relatar a relação co-morbida entre insónia e apneia do sono. Nesta revisão, aborda-se o sono, a insónia e a apneia obstrutiva e a Comisa, relacionando-se esta com o risco cardiometabólico.

Palavras-Chave: Insónia, Apneia do Sono, Cardiovascular, Metabólico, COMISA

Abstract

During sleep, changes occur in the various physiological processes. These tend to vary depending on whether we are in NREM or REM sleep. However, there are also changes that seem to be influenced not so much by the stage of sleep, but by the stage of its circadian cycle. All these mechanisms turn out to be important when we have pathologies that affect sleep, such as insomnia and obstructive sleep apnea syndrome. These two entities are the most frequent sleep disorders and are usually associated with high morbidity, largely due to changes in the mechanisms described above, resulting from inadequate sleep. However, from the end of the last century, the relationship between insomnia and sleep apnea has been strengthened and the term Comisa became common to describe the co-morbid relationship between insomnia and sleep disorder. In this review, sleep, insomnia and obstructive apnea and Comisa are addressed, relating this to the cardiometabolic risk.

Keywords: Insomnia, Sleep Apnea, Cardiovascular, Metabolic, COMISA

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nela apresentados.

Conteúdo

Resumo.....	2
Abstract	2
Índice de Abreviaturas	5
Índice de Figuras	6
Introdução.....	8
O sono e a sua Vigília.....	9
Insónia e Apneia Obstrutiva do Sono	14
Caracterização.....	14
Tratamento e Follow-Up	17
A relação entre a insónia e a apneia do sono	19
Risco Cardiovascular e Metabólico	21
Risco Cardiovascular associado à COMISA	25
Conclusão e perspectivas futuras	25
Bibliografia.....	26

Índice de Abreviaturas

COMISA -Comorbid insomnia and sleep apnea

CPAP- Continuous Positive Airway Pressure

ERO- Eventos respiratórios obstrutivos

NREM- Non Rapid Eye Movement

PSG- Polissonografia

REM- Rapid Eye Movement

SAOS- Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

SNA- Sistema Nervoso Autónomo

TCC - Terapia cognitivo comportamental

TPASA- Teste para a apneia do sono em ambolatório

Índice de Figuras

Figura 1. A progressão dos estádios do sono ao longo de uma noite num jovem saudável	9
Figura 2. Extractos de um registo polissonográfico mostrando os diferentes componentes usados para distinguir as várias fases do sono.	10
Figura 3 Representação dos neurónios no núcleo supraquiasmático	12
Figura 4. Exemplo de um registo polissonográfico mostrando uma apneia obstrutiva do sono que cursa com esforço respiratório melhor observado pelos movimentos abdominais.	15

Índice de Tabelas

Tabela 1- Critérios de diagnóstico da insónia	14
Tabela 2- Critérios de Diagnóstico da SAOS	16

Introdução

O sono é um estado comportamental que alterna com a vigília. Ele é caracterizado por uma postura reclinada, um limiar para a estimulação sensorial mais elevado, um baixo nível de atividade motora e um comportamento único que é o sonho. Por contraste com o sono, o comportamento consciente da vigília apresenta-se com uma relação sensoriomotora ativa e deliberada com o ambiente. Para a manutenção do comportamento em vigília há barreiras que permanecem abertas aos estímulos sensoriais e à decorrente atividade motora, o cérebro deve estar ativado e o microambiente químico deve ser o apropriado para o processamento e o registo da informação. A vigília é acompanhada por uma experiência consciente que atinge o seu nível mais elevado no Homem ao envolver um importante número de componentes como a sensação, a perceção, a atenção, a memória, o instinto, a emoção, a vontade, a cognição e a linguagem que permitem o conhecimento do próprio eu e estão na base da descoberta e da interação adaptativa do individuo com o ambiente. No entanto, o sono normal pode sofrer alterações. Nesta revisão, abordaremos dois dos distúrbios do sono mais comuns – a insónia e a apneia do sono- e a sua associação recente, a Comisa, e discutiremos como eles afetam o risco para as doenças cardiovasculares e metabólicas dos doentes que os apresentam.

O sono e a sua Vigília

O sono é uma necessidade de todos os seres humanos, e acontece aproximadamente a cada 24 horas. É um estado, de menor consciência e capacidade de resposta a estímulos externos que, apesar de não se compreender completamente a sua função, se acredita permitir ao cérebro repor as suas reservas energéticas (Fields, 2021)(Shantanam, 2018), proceder à biossíntese de macromoléculas, remover produtos do metabolismo e formar memórias(Pack, 2022).

Para podermos falar melhor sobre o sono, é preciso primeiro caracterizá-lo corretamente. Assim, o sono envolve alterações distintas no electroencefalograma, electromiograma e electro-oculograma que são registadas por polissonografia e que são usadas para o dividir em dois tipos: O sono REM (Rapid Eye Movement)/paradoxal durante o qual o EEG é semelhante à vigília mas o corpo tem um tónus muscular muito baixo e o sono NREM (Non Rapid Eye Movement). Estes, alternam um com o outro: começando o sono NREM mais frequente e duradouro a que se segue o sono REM com duração de 90 a 120 minutos, nas fases iniciais, para no final do sono termos um maior predomínio do sono REM e menores períodos de sono NREM (Mehra, 2019) (Figura 1).

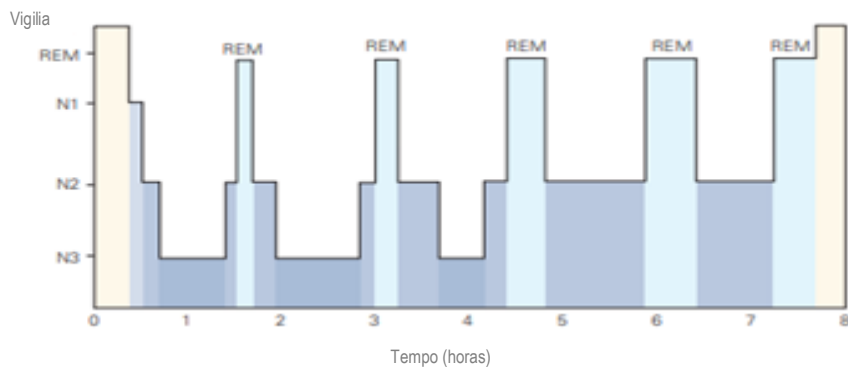


Figura 1. A progressão dos estádios do sono ao longo de uma noite num jovem saudável. Períodos sono REM alternam com períodos de sono não REM a cada 90 minutos mostrando a evolução da duração de ambos os períodos ao longo da noite, ou seja, à medida que a noite avança, o indivíduo passa menos tempo no estágio mais profundo do sono não REM e a duração do sono REM aumenta. (Adaptado de Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Eds.). (2000). *Principles of neural science*, New York: McGraw-hill)

O sono NREM ainda pode ser dividido em 3 subtipos, estadio 1 (N1), estadio 2 (N2) e estadio 3 (N3), com cada deles a necessitar de estímulos maiores para provocar o despertar em comparação com o anterior sendo esta divisão baseada, sobretudo, em alterações eletroencefalográficas. Assim, no estágio 1 a maioria das ondas alfa são substituídas por ondas de baixa amplitude, no estágio 2 é possível ver complexo k e fusos do sono (sleep spindles), e no estágio 3 há um predomínio de ondas delta (Figura 2).

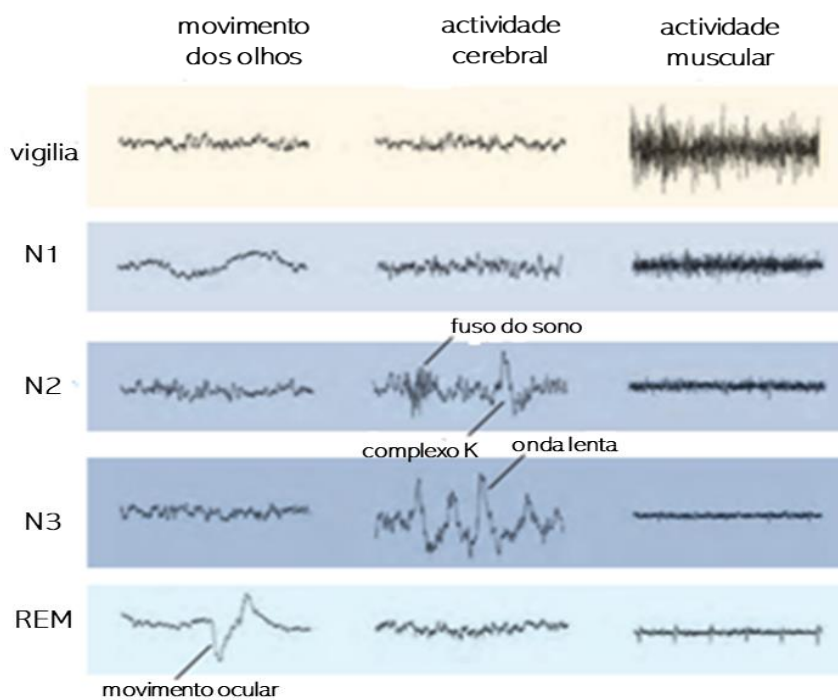


Figura 2. Extractos de um registo polissonográfico mostrando os diferentes componentes usados para distinguir as várias fases do sono. Durante a vigilia, observam-se movimentos oculares voluntários, actividade cortical de baixa amplitude e um tónus muscular variável. No estadio N1 observa-se uma ligeira desaceleração das freqüência corticais, movimentos oculares lentos e menos actividade muscular. No estágio N2 é ocorem bursts de actividade de 12 a 14 Hz (fusos do sono) e ondas lentas de alta voltagem (complexos K). O estágio N3 é dominado por ondas lentas de alta voltagem. No sono REM, a actividade cortical é semelhante á da vigilia mas os movimentso musculares estão muito reduzidos podendo, como no exemplo, observar-se conspurcação com o registo electrocardiográfico. (Adaptado de Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Eds.). (2000). *Principles of neural science*, New York: McGraw-hill)

Existe, também, uma diferença significativa entre a fisiologia do sono REM e NREM. Assim, o sono paradoxal caracteriza-se por ser um período de frequência cardíaca e respiratória irregulares, hipotonia generalizada, movimentos oculares rápidos irregulares, movimentos musculares ocasionais, aumento da atividade cerebral (Hall, 2016) e aumento da pressão arterial (Patel et al., 2018).

O estado de vigília decorre activamente da excitação de uma rede neuronal ascendente. Os neurónios-chave necessários para conduzir a vigília localizam-se nos núcleos parabraquial e pedunculopontico (neurónios glutamatérgicos), no mesencéfalo (neurónios dopaminérgicos), no núcleo supramamilar (neurónios glutamatérgicos) e no prosencéfalo basal (neurónios GABAérgico e colinérgicos) que inervam directamente o córtex cerebral. Grupos celulares moduladores, usando principalmente monoaminas como a noradrenalina, a serotonina e histamina podem conduzir acessoriamente a excitação da via neuronal ascendente promovendo a vigília (Kandel et al, 2000).

Durante o sono, o sistema de excitação ascendente é inibido por neurónios GABAérgicos nos núcleos pré-ópticos ventrolaterais do hipotálamo e na zona parafacial que se encontram inibidos durante a vigília por neurónios da via ascendente gerando-se assim um circuito neural semelhante a um interruptor eléctrico, que favorece as transições rápidas e completas entre o sono e a vigília. Por outro lado, a transição REM/NREM é feita a nível da porção caudal do mesencéfalo e na protuberância. O impedimento da passagem directa do estado de vigília para o estadio REM é realizado através de neurónios monoaminérgicos que têm como neurotransmissores a serotonina e a norepinefrina inclui, também, neurónios orexinogénicos do hipotálamo lateral (Kandel et al, 2000).

O sono possuiu uma influência circadiana que o inibe durante o dia (luz) mas o promove à noite (escuro), especialmente durante a última parte da noite. Este ritmo é sincronizado com o mundo exterior pela luz que chega à retina que envia informação para o relógio interno localizado no núcleo supraquiasmático. Este, por sua vez, activa as vias hipotalâmicas que regulam os estados de vigília-sono, bem como muitos outros

comportamentos, os ciclos hormonais e outros ajustes fisiológicos (Kandel et al, 2000) (Figura 3).

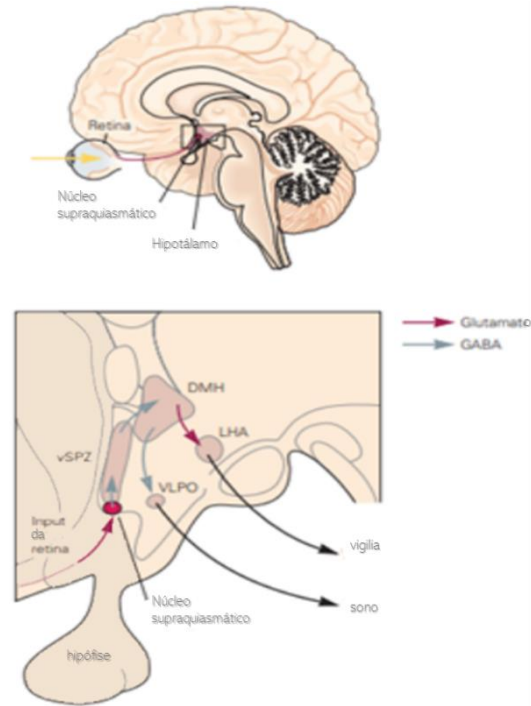


Figura 3 Representação dos neurónios no núcleo supraquiasmático. Estes neurónios estão envolvidos no relógio interno e suas interações com os neurónios da zona subparaventricular ventral (vSPZ), que por sua vez se projetam para o núcleo dorsomedial do hipotálamo (DMH) que vai activar neurónios orexinérgicos e glutamatérgicos na área hipotalâmica lateral (ALH) originando a vigília (Adaptado de Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Eds.). (2000). *Principles of neural science*, New York: McGraw-hill)

Apesar da função do sono não ser completamente compreendida, as várias alterações fisiológicas que ocorrem estão bem descritas. Uma delas prende-se com o sistema nervoso autónomo (SNA), nomeadamente com o facto de durante o sono ocorrer de forma geral uma diminuição geral da atividade simpática e um aumento da atividade parassimpática (Grippi et al., 2015). Esta alteração da função autonómica desempenha uma clara função ao nível da pressão arterial noturna através da diminuição da resistência vascular periférica que se acompanha de diminuição tensional (Cappuccio & Miller, 2017). A função respiratória apresenta, também,

diferenças entre o sono REM e NREM tendo o último um padrão mais regular, ao passo que o primeiro apresenta uma frequência mais irregular (Care et al., 2022).

Outra alteração relaciona-se com o eixo hipotálamo-hipófise-glândula suprarrenal, visto que este parece ter influência sobre o sono e vice versa. Em primeiro lugar, a secreção diária de cortisol obedece a um padrão circadiano, com os seus valores a descerem desde o seu pico por volta das 9 horas da manhã e a atingirem o seu valor mínimo por volta da meia-noite. Este ciclo diário apresenta uma clara relação com as fases do sono, visto que o início do sono ocorre com níveis baixos de cortisol, e o acordar ocorre com estes valores já mais elevados (Buckley & Schatzberg, 2005). Duas outras hormonas que parecem seguir um ritmo circadiano são a grelina e a leptina, ambas importantes na regulação do apetite. Por um lado, a leptina, produzida ao nível dos adipócitos estimula a saciedade, sendo que apresenta uma elevação ao longo do dia com um pico à noite; por outro, a grelina, produzida ao nível do estômago, estimula a fome e apresenta um padrão com a elevação dos seus níveis durante a noite (Morselli et al., 2012). A influência do sono sobre estas hormonas parece ser evidente pelo aumento e diminuição da grelina e leptina respetivamente aquando da restrição de sono (Cappuccio & Miller, 2017). Outro aspecto metabólico que parece ser influenciado pelo sono é o controlo da glicose. Apesar dos mecanismos que contribuem para tal não serem completamente compreendidos, vários estudos parecem demonstrar uma relação direta entre a diminuição de horas de sono e o aumento do risco de Diabetes Mellitus II, quer por diminuição da clearance da glicose quer pela diminuição da resposta dos tecidos periféricos à insulina (Depner et al., 2014).

As necessidades de sono mudam ao longo do desenvolvimento, variando de cerca de 16 horas por dia num recém-nascido para cerca de 8 horas por dia num adulto jovem saudável. No entanto, os mecanismos de promoção do sono modificam-se com o envelhecimento e, portanto, indivíduos com mais de 70 anos têm um sono mais fragmentado e dormem cerca de hora a menos por dia.

Insónia e Apneia Obstrutiva do Sono

Caracterização

A insónia constitui uma das doenças relacionadas com o sono, mais prevalentes, com estes valores a rondar os 30 por cento, e segundo a “American Academy of Sleep Medicine” é definida como a perceção subjetiva da dificuldade em iniciar ou consolidar o sono, bem como a diminuição da quantidade ou da qualidade do mesmo, junto com prejuízo das atividades diárias. Esta pode ainda ser definida em aguda ou crónica consoante dure menos ou mais que 3 meses, respetivamente (Patel et al., 2018). O diagnóstico de insónias é praticamente clínico, com o doente a ter de apresentar pelo menos um sintoma noturno, como dificuldade em iniciar, manter ou em terminar o sono, bem como sintomas diurnos, nomeadamente cansaço ou disfunção em certas áreas do normal funcionamento, como a área social ou profissional (Dopheide, 2020).

Crítérios para Diagnóstico de Insónia

- Insatisfação com a qualidade ou quantidade do sono, e pelo menos 1 de:

- (1) Dificuldade em iniciar o sono
- (2) Dificuldade em manter o sono (Despertares frequentes ou dificuldade a voltar ao sono)
- (3) Despertares cedo sem capacidade de voltar ao sono

Tabela 1- Critérios de diagnóstico da insónia. (Adaptado de Patel, D., Steinberg, J., & Patel, P. (2018). Insomnia in the elderly: A review. Journal of Clinical Sleep Medicine, 14(6), 1017–1024. <https://doi.org/10.5664/JCSM.7172>)

A apneia do sono faz parte de um amplo grupo de doenças respiratórias associadas ao sono e designa um conjunto de doenças nas quais ocorrem pausas (apneias) ou reduções (hipopneias) da ventilação durante o sono. A apneia obstrutiva do sono e apneia central do sono são as condições mais frequentes neste grupo nosológico.

A Síndrome da apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), consiste, para além da insónia, na patologia do sono mais frequente, com estudos a demonstrarem uma prevalência a rondar os 50% nos homens e 23% nas mulheres (Rundo, 2019). Caracteriza-se pela cessação completa ou parcial do fluxo aéreo durante o sono, devido a um colapso da via aérea superior. Isto deve-se a uma combinação de fatores, nomeadamente o facto da via aérea ao nível da faringe não ter suporte cartilágneo, como o que apresenta ao nível

da traqueia, e a diminuição da estimulação nervosa para os músculos dilatadores da faringe durante o sono, que apesar de estar presente nas restantes pessoas é mais marcada ao nível dos doentes com SAOS(Wellman & Redline, 2021) (Figura 4).

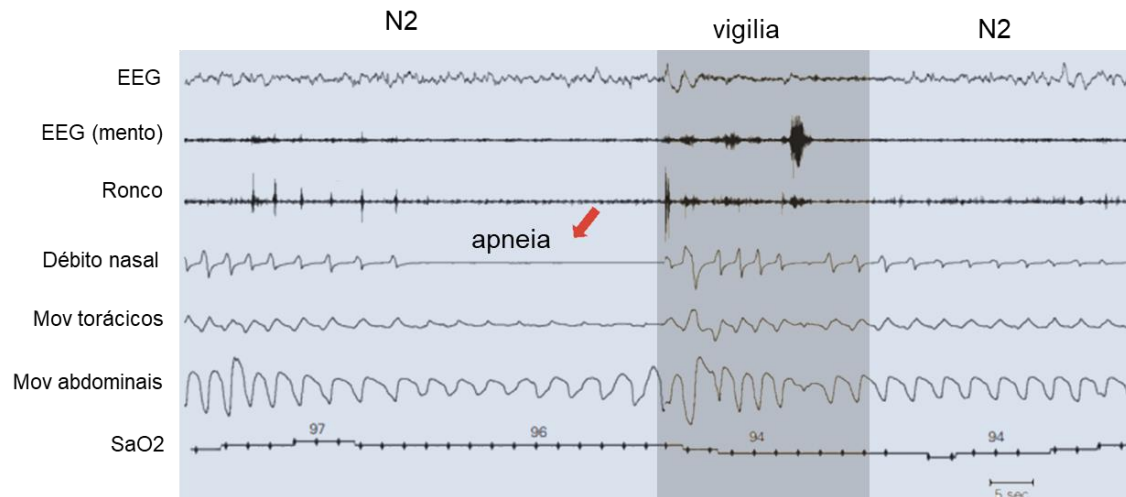


Figura 4. Exemplo de um registo polissonográfico mostrando uma apneia obstrutiva do sono que cursa com esforço respiratório melhor observado pelos movimentos abdominais. A apneia termina com um breve despertar evidenciado pela baixa voltagem do EEG e que é acompanhado por um ronco alto, actividade eletromiográfica aumentada, esforço respiratório e abertura das vias aéreas. Por ser um fenómeno de resposta lenta, a saturação de oxigénio continua baixa (~15s) após o episódio de apneia resultado do tempo necessário para a circulação do O₂ dos pulmões até ao dedo onde é medida (Adaptado de Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Eds.). (2000). *Principles of neural science*, New York: McGraw-hill)

Existem vários fatores de risco associados à SAOS, como o sexo, com o sexo feminino pré-menopausa e pós-menopausa com terapia hormonal de substituição a ter uma menor incidência que o sexo masculino, como a idade, havendo um aumento de casos com o avançar da mesma, com o excesso de peso nomeadamente pessoas com um índice de massa corporal superior a 30 Kg/m²(Rundo, 2019), com alterações craniofaciais e com o uso e abuso de álcool e sedativos (Fields, 2021).

O diagnóstico de SAOS baseia-se sobretudo em exames complementares de diagnóstico. Assim, segundo a classificação internacional de doenças do sono (AOS) é diagnosticada se a polissonografia (PSG) ou o teste para a apneia do sono em ambulatório (TPASA). Nestes exames podem ser evidentes respiratórios como as

apneias que consistem na diminuição do fluxo de ar em mais de 90% durante um período de pelo menos 10 minutos, as hiponeias que consistem numa diminuição do fluxo aéreo de pelo menos 30% durante pelo menos 10 minutos, e despertares noturnos relacionados com eventos respiratórios, que constituem eventos respiratórios que não preenchem os critérios de hiponeia ou apneia, mas são suficientes para causar despertar noturno. Estes eventos respiratórios se estiverem associados a um aumento do esforço respiratório, diz-se que apresentam um padrão obstrutivo o que configura um quadro de evento respiratório obstrutivo (ERO). Assim, com base nos dados da AOS ou da TPASA, podemos fazer o diagnóstico de SAOS se estivermos na presença de 15 ou mais EROs por hora de sono, ou se estivermos na presença de pelo menos 5 EROs juntamente com pelo menos um dos seguintes: -sonolência diurna/sono não reparador/fadiga ou acordar noturno com a respiração suspensa/ofegante ou o relato pelo parceiro que durante o período da noite deteta ressonar/interrupções da respiração ou paciente tem o diagnóstico de hipertensão arterial/ doença coronária/acidente vascular cerebral/insuficiência cardíaca/fibrilação auricular/ diabetes mellitus tipo 2/perturbação do humor/disfunção cognitiva (Tabela 2) (Rundo, 2019)

Critérios de Diagnóstico de SAOS

- ≥ 15 Eventos Respiratórios Obstrutivos por hora
- ≥ 5 Eventos Respiratórios Obstrutivos por hora
 - Sonolência noturna, sono não reparador, fadiga, ou insónia
 - Despertar com falta de ar, ofegante, ou a sufocar
 - Ressonar alto, interrupção da respiração ou ambos observados
 - Hipertensão, alterações do humor, disfunção cognitiva, doença cardíaca isquémica, AVC, insuficiência cardíaca, fibrilhação atrial, ou diabetes tipo 2

Tabela 2 - Critérios de Diagnóstico da SAOS- (Adaptado de Rundo, J. V. (2019). *Obstructive sleep apnea basics. Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 86, 2–9. <https://doi.org/10.3949/CCJM.86.S1.02>)

O diagnóstico de Apneia Central do Sono, por seu lado baseia-se na documentação de EROs durante o sono, sem a presença de padrão obstrutivos, nomeadamente de esforço respiratório e de fluxo aéreo oral e nasal (Fields, 2021).

A apneia central do sono, por seu lado, caracteriza-se pela diminuição dos estímulos respiratórios na ausência de esforço pela musculatura respiratória. Esta apesar de ser menos frequente que a apneia obstrutiva do sono apresenta uma elevada incidência sobre as populações com patologia cardiovascular, nomeadamente insuficiência cardíaca (Fields, 2021).

Tratamento e Follow-Up

Tratamento da Insónia

Existem vários estudos que tentam comparar a eficácia das várias terapêuticas disponíveis para as insónias. Dentro das várias opções disponíveis podemos dividi-las em medidas farmacológicas e não farmacológicas. Existem assim, vários medicamentos que podem ser usados, dentro dos quais se destacam os agonistas dos recetores das benzodiazepinas, que incluem as próprias benzodiazepinas bem como os medicamentos conhecidos como “Z-drugs”, antidepressivos, antipsicóticos, antihistamínicos, produtos herbais e agonistas dos recetores da melatonina (Riemann et al., 2017). Para além das opções farmacológicas temos também a possibilidade de fornecer terapia cognitivo comportamental (TCC) (Krystal et al., 2019).

A TCC consiste num conjunto de sessões, normalmente durante um período de várias semanas, fornecidas por um profissional da área, e que pretende ajudar os doentes a otimizarem o seu sono. Esta pode ser dividida em duas categorias principais: a componente comportamental, que inclui técnicas como controlo de estímulos, restrição de sono, e relaxamento, e a componente cognitiva. No controlo de estímulos as pessoas são ensinadas a apenas usarem o quarto para dormir, devendo realizar todas as restantes atividades fora dele, de modo a associarem esta divisão apenas ao ato de dormir. Na restrição de sono as pessoas são aconselhadas a estarem na cama apenas o tempo efetivo de sono. Por exemplo se a pessoa passa uma noite 9 horas deitada, mas apenas dorme 7, então deve tentar passar a estar apenas 7 horas na cama. Na terapia

cognitiva, são abordados de formas mais racionais temas que possam estar a condicionar alguma ansiedade antes do sono (Krystal et al., 2019).

No que diz respeito as terapias farmacológicas, as benzodiazepinas vão atuar no sono, acelerando o início do mesmo, o que diminui a sua latência, e reduzindo o número de despertares noturnos.(Burhenn, 2013). No entanto, estes fármacos têm alguns efeitos que requerem precaução, nomeadamente nas pessoas com diminuição da função renal ou hepática, grávidas(Matheson & Hainer, 2017), bem como alterações da memória.(Burhenn, 2013; Matheson & Hainer, 2017)

Os hipnóticos não benzodiazepinas, por seu lado têm uma maior afinidade para certas subunidades dos recetores GABA, o que acaba por lhes conferir um efeito menos ansiolítico e mais sedativo(Matheson & Hainer, 2017), nomeadamente ao nível da rapidez com que se instala o sono(Burhenn, 2013). No entanto, alguns efeitos adversos foram registados com o uso destes fármacos, nomeadamente alterações de memória, desinibição, alucinação (Matheson & Hainer, 2017), e confusão, sobretudo nos mais idosos(Burhenn, 2013).

Outros medicamentos que também podem ser utilizados no tratamento da insónia, são os antidepressivos, nomeadamente a trazodona e a mirtazapina, por possuírem algum efeito sedativo, os antipsicóticos, nomeadamente a quetiapina e a risperidona (Matheson & Hainer, 2017), e os análogos da melatonina, como o ramelteon, particularmente eficaz nos doentes com alterações do horário do sono, e nas pessoas mais idosas, nestas últimas por uma diminuição fisiológica da melatonina com a idade.

No entanto, e apesar do enorme número de fármacos disponíveis para o tratamento da insónia, estudos demonstram que a TCC apresenta uma eficácia superior quando comparada com a terapia farmacológica (Krystal et al., 2019).

Tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono

O tratamento da SAOS passa por melhorar o fluxo de ar ao nível das vias aéreas superiores, bem como atuar sobre os fatores de risco modificáveis. Assim, temos como primeira opção terapêutica o uso de CPAP (continuous positive airway pressure), de modo a limitar a obstrução ao fluxo de ar durante o sono ao manter uma pressão positiva, seguida de dispositivos de retenção glóssica ou medidas de protusão mandibular em situações de má aderência ao CPAP. Para além disto podemos também propor algumas medidas como a evicção de álcool, diminuir o uso de sedativos, a perda de peso e evitar dormir em supinação (Chang et al., 2020).

A relação entre a insónia e a apneia do sono

A insónia e a apneia obstrutiva do sono são as patologias do sono mais frequentes. A associação entre a SAOS e a insónia crónica é provável que tenha relevância e levanta várias questões fisiopatológicas e clínicas. Esta relação, pode, no entanto, ser um pouco paradoxal já que a sonolência diurna é uma característica clínica da SAOS e a presença ou ausência de SAOS está presente no diagnóstico diferencial da insónia. Somente nos últimos anos, se começou a prestar alguma atenção à relação entre a SAOS e a insónia uma vez que a sua ocorrência simultânea não só é possível como, também, é frequente apresentando uma prevalência que pode variar entre os 18 e os 42% (Ong et al., 2021). Dada a sua frequência, estudos têm sido realizados com o intuito de perceber o impacto que a ocorrência simultânea possa ter nos doentes, o que levou a sugerir-se que estas patologias apresentam algum sinergismo, conduzindo este a um pior prognóstico do que aquele que se obtém se consideradas de forma isolada.

A primeira indicação da relação entre SAOS e insónia data dos anos 70 do século passado e, ao longo dos anos e à medida que as evidências se iam consolidando, essa associação levou à geração do termo “Sleep disordered breathing (SDB)-plus” que evoluiu mais recentemente para “COMISA- Comorbid insomnia and sleep apnea” (Ragnoli et al., 2021). A COMISA pode ser especialmente marcada entre doentes idosos já que a idade é um factor de risco para ambos os processos. O perfil clínico da SDB-

plus descreveu mostra que a gravidade da SAOS e o padrão de ronco é semelhante em doentes com SAOS com e sem insônia.

O primeiro estudo sobre essa associação, realizado por Krakow e colaboradores (2001) descreveu uma amostra de doentes SDB-plus sem diferenças de idade, sexo ou índice de massa corporal (IMC), em comparação com doentes com apenas SDB, ou seja, doentes com SAOS sem queixas de insônia. Os resultados mostraram que a gravidade da SAOS (avaliada pelo grau de saturação de O₂ e pela relação AOS/síndrome de resistência das vias aéreas superiores) e o padrão de ronco é semelhante em ambos os grupos mas que os doentes com SAOS e insônia apresentaram menor tempo total e menor eficiência de sono e maior latência do sono, mais transtornos psiquiátricos (ansiedade e depressão), sintomas emocionais (atenção e memória), irritabilidade, hostilidade, frustração e claustrofobia, sintomas mentais (pensamentos acelerados e ruminatórias, ansiedade e medo) e sintomas físicos (indigestão, dor, pernas inquietas e dificuldade para respirar). Toda esta sintomatologia é conhecida por interferir negativamente com sono, e resultou para estes doentes num aumento do uso de sedativos e de medicação psicotrópica. Em resumo, os doentes SDB-plus apresentam mais alterações no sono nocturno, uma presença significativa de distúrbios psicológicos, transtornos psiquiátricos como a depressão e uma associação com outros distúrbios do sono como o síndrome das pernas inquietas. Deste modo, este trabalho constituiu um ponto de viragem no que respeita à relevância clínica da associação insônia/SAOS, pois detectou que esta associação é mais frequente do que se pensava inicialmente, e que provavelmente produz maior sofrimento nos doentes. No entanto, a associação entre insônia e SAOS tem sido objecto de outros estudos que sugeriram que, embora as queixas insônia na SAOS sejam bastante frequentes, não são causadas por ela, e provavelmente estão mais intimamente relacionadas com outros factores coexistentes, como a depressão. Porém, se a insônia e a SAOS fossem independentes, não se esperaria incidência de comorbidade. De facto, a OSA favorece o desenvolvimento da insônia através de um processo de condicionamento psicofisiológico em resposta a repetidos despertares, desenvolvendo comportamentos disfuncionais do sono. Por outro lado, a insônia pode exacerbar a SAOS por meio de um mecanismo desconhecido que altera o tônus muscular das vias aéreas causado pela própria fragmentação do sono e pelas

frequentes mudanças de fase com predominância do sono NREM superficial (Krakow et al, 2001). Ou seja, é difícil entender por que uma certa percentagem de doentes com SAOS não apresentam sonolência diurna excessiva e têm problemas em adormecer à noite sugerindo-se que factores como a hipóxia intermitente, a fragmentação do sono, a obesidade, diabetes e depressão possam contribuir para isso, surgindo assim, a possibilidade de factores metabólicos e neuroendócrinos constituírem a ligação entre insónia e SAOS.

Em conclusão, a COMISA é, assim, uma entidade subdiagnosticada. O reconhecimento clínico desta entidade torna-se difícil devido ao fluxo diagnóstico que normalmente ocorre. Doentes cuja principal queixa seja a falta de sono ou sono não reparador seguem normalmente um percurso de investigação da insónia, sem nunca fazer uma polissonografia. Por outro lado, pacientes com queixas de apneia noturna são menos propensos a fazer uma investigação mais profunda sobre a insónia (Ong et al., 2021). O tratamento da COMISA acaba, também, por não ser fácil não existindo guidelines que nos orientem na melhor opção terapêutica. Assim, num doente que se apresente com COMISA, a decisão de iniciar terapêutica para a insónia, para SAOS ou para ambas depende simplesmente do clínico. Existem apenas alguns estudos que abordam a relação benéfica entre a aderência ao CPAP e a TCC (Meira e Cruz et al., 2021).

Risco Cardiovascular e Metabólico

Risco Cardiovascular e Metabólico Associado à Insónia

A importância do sono tem na homeostasia cardiovascular e metabólica é evidenciada pelas consequências que a falta do mesmo têm. Um estudo de 2004 demonstrou que mesmo uma redução de 2 horas/por dia no sono de jovens adultos é acompanhada por um aumento de citocinas nomeadamente IL-6 e a TNF-alfa, que estão bastante relacionadas com a disfunção endotelial (A N Vgontzas et al., 2009). Por outro lado, tal como referido acima o sono apresenta uma relação bastante próxima com o eixo Hipotálamo-Hipófise-Glândula Suprarrenal, sendo que uma diminuição do seu

número de horas está relacionada com um aumento da atividade deste eixo.(Buckley & Schatzberg, 2005). O aumento dos níveis circulantes de cortisol vão por sua vez ter efeitos ao nível da estimulação da lipólise, com um aumento dos ácidos gordos livres em circulação, e efeitos relacionados com o aumento da resistência à insulina(Chong Xu, Jinhan He, Hongfeng Jiang, Luxia Zu, Wenjie Zhai, Shenshen Pu, 2009). Tal como referido acima, a redução do número de horas de sono parece correlacionar-se com um aumento da grelina e uma diminuição da leptina tendo como efeito global um aumento do apetite aumentando a probabilidade de obesidade. Para além do eixo Hipotálamo-Hipófise-Glândula Suprarrenal, existe ainda, em resposta ao stress provocado por um menor numero de horas de sono, um aumento da atividade do sistema simpático(Alexandros N. Vgontzas et al., 1998). Podemos assim ver que as comorbilidades cardiovasculares relacionadas com as insónias assentam em três grandes pilares, sendo eles o aumento da atividade simpática, o aumento da inflamação sistémica, e o aumento da atividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Glândula Suprarrenal, que por sua vez vão interagir entre si para condicionar um aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial, do processo aterogénico, da concentração de ácidos gordos livres em circulação e da resistência à insulina.

Risco Cardiovascular e Metabólico Associado à Apneia do Sono

As apneias do sono são caracterizadas por apneias ou hiponeias das quais vão resultar um aumento da atividade simpática, da inflamação e das espécies reativas de oxigénio. A sobreativação do sistema simpático vai ter implicações metabólicas pelo efeito que a catecolaminas têm ao nível da redução da sensibilidade à insulina, bem como no aumento da gliconeogénese hepática(Ryan, 2017). A inflamação tal como a ativação simpática também aparece desempenhar um papel importante nas componentes metabólicas e cardiovasculares das apneias do sono. Doentes que sofram de apneia obstrutiva do sono apresentam níveis aumentados de NF-Kb, com os seus valores a estarem relacionados com o grau de severidade da patologia bem como níveis aumentados de leptina e diminuídos de adiponectina. Por um lado, o NF-Kb é um regulador de genes pró inflamatórios, como o TNF-alfa e o IL-8, dois importantes

contribuidores do processo aterosclerótico(Kent et al., 2011). Por outro lado, a leptina constitui uma hormona secretada pelo tecido adiposo, cuja principal função é diminuir o apetite mas que possui propriedades pro-inflamatórias e a adiponectina constitui uma hormona anti-inflamatória, contribuindo no para um estado de baixa inflamação que se associa a uma resistência à insulina. (Chung et al., 2011). É importante não esquecer que adicionalmente a todos estes fatores, grande parte das pessoas que sofrem de apneia obstrutiva do sono já sofrem de obesidade. Esta caracteriza-se por uma hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, que por ser excessiva acaba por provocar estados de hipoxia, com conseqüente infiltração do tecido adiposo por macrófagos e o estabelecimento de um estado pró-inflamatório, primeiro a nível local e depois a nível sistémico.

Como foi visto acima, tanto a insónia como a apneia do sono têm implicações ao nível da qualidade de sono, acabando por interferir com os vários processos que ocorrem durante o mesmo, com conseqüências, sobretudo cardiovasculares e metabólicas. Adicionalmente a apneia do sono nomeadamente a apneia obstrutiva do sono permite a existência de outros mecanismos, tais como o aumento da pressão intratorácica, as hipoxemias de repetição, a inflamação sistémica e o estado protrombótico que podem levar a alterações estruturais e elétricas.(May et al., 2016).

Uma das conseqüências dessas alterações são as arritmias, nomeadamente a fibrilação auricular, sendo que segundo um estudo que comparou a incidência desta arritmia entre pessoas com e sem doenças respiratórias do sono, mostrou uma taxa 4 vezes superior a favor dos primeiros(Mehra et al., 2002). Para além disto, pessoas com apneia obstrutiva do sono têm maior risco de recidiva após cardioversão, e dentro destas, as que não estão a ser tratadas e apresentam níveis mais reduzidos de saturação noturna de oxigénio parecem ter maior risco de recidiva comparativamente com as que estão a ser tratadas(Kanagala, Murali, Friedman, Ammash, Gersh, Ballman, Abu, et al., 2003).

Outra conseqüência das alterações que ocorrem nas apneias do sono é a insuficiência cardíaca com estas a apresentar uma relação bidirecional (Dharia & Brown, n.d.). Por um lado tanto a apneia obstrutiva do sono como a insuficiência cardíaca partilham fatores de risco, nomeadamente a obesidade, mas também a hipertensão

arterial, por outro lado as apneias apresentam uma prevalência superior a 50% na população que sofre de insuficiência cardíaca (Cowie & Gallagher, 2017). No entanto, apesar destes valores para a maioria das pessoas com insuficiência cardíaca, aquelas que têm uma redução da fração de ejeção parecem apresentar um predomínio da apneia central do sono(Yeghiazarians et al., 2021).

No seguimento da hipertensão arterial, da hiperatividade simpática, do estado protombótico e do estado hipoxémico, bem como do estado pro-inflamatório sistémico vamos verificar também um aumento dos acidentes vasculares cerebrais bem como das doenças coronárias. Segundo a sociedade europeia de cardiologia doentes tratados com sucesso por via percutânea a um síndrome coronário agudo e que sofram de apneia do sono, têm maiores riscos de restenose do stent, de complicações cardíacas major e maior mortalidade no primeiro ano após o evento(Jaffe et al., 2013), sendo que os doentes que receberam tratamento para a apneia do sono tiveram uma diminuição do número de eventos cardiovasculares(Milleron et al., 2004).

Outro fator a ter em conta nestes doentes, é as implicações que a terapêutica de base tem ao nível do risco cardiovascular, com esta a ter impacto apenas em algumas comorbilidades. Por exemplo, apesar da sobreativação do sistema simpático, estar implicado na fisiopatologia da hipertensão arterial, pacientes com apneia obstrutiva que receberam tratamento com CPAP não revelaram nem uma diminuição da tensão arterial, nem da atividade simpática (Hedner et al., 1995). Por outro lado, tal como visto acima, não só as pessoas que não faziam CPAP apresentavam um maior risco de recidiva após a cardioversão, e as que tem uma melhor aderência à terapêutica apresentavam um risco menor comparativamente com as que tinham um padrão de cumprimento mais irregular(Kanagala, Murali, Friedman, Ammash, Gersh, Ballman, Shamsuzzaman, et al., 2003). Este padrão parece também estar presente quando se fala na Insuficiência cardíaca, com as pessoas que cumprem a terapêutica a apresentar uma melhoria do prognostico (Kasai et al., 2008).

Risco Cardiovascular associado à COMISA

No que diz respeito ao risco cardiovascular e metabólico associados à COMISA, ainda não existem muitos estudos sobre o assunto. Dado a apneia do sono e as insónias partilharem muitas comorbilidades, é muitas vezes assumido que a ocorrência simultânea das mesmas possa ter um efeito aditivo uma sobre a outra. No entanto, foi apenas encontrado um único estudo em larga escala, que relatava o aumento da frequência de hipertensão e doenças cerebrovasculares nos doentes com COMISA comparativamente com os doentes só com SAOS.

Conclusão e perspectivas futuras

Em conclusão, a apneia do sono e a insónia são as patologias, relacionadas com o sono, mais frequentes. Apesar de apresentarem etiologias diferente, acabam por partilhar comorbilidades semelhantes, nomeadamente, hipertensão, doença arterial coronária, diabetes, obesidade, com consequências agravadas para os doentes. Isto vêm reforçar o peso que o diagnóstico atempado e o tratamento têm na possível prevenção dos outcomes cardiometabólicos. Outro importante dado a ter em mente quando abordamos estes doentes é a possibilidade destas duas patologias poderem coexistir na mesma pessoa (COMISA). Deve também ser tido em conta que relativamente a esta última entidade ainda poucos estudos existem que permitam estabelecer uma abordagem clara que em termos de diagnóstico quer em termos de tratamento.

Por outro lado, há necessidade de se aprofundar o conhecimento científico e clínico acerca da COMISA, ainda pouco explorado, nomeadamente acerca do estabelecimento de critérios clínicos definitivos de insónia e OSA para tornar os estudos epidemiológicos uniformes e confiáveis, na avaliação da contribuição das diferentes comorbilidades para o desenvolvimento de COMISA e no estudos dos seus mecanismos fisiopatológicos sendo que a COMISA constitui um bom exemplo da natureza interdisciplinar do sono e seus distúrbios.

Bibliografia

Wellman A, & Redline S (2018). Sleep apnea. Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J(Eds.), Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e.

Buckley, T. M., & Schatzberg, A. F. (2005). *REVIEW: On the Interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders*. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1056>

Burhenn, P. (2013). Insomnia in the older adult with cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, 4(1), S14. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2013.09.228>

Cappuccio, F. P., & Miller, M. A. (2017). *Sleep and Cardio-Metabolic Disease*. 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0916-0>

Care, C., Gehlbach, B. K., Parthasarathy, S., The, G., Ip, Y., Gehlbach, B. K., It, S. P., Hill, M., Reserved, A. R., & Policy, P. (2022). *CHAPTER 23 : Sleep*. 1–17.

Chang, H. P., Chen, Y. F., & Du, J. K. (2020). Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 36(1), 7–12. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12130>

Chong Xu, Jinhan He, Hongfeng Jiang, Luxia Zu, Wenjie Zhai, Shenshen Pu, A. (2009). Direct Effect of Glucocorticoids on Lipolysis in Adipocytes. *Molecular Endocrinology*, 23, 1161–1170. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0464>

Chung, J., Lam, M., Choi, J., Mak, W. O., Sau, M., & Ip, M. (2011). *INVITED REVIEW SERIES: OBESITY AND RESPIRATORY DISORDERS Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome*. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02081.x>

Cowie, M. R., & Gallagher, A. M. (2017). *Sleep Disordered Breathing and Heart Failure What Does the Future Hold?* <http://www.acc.org/jacc-journals-cme>

Depner, C. M., Stothard, E. R., & Wright, K. P. (2014). Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Current Diabetes Reports*, 14(7), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0507-z>

Dharia, S. M., & Brown, L. K. (n.d.). *Epidemiology of Sleep-Disordered Breathing and Heart Failure: What Drives What-hypopnea index ASV Adaptive servo-ventilation BNP Brain*

natriuretic peptide BP Blood pressure CAI Central apnea index CSA Central sleep apnea
CVD Cardiovascular disease EDS Excessive daytime sleepiness EPAP Expiratory positive
airway pressure HCM Hypertrophic cardiomyopathy HCSB Hunter-Cheyne-Stokes
breathing HF Heart failure HRQOL Health-related quality of life.

<https://doi.org/10.1007/s11897-017-0348-6>

Dopheide, J. A. (2020). Insomnia overview: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *American Journal of Managed Care*, 26(4), S76–S84. <https://doi.org/10.37765/AJMC.2020.42769>

Fields, G. W. P. I. M. R. B. G. (2021). *Chapter 99 : Sleep Apnea Syndromes : Central and Obstructive History of Sleep-Disordered Breathing Sleep Apnea Definitions Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea.*

Grippi, M., Elias, J., Fishman, J., Kotloff, R., Pack, A., Senior, R., & Siegel, M. (2015). Chapter 101: Changes in the Cardiorespiratory System During Sleep. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 328(stage 4), 303–307.

Hedner, J., Darpo, B., Ejsnell, H., Carlson, J., & Caidahl, K. (1995). Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: Cardiovascular implications. *European Respiratory Journal*, 8(2), 222–229.
<https://doi.org/10.1183/09031936.95.08020222>

Jaffe, L. M., Kjekshus, J., & Gottlieb, S. S. (2013). Importance and management of chronic sleep apnoea in cardiology. *European Heart Journal*, 34(11), 809–815.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs046>

Kanagala, R., Murali, N. S., Friedman, P. A., Ammash, N. M., Gersh, B. J., Ballman, K. V., Shamsuzzaman, A. S. M., & Somers, V. K. (2003). Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*, 107(20), 2589–2594.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000068337.25994.21>

Kanagala, R., Murali, N. S., Friedman, P. A., Ammash, N. M., Gersh, B. J., Ballman, K. V, Abu, ;, Shamsuzzaman, S. M., & Somers, V. K. (2003). *Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation.* <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21>

Kasai, T., Narui, K., Dohi, T., Yanagisawa, N., Ishiwata, S., Ohno, M., Yamaguchi, T., & Momomura, S. I. (2008). Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest*, 133(3), 690–696.

<https://doi.org/10.1378/chest.07-1901>

- Kent, B. D., Ryan, S., & McNicholas, W. T. (2011). Obstructive sleep apnea and inflammation: Relationship to cardiovascular co-morbidity. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, *178*(3), 475–481. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.03.015>
- Krystal, A. D., Prather, A. A., & Ashbrook, L. H. (2019). The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry*, *18*(3), 337–352. <https://doi.org/10.1002/wps.20674>
- Matheson, E., & Hainer, B. L. (2017). Insomnia: Pharmacologic Therapy. *American Family Physician*, *96*(1), 29–35.
- May, A. M., Wagoner, D. R. Van, & Mehra, R. (2016). OSA and Cardiac Arrhythmogenesis. *CHEST*, *151*(1), 225–241. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.014>
- Mehra, R. (2019). Sleep apnea and the heart. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *86*(September), 10–18. <https://doi.org/10.3949/CCJM.86.S1.03>
- Mehra, R., Benjamin, E. J., Shahar, E., Gottlieb, D. J., Nawabit, R., Kirchner, H. L., Sahadevan, J., & Redline, S. (2002). Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing The Sleep Heart Health Study. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1442OC>
- Meira e Cruz, M., Kryger, M. H., Morin, C. M., Palombini, L., Salles, C., & Gozal, D. (2021). Comorbid Insomnia and Sleep Apnea: mechanisms and implications of an underrecognized and misinterpreted sleep disorder. *Sleep Medicine*, *84*, 283–288. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.05.043>
- Milleron, O., Emy Pilli Ere, R., Foucher, A., De Roquefeuil, F., Aegerter, P., Jondeau, G., Raffestin, B. G., & Dubourg, O. (2004). Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study q. *European Heart Journal*, *25*, 728–734. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.03.008>
- Morselli, L. L., Guyon, A., & Spiegel, K. (2012). Sleep and metabolic function. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, *463*(1), 139–160. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-1053-z>
- Ong, J. C., Crawford, M. R., & Wallace, D. M. (2021). Sleep Apnea and Insomnia: Emerging Evidence for Effective Clinical Management. *Chest*, *159*(5), 2020–2028. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.12.002>

- Pack, A. I. (2022). *Chapter 12 : Circadian Rhythms and Sleep Biology Molecular Mechanisms of the Clock Molecular Mechanisms of the Clock Suprachiasmatic Nucleus — the Master Clock*. 1–17.
- Patel, D., Steinberg, J., & Patel, P. (2018). Insomnia in the elderly: A review. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *14*(6), 1017–1024. <https://doi.org/10.5664/JCSM.7172>
- Ragnoli, B., Pochetti, P., Raie, A., & Malerba, M. (2021). Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea (Comisa): Current concepts of patient management. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(17).
<https://doi.org/10.3390/ijerph18179248>
- Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., Espie, C. A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., Gonçalves, M., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P. J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Pevernagie, D., Verbraecken, J., ... Spiegelhalter, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, *26*(6), 675–700.
<https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- Rundo, J. V. (2019). Obstructive sleep apnea basics. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *86*, 2–9. <https://doi.org/10.3949/CCJM.86.S1.02>
- Ryan, S. (2017). Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Journal of Physiology*, *595*(8), 2423–2430. <https://doi.org/10.1113/JP273312>
- Shantanam, S. (2018). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, *176*(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>.Circadian
- Vgontzas, A N, Zoumakis, E., Bixler, E. O., Lin, H.-M., Follett, H., Kales, A., & Chrousos, G. P. (2089). Adverse Effects of Modest Sleep Restriction on Sleepiness, Performance, and Inflammatory Cytokines. *National Institutes of Health*. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031562>
- Vgontzas, Alexandros N., Tsigos, C., Bixler, E. O., Stratakis, C. A., Zachman, K., Kales, A., Vela-Bueno, A., & Chrousos, G. P. (1998). Chronic insomnia and activity of the stress system: A preliminary study. *Journal of Psychosomatic Research*, *45*(1), 21–31.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(97\)00302-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(97)00302-4)

- Wellman, A., & Redline, S. (2021). *Chapter 291 : Sleep Apnea OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA / HYPOPNEA SYNDROME Definition*. 1–9.
- Yeghiazarians, Y., Jneid, H., Tietjens, J. R., Redline, S., Brown, D. L., El-Sherif, N., Mehra, R., Bozkurt, B., Ndumele, C. E., & Somers, V. K. (2021). Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, E56–E67. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>
- Buckley, T. M., & Schatzberg, A. F. (2005). *REVIEW: On the Interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders*. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1056>
- Burhenn, P. (2013). Insomnia in the older adult with cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, 4(1), S14. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2013.09.228>
- Cappuccio, F. P., & Miller, M. A. (2017). *Sleep and Cardio-Metabolic Disease*. 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0916-0>
- Care, C., Gehlbach, B. K., Parthasarathy, S., The, G., Ip, Y., Gehlbach, B. K., It, S. P., Hill, M., Reserved, A. R., & Policy, P. (2022). *CHAPTER 23 : Sleep*. 1–17.
- Chang, H. P., Chen, Y. F., & Du, J. K. (2020). Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 36(1), 7–12. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12130>
- Chong Xu, Jinhan He, Hongfeng Jiang, Luxia Zu, Wenjie Zhai, Shenshen Pu, A. (2009). Direct Effect of Glucocorticoids on Lipolysis in Adipocytes. *Molecular Endocrinology*, 23, 1161–1170. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0464>
- Chung, J., Lam, M., Choi, J., Mak, W. O., Sau, M., & Ip, M. (2011). *INVITED REVIEW SERIES: OBESITY AND RESPIRATORY DISORDERS Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome*. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02081.x>
- Cowie, M. R., & Gallagher, A. M. (2017). *Sleep Disordered Breathing and Heart Failure What Does the Future Hold?* <http://www.acc.org/jacc-journals-cme>
- Depner, C. M., Stothard, E. R., & Wright, K. P. (2014). Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Current Diabetes Reports*, 14(7), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0507-z>
- Dharia, S. M., & Brown, L. K. (n.d.). *Epidemiology of Sleep-Disordered Breathing and Heart*

Failure: What Drives What-hypopnea index ASV Adaptive servo-ventilation BNP Brain natriuretic peptide BP Blood pressure CAI Central apnea index CSA Central sleep apnea CVD Cardiovascular disease EDS Excessive daytime sleepiness EPAP Expiratory positive airway pressure HCM Hypertrophic cardiomyopathy HCSB Hunter-Cheyne-Stokes breathing HF Heart failure HRQOL Health-related quality of life.

<https://doi.org/10.1007/s11897-017-0348-6>

Dopheide, J. A. (2020). Insomnia overview: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *American Journal of Managed Care*, 26(4), S76–S84. <https://doi.org/10.37765/AJMC.2020.42769>

Fields, G. W. P. I. M. R. B. G. (2021). *Chapter 99 : Sleep Apnea Syndromes : Central and Obstructive History of Sleep-Disordered Breathing Sleep Apnea Definitions Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea.*

Grippi, M., Elias, J., Fishman, J., Kotloff, R., Pack, A., Senior, R., & Siegel, M. (2015). Chapter 101: Changes in the Cardiorespiratory System During Sleep. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 328(stage 4), 303–307.

Hedner, J., Darpo, B., Ejsnell, H., Carlson, J., & Caidahl, K. (1995). Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: Cardiovascular implications. *European Respiratory Journal*, 8(2), 222–229. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08020222>

Jaffe, L. M., Kjekshus, J., & Gottlieb, S. S. (2013). Importance and management of chronic sleep apnoea in cardiology. *European Heart Journal*, 34(11), 809–815. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs046>

Kanagala, R., Murali, N. S., Friedman, P. A., Ammash, N. M., Gersh, B. J., Ballman, K. V., Shamsuzzaman, A. S. M., & Somers, V. K. (2003). Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*, 107(20), 2589–2594. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000068337.25994.21>

Kanagala, R., Murali, N. S., Friedman, P. A., Ammash, N. M., Gersh, B. J., Ballman, K. V, Abu, ;, Shamsuzzaman, S. M., & Somers, V. K. (2003). *Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation.* <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21>

Kasai, T., Narui, K., Dohi, T., Yanagisawa, N., Ishiwata, S., Ohno, M., Yamaguchi, T., & Momomura, S. I. (2008). Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep

- apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest*, 133(3), 690–696.
<https://doi.org/10.1378/chest.07-1901>
- Kent, B. D., Ryan, S., & McNicholas, W. T. (2011). Obstructive sleep apnea and inflammation: Relationship to cardiovascular co-morbidity. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 178(3), 475–481. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.03.015>
- Krystal, A. D., Prather, A. A., & Ashbrook, L. H. (2019). The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry*, 18(3), 337–352.
<https://doi.org/10.1002/wps.20674>
- Matheson, E., & Hainer, B. L. (2017). Insomnia: Pharmacologic Therapy. *American Family Physician*, 96(1), 29–35.
- May, A. M., Wagoner, D. R. Van, & Mehra, R. (2016). OSA and Cardiac Arrhythmogenesis. *CHEST*, 151(1), 225–241. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.014>
- Mehra, R. (2019). Sleep apnea and the heart. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 86(September), 10–18. <https://doi.org/10.3949/CCJM.86.S1.03>
- Mehra, R., Benjamin, E. J., Shahar, E., Gottlieb, D. J., Nawabit, R., Kirchner, H. L., Sahadevan, J., & Redline, S. (2002). Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing The Sleep Heart Health Study. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1442OC>
- Meira e Cruz, M., Kryger, M. H., Morin, C. M., Palombini, L., Salles, C., & Gozal, D. (2021). Comorbid Insomnia and Sleep Apnea: mechanisms and implications of an underrecognized and misinterpreted sleep disorder. *Sleep Medicine*, 84, 283–288.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.05.043>
- Milleron, O., Emy Pilli Ere, R., Foucher, A., De Roquefeuil, F., Aegerter, P., Jondeau, G., Raffestin, B. G., & Dubourg, O. (2004). Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study q. *European Heart Journal*, 25, 728–734. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.03.008>
- Morselli, L. L., Guyon, A., & Spiegel, K. (2012). Sleep and metabolic function. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 463(1), 139–160. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-1053-z>
- Ong, J. C., Crawford, M. R., & Wallace, D. M. (2021). Sleep Apnea and Insomnia: Emerging Evidence for Effective Clinical Management. *Chest*, 159(5), 2020–2028.

<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.12.002>

Pack, A. I. (2022). *Chapter 12 : Circadian Rhythms and Sleep Biology Molecular Mechanisms of the Clock Molecular Mechanisms of the Clock Suprachiasmatic Nucleus — the Master Clock*. 1–17.

Patel, D., Steinberg, J., & Patel, P. (2018). Insomnia in the elderly: A review. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14(6), 1017–1024. <https://doi.org/10.5664/JCSM.7172>

Ragnoli, B., Pochetti, P., Raie, A., & Malerba, M. (2021). Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea (Comisa): Current concepts of patient management. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17).
<https://doi.org/10.3390/ijerph18179248>

Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., Espie, C. A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., Gonçalves, M., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P. J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Pevernagie, D., Verbraecken, J., ... Spiegelhalder, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, 26(6), 675–700.
<https://doi.org/10.1111/jsr.12594>

Rundo, J. V. (2019). Obstructive sleep apnea basics. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 86, 2–9. <https://doi.org/10.3949/CCJM.86.S1.02>

Ryan, S. (2017). Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Journal of Physiology*, 595(8), 2423–2430. <https://doi.org/10.1113/JP273312>

Shantanam, S. (2018). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>.Circadian

Vgontzas, A N, Zoumakis, E., Bixler, E. O., Lin, H.-M., Follett, H., Kales, A., & Chrousos, G. P. (2089). Adverse Effects of Modest Sleep Restriction on Sleepiness, Performance, and Inflammatory Cytokines. *National Institutes of Health*. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031562>

Vgontzas, Alexandros N., Tsigos, C., Bixler, E. O., Stratakis, C. A., Zachman, K., Kales, A., Vela-Bueno, A., & Chrousos, G. P. (1998). Chronic insomnia and activity of the stress system: A preliminary study. *Journal of Psychosomatic Research*, 45(1), 21–31.

[https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(97\)00302-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(97)00302-4)

Wellman, A., & Redline, S. (2021). *Chapter 291 : Sleep Apnea OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA / HYPOPNEA SYNDROME Definition*. 1–9.

Yeghiazarians, Y., Jneid, H., Tietjens, J. R., Redline, S., Brown, D. L., El-Sherif, N., Mehra, R., Bozkurt, B., Ndumele, C. E., & Somers, V. K. (2021). Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, E56–E67. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2016). *Sleep, Brain, Waves, Epilepsy, Psychoses, and Dementia*. In *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. essay, Elsevier.

Krystal, A. D., Prather, A. A., & Ashbrook, L. H. (2019). The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry*, 18(3), 337–352. <https://doi.org/10.1002/wps.20674>

Ragnoli, B., Pochetti, P., Raie, A., & Malerba, M. (2021). Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea (Comisa): Current concepts of patient management. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17). <https://doi.org/10.3390/ijerph18179248>

Ong, J. C., Crawford, M. R., & Wallace, D. M. (2021). Sleep Apnea and Insomnia: Emerging Evidence for Effective Clinical Management. *Chest*, 159(5), 2020–2028. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.12.002>

Meira e Cruz, M., Kryger, M. H., Morin, C. M., Palombini, L., Salles, C., & Gozal, D. (2021). Comorbid Insomnia and Sleep Apnea: mechanisms and implications of an underrecognized and misinterpreted sleep disorder. *Sleep Medicine*, 84, 283–288. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.05.043>

Physiology, sleep stages - statpearls - NCBI bookshelf. (n.d.). Retrieved May 10, 2022, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>

Sleep disorders and sleep deprivation - NCBI bookshelf. (n.d.). Retrieved May 10, 2022, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/>

