CAPÍTULO 01

A APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E SUA RELAÇÃO COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES

[DOI 10.4322/978-65-995353-2-1.c01](https://doi.org/10.4322/978-65-995353-2-1.c01)

Lara Kaiulani Lamounier¹, Paula Emanuelle de Santana Oliveira Santos², Maria Isabel Fortunato Cavalcante³, Elany Maria Ferreira Portela⁴, Lais Emanuelle Lamounier⁵, Beatriz dos Santos Tavares⁶, Jeanne Beatriz Nunes da Silva⁷, Karoline Antunes Cunha⁸, Beatriz de Araújo Braz⁹, Renato Philipe de Sousa¹⁰

¹Centro Universitário Atenas-UniAtenas, (lklamounier@hotmail.com)

²Centro Universitário Atenas-UniAtenas, (paulinhaesos@hotmail.com)

³Centro Universitário Atenas-UniAtenas, (mariaisabelfortunatocavalcante@gmail.com)

⁴Centro Universitário Atenas-UniAtenas, (elanyportela@gmail.com)

⁵Centro Universitário Atenas-UniAtenas, (laislamounier@gmail.com)

⁶Centro Universitário Atenas-UniAtenas, (beatrizsantostavares@hotmail.com)

⁷Centro Universitário Atenas-UniAtenas, (jeanne.beatriz@outlook.com)

⁸Centro Universitário Atenas-UniAtenas, (antunesc.karoline@gmail.com)

⁹Centro Universitário Atenas-UniAtenas, (bia_araujo_10@hotmail.com)

¹⁰Centro Universitário Atenas-UniAtenas, (r_marcciano@hotmail.com)

Resumo

Objetivo: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por episódios de obstrução total das vias aéreas superiores, por pelo menos 10 segundos, esse distúrbio é considerado fator de risco para doenças cognitivas, psiquiátricas e cardiovasculares. O comprometimento da respiração na AOS resulta em aumentar de forma independente o risco cardíaco, causando desregulações cardio-metabólicas. Nesse contexto, o presente artigo visa identificar e analisar a possível relação da AOS com as doenças cardiovasculares. **Método:** Foi realizado uma revisão integrativa da literatura com busca nas bases de dados PUBMED e SCIELO, utilizando os descritores “Sleep Apnea”, “Obstructive” e “Heart Failure”. Foram incluídos artigos publicados no período de 2016 a 2021 em português e inglês, a busca resultou em 262 artigos, destes 35 foram selecionados, os quais estavam alinhados com o objetivo do estudo. **Resultados e conclusões:** A AOS impõe cargas autonômicas, químicas, mecânicas e inflamatórias sobre o sistema cardiovascular, promovendo desregulação local e sistêmica do metabolismo cardíaco,

com isso a AOS está associada ao aumento da incidência de fibrilação atrial, doenças coronárias e insuficiência cardíaca. A hipóxia causada pela AOS gera radicais livres de oxigênio e inflamação, promovendo isquemia miocárdica, arritmia e morte cardíaca. Ademais, a AOS também resulta em alterações da pressão intratorácica, remodelação cardíaca, alterações endoteliais vasculares, alteração metabólica e fragmentação do sono, esses fatores, por diferentes mecanismos, resultam em alterações cardiovasculares. Dessa forma, as doenças cardiovasculares estão relacionadas com a fisiopatologia da AOS e essa associação pode contribuir para a melhora das estratégias de diagnóstico, além disso identificou-se a necessidade de novos estudos sobre essa temática para a formulação de medidas terapêuticas complementares para a AOS.

Palavras-chave: Apneia Obstrutiva do Sono; Transtornos do Sono-Vigília; Doenças Cardiovasculares

Área Temática: Ciências da Saúde.

E-mail do autor principal: kklamounier@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

Na passagem da vigília para o sono acontece naturalmente o aumento da resistência de via aérea superior e concomitante ocorre prejuízo de várias respostas e reflexos protetores, fato esse que interfere na eficácia e manutenção da perviedade da vida aérea superior ao longo da vigília e consequentemente ocasiona os chamados distúrbios respiratórios do sono (DRS) (PALOMBINI, 2010)

Os distúrbios respiratórios do sono, por definição, devem ter ao menos 10s de duração, na população em geral o tipo mais comum de DRS é a Apneia obstrutiva do sono (AOS) episódio caracterizado pela obstrução total das vias aéreas superiores; o fluxo de ar é interrompido embora haja esforços respiratórios contínuos. As pessoas acometidas com apneia obstrutiva do sono, normalmente, têm como característica apresentar ronco, acordar sufocado ou ofegante, dores de cabeça na parte da manhã, interrupção do sono, apneia relatada por um parceiro de cama, sonolência ou fadiga diurna de forma exagerada, dano na memória e soneca sucessiva (SCHMITZ, 2020)

Ademais, a AOS é um dos principais fatores para o risco de doenças, como por exemplo, disfunções cognitivas, psiquiátricas e, principalmente, doenças cardiovasculares (KHALYFA *et al.*, 2016). Uma pesquisa sobre a atual prevalência de AOS indica que um terço dos estudos de sono evidenciaram certo grau de AOS. Perto de 13% dos homens e 6% das mulheres entre 30 e 70 anos têm formas moderadas a graves (PEPPARD *et al.*, 2013)

A AOS compromete a respiração por diferentes mecanismos, mas impõem cargas

autônômicas, químicas, mecânicas e inflamatórias qualitativamente semelhantes sobre o coração e a circulação. Com isso, a AOS é caracterizada por aumentar de forma independente o risco cardíaco, causando desregulações cardio-metabólicas. Nessa perspectiva, observa-se que mais de 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) têm DRS, o que representa cerca de 10 vezes a taxa na população geral. Sendo assim, o comprometimento respiratório associado às doenças cardiovasculares são uma comorbidade frequente e sua prevalência está associada à gravidade do quadro clínico (BELAIDI *et al.*, 2016; MCEVOY *et al.*, 2016; RANA *et al.*, 2020).

Diante disso, o presente trabalho buscou evidenciar a relação entre a Apneia Obstrutiva do Sono e as Doenças cardiovasculares procurando compreender essa associação diante da literatura disponível, bem como analisar fatores de risco e métodos terapêuticos relevantes ao problema aqui apresentado.

2 MÉTODO

A presente revisão de literatura foi realizada por meio do levantamento de publicações científicas nacionais e internacionais. As bases de dados PUBMED e SCIELO foram utilizadas. Foram incluídos artigos em língua portuguesa e inglesa publicados no período de 2016 a 2021, pertinentes aos termos de interesse. A pesquisa foi feita utilizando os seguintes descritores indexados na plataforma de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) combinados entre si pelo operador booleano “AND”: Sleep Apnea, Obstructive AND heart failure. Foram excluídos artigos inconclusivos e indisponíveis na íntegra. A partir dos 262 artigos encontrados, 50 foram potencialmente escolhidos a partir dos critérios de exclusão. Após a leitura integral dos artigos, 17 foram selecionados, os quais estavam alinhados com o objetivo proposto pelo trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 EPIDEMIOLOGIA

Pesquisas epidemiológicas indicam que a AOS está associada a aumentos na incidência e progressão de doenças coronárias, insuficiência cardíaca, derrame e fibrilação atrial. Esses desfechos ocorrem com maior frequência quando se tem a associação entre a apneia do sono e a respiração de Cheyne-Stokes (caracterizada por respirações irregulares que se alternam entre crescentes e decrescentes), o que prediz fortemente a mortalidade. No entanto, a AOS causa, de forma independente, rigidez arterial e não queda da pressão arterial, com alteração do ritmo circadiano da PA, criando uma profunda expansão da PA noturna e matinal. Ao analisar a

prevalência de AOS em pacientes com doença cardiovascular tem-se uma variação de 30% (hipertensão) a 60% (AVC ou ataque isquêmico, arritmia e doença renal em estágio terminal (MCEVOY *et al.*, 2016; MEHRA, 2019; RANA *et al.*, 2020; O'DONNELL *et al.*, 2021).

3.2 DIAGNÓSTICO

A condição da apneia obstrutiva do sono permanece subdiagnosticada, podendo passar despercebida pelo paciente. Estudos populacionais americanos mostraram que os médicos diagnosticam a apneia do sono em apenas 2% do total de pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono (DRAGER *et al.*, 2002)

O exame considerado como teste de ouro para o diagnóstico da Apneia Obstrutiva do sono é a Polissonografia, é um exame que avalia e registra as variações biofisiológicas que ocorrem durante o sono, por exemplo, a pressão arterial e a frequência cardíaca (WANG *et al.*, 2018) A polissonografia anual pode ser indicada durante a triagem de AOS em pacientes suspeitos para a melhoria do subdiagnóstico das síndromes do sono (RANA *et al.*, 2020).

O método diagnóstico mais comum usado para identificar a presença e a gravidade da apnéia do sono, é o índice de apnéia-hipopnéia, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia o somatório das apneias e hipopneias por hora de sono fornece o índice de apneia-hipopneia (IAH). A gravidade da apneia é determinada pelo IAH, grau leve: $5 < \text{IAH} < 15/\text{hora}$; grau moderado: $15 < \text{IAH} < 30/\text{hora}$, grau acentuado: $\text{IAH} > 30/\text{hora}$ (MCEVOY *et al.*, 2016)

3.3 DECORRÊNCIAS FISIOLÓGICAS

O metabolismo normal da interação entre sono e coração é alterado pela apneia obstrutiva do sono, uma vez que ocorre episódios de obstrução completa ou parcial das vias aéreas. Os efeitos pelos quais a AOS leva a um distúrbio cardiovascular são locais e sistêmicos. Além disso, a insuficiência cardíaca pode ser um fator de risco para a AOS, já que na IC os líquidos acumulados na região cervical podem gerar o edema faríngeo (CHADDA *et al.*, 2018).

3.3.1 Efeitos imediatos

A AOS causa ciclos curtos e repetitivos de baixa concentração de oxigênio, seguidos por uma reoxigenação rápida e completa. Esses ciclos ocorrem porque o fluxo de ar está obstruído apesar do esforço torácico e abdominal (MEHRA, 2019). No nível celular a HI, alterações repetitivas na saturação de oxigênio, causa alterações neuro-humorais e bioquímicas (RANA *et al.*, 2020). A HI gera ativação do fator de transcrição pró-inflamatório fator nuclear-KB, célula endotelial e ativação de leucócitos. A disfunção de oxigênio pode diminuir o

fornecimento do oxigênio ao miocárdio, logo expondo o organismo a riscos como isquemia miocárdica, arritmias e morte cardíaca súbita durante o sono devido a geração de radicais livres de oxigênio e inflamação. As vias inflamatórias ativadas de forma seletiva pelas espécies reativas de oxigênio, ativam o fator nuclear kappa B (NFκB) e não o fator-1 indutível por hipóxia (HIF-1), que regula a via adaptativa (ARDELEAN *et al.*, 2019).

O sistema nervoso simpático (SNS) sofre um aumento na AOS, devido a uma redução progressiva, durante a AOS, na pressão parcial de oxigênio e ainda aumento na tensão de dióxido de carbono, essas alterações estimulam a excitação simpática reflexa por meio de quimiorreceptores periféricos e centrais (HARUKI e FLORAS, 2017). As modificações na ativação simpática que ocorrem durante o sono em pacientes com AOS permanecem durante a vigília. A microneurografia da atividade do nervo simpático no nervo fibular revela que a taxa de episódios simpáticos dobra e a amplitude é maior em indivíduos com AOS em comparação com indivíduos sem AOS (MEHRA, 2019).

O esforço respiratório repetitivo, durante o fechamento das vias aéreas superiores, leva a grandes oscilações de pressão intratorácica negativa (até – 65 mmHg de pressão intratorácica na AOS), como reflexo há um aumento da pressão transmural de todas as estruturas intratorácicas, incluindo átrios, ventrículos, aorta intratorácica e vasos pulmonares, com efeitos danosos nessas estruturas. Há um aumento da pós- carga e retorno venoso do ventrículo direito e um desvio anormal para a esquerda do septo interventricular, devido ao aumento da pressão negativa. Dessa forma, gera um aumento no gasto de oxigênio pelo miocárdio, uma diminuição do débito cardíaco, além de comprometimento do relaxamento do músculo do coração (COWIE, 2016; JAVAHERI I *et al.*, 2017)

Tendo em vista que os fenômenos de apneia e hipopneia são recorrentes, o indivíduo portador de AOS não detém uma noite de sono linear e sem interrupções, haja vista que quando os momentos de interrupção do fluxo de ar são grandes o SN envia um estímulo para que ele acorde e assim não venha a óbito. O sono é dividido em quatro estágios, sendo que cada um é dotado de especificidades, como a duração e a área do cérebro mais ativada, esses estágios são diretamente influenciados pela quantidade de oxigênio presente no sangue, portanto, o sono daqueles que possuem AOS não proporciona o descanso necessário ao corpo e à mente (JAVAHERI *et al.*, 2017; ARDELEAN *et al.*, 2019; AURORA *et al.*, 2018).

3.3.2 Efeitos intermediários

A AOS promove a redução da pressão intra-pleural, em função do aumento do esforço de vias aéreas superiores e da redução dos níveis de oxigênio que passam por elas, com isso, é desencadeado o aumento de vasoconstrição, na tentativa de aumentar a absorção do O₂. Como

resultado do aumento do estresse oxidativo é desencadeada a liberação de radicais livres e da cascata de inflamação. Uma vez aumentados os níveis inflamatórios, ocorre a danificação de células endoteliais vasculares, as quais são responsáveis pelo revestimento de veias e artérias, e esta deterioração nos vasos é potencializada pela redução nos níveis de NO, que ocasiona uma disfunção na síntese endotelial. Esse conjunto de acontecimentos faz com que as artérias e veias coronárias fiquem lesionadas, e por isso, há uma redução em seu potencial de atuação e por consequência um problema cardiovascular, caracterizado pela alteração na distribuição de oxigênio, e este problema é agravado pela obesidade (COWIE, 2016; RANA *et al.*, 2020; RAUT *et al.*, 2021)

A hipóxia resistente é um dos principais causadores da maioria dos problemas gerados pela AOS, a nível celular ela causa uma grande desordem metabólica, por interferir no ciclo de Krebs, glicólise e glicólise anaeróbica, que ocasiona problemas energéticos e insulínicos, além de provocar um aumento no nível de oxigênio reativo. Íons como Ca^{2+} e Na^{+} também sofrem influência da hipóxia, a alteração em seus níveis sanguíneos proporciona consequências em todos os locais que eles atuam, como na regulação dos batimentos cardíacos. Ademais, a deficiência prolongada de oxigênio ainda provoca alterações na glicogenólise e na gliconeogênese, mecanismos que alteram também a quantidade de glicose no sangue e pode provocar uma desordem fisiológica em pacientes diabéticos. Além disso, foi comprovado que com o tratamento da AOS a sensibilidade à insulina é aumentada, e favorece o tratamento dos indivíduos insulino-dependente (COWIE, 2016; JAVAHERI *et al.*, 2017)

3.3.3 Efeitos crônicos

Na AOS ocorre remodelação cardíaca, principalmente, em razão da sobrecarga de pressão ou volume. Contudo, exposições a hipoxemia intermitente, excesso de catecolaminas, elevação na pressão arterial e oscilações da pressão intratorácica são as causas primárias desse distúrbio cardíaco. Todas essas alterações levam a modificações estruturais e eletrofisiológicas. Pacientes com AOS, podem predispor hipertrofia cardíaca devido a associação da hipoxia intermitente e o estresse oxidativo. Esta remodelação cardíaca está associada a quinases de sinalização reguladas positivamente por ROS (proteína quinase ativada por mitogênio [MAPK], c-Jun N-terminal quinases [JNK], p38, Akt) e fatores de transcrição (NF- κ B, AP-1, fator de necrose tumoral α [TNF α], fator de crescimento semelhante à insulina II [IGF-II], interleucina-6 [IL-6]), além da apoptose regulada positivamente, também contribuindo para a remodelação estrutural (JAVAHERI *et al.*, 2017; CHADDA *et al.*, 2018)

Levando-se em consideração o fato de que o período de hipóxia pode proporcionar o aumento ou a diminuição da frequência cardíaca, a depender de qual atividade -simpática ou

parassimpática- domina no momento da hipóxia, uma das complicações geradas pela AOS é a arritmia, sendo que podem ocorrer vários tipos, como fibrilação atrial, taquicardia ventricular não sustentada, bigeminia ventricular e trigeminia. As arritmias também podem ocorrer em função do aumento da ativação das vias inflamatórias cardíacas, estiramento miocárdico, isquemia miocárdica e estimulação dos plexos ganglionares, todos esses fatores se encontram desregulados pela AOS^{12,8,2813}. (KASAI e BRADLEY, 2011; COWIE, 2016; JAVAHERI *et al.*, 2017; TUNG *et al.*, 2017)

3.4 TRATAMENTO

A pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) é o tratamento padrão de primeira linha para a apneia obstrutiva do sono (SEYS *et al.*, 2018). Esta terapêutica, imobiliza as vias aéreas superiores no período do sono e trata de maneira eficaz a sonolência diurna excessiva, reduzindo o SNA muscular associada à diminuição da PA (MCECOY *et al.*, 2016; MEHRA, 2019). Nesse sentido, entende-se que a CPAP é uma terapia para melhoria dos sintomas, não para proteção contra doenças vasculares ou a morte (FRANZ, 2010). Estudos demonstraram, a partir dessa terapêutica, a redução de mediadores inflamatórios e da espessura da íntima-média da carótida, visto que pacientes com AOS apresentam casos de aterosclerose e, conseqüentemente, IC. Apesar disso, seu efeito nas conseqüências cardiovasculares é questionado pela sua baixa adesão: sendo necessário a terapia médica envolver também a perda de peso, uso de fármacos, oxigênio suplementar, tratamentos para melhoria da permeabilidade nasal e terapias posicionais (MEHRA, 2019). Não há dados que comprovem que a terapia com CPAP pode melhorar a progressão da IC em longo prazo, porém, trabalhos demonstram que, em relação à função cardíaca, em que a AOS tende causar uma disfunção no ventrículo esquerdo, pode haver reversão desse quadro (KENDZERSKA *et al.*, 2020; BHALLA *et al.*, 2020). Em associação à CPAP, pesquisas quanto ao tratamento com antioxidantes e anti-inflamatórios, em casos de hipóxia intermitente, são pouco conclusivas (PEPPARD *et al.*, 2013).

4 CONCLUSÃO

A associação entre apneia obstrutiva do sono e doenças cardiovasculares pode contribuir para uma discussão acerca do melhoramento das estratégias de diagnóstico da AOS, visto que, segundo a literatura utilizada, menos de 2% das pessoas com esse quadro são diagnosticadas e mais da metade dos pacientes que apresentam insuficiência cardíaca possuem DRS, demonstrando que a AOS permanece subdiagnosticada. Além disso, sendo a polissonografia -

exame padrão ouro para diagnóstico da AOS - um exame oneroso, é necessário incorporar outras medidas diagnósticas na rotina de avaliação de pacientes que possuem fatores de risco para o desenvolvimento de DRS, como a AOS.

Ademais, estudos sobre a utilização do CPAP para a real compreensão da melhora do quadro de AOS são necessários, pois há uma baixa adesão a essa terapêutica. Por fim, a fisiopatologia da AOS associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares explorada nesse estudo, revela a importância de novas pesquisas e de investigações para a formulação de medidas terapêuticas complementares.

REFERÊNCIAS

ARDELEAN, Carmen Loredana *et al*, Particularities of Older Patients with Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction, **Medicina**, v. 55, n. 8, p. 449, 2019.

AURORA, R. Nisha *et al*, Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Cardiovascular Disease, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 197, n. 5, p. 653–660, 2018.

BELAIDI, Elise *et al*, Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications, **Pharmacology & Therapeutics**, v. 168, p. 1–11, 2016.

BHALLA, Sukriti *et al*, Prevalence and Patterns of Obstructive Sleep Apnea in Asian Indians With Congestive Heart Failure, **Cureus**, v. 12, n. 11, p. e11438, 2020.

CHADDA, Karan R. *et al*, Arrhythmogenic mechanisms of obstructive sleep apnea in heart failure patients, **Sleep**, v. 41, n. 9, 2018.

COWIE, Martin R., Sleep-Disordered Breathing—Do We Have to Change Gears in Heart Failure?, **Current Heart Failure Reports**, v. 13, n. 5, p. 255–265, 2016.

DRAGER, Luciano Ferreira *et al*, Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono e sua Relação com a Hipertensão Arterial Sistêmica: evidências atuais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 78, n. 5, p. 531-536, maio 2002.

FRANZ, M. Mechano-electrical feedback. **Cardiovascular Research**, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 263-266, 14 jan. 2000. .

HARUKI, Nobuhiko; FLORAS, John S.. Sleep-Disordered Breathing in Heart Failure — A Therapeutic Dilemma —. **Circulation Journal**, [S.L.], v. 81, n. 7, p. 903-912, 2017

JAVAHERI, Shahrokh *et al*, Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences, **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 7, p. 841–858, 2017.

KASAI, Takatoshi; BRADLEY, T. Douglas, Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure: Pathophysiologic and Therapeutic Implications, **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 2, p. 119–127, 2011.

KENDZERSKA, Tetyana *et al*, Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea in women: a historical cohort study, **Sleep Medicine**, v. 68, p. 71–79, 2020.

KHALYFA, Abdelnaby; GILELES-HILLEL, Alex; GOZAL, David. The Challenges of Precision Medicine in Obstructive Sleep Apnea. **Sleep Medicine Clinics**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 213-226, jun. 2016.

MCEVOY, R *et al*, CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 375, n. 10, p. 919-931, 8 set. 2016.

MEHRA, Reena, Sleep apnea and the heart, **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 86, n. 9 suppl 1, p. 10–18, 2019.

O'DONNELL, Cliona *et al*, Cardiovascular manifestations in obstructive sleep apnea: current evidence and potential mechanisms. **Polish Archives Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 131, n. 6, p. 550-560, 29 jun. 2021.

PALOMBINI, Luciana de Oliveira. Fisiopatologia dos distúrbios respiratórios do sono. **Jornal Brasileiro de pneumologia**, v. 36, p. 4-9, 2010.

PEPPARD, P *et al*, Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. **American Journal Of Epidemiology**, v. 177, n. 9, p. 1006-1014, 14 abr. 2013.

RANA, Dibyata *et al*, Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Morbidities: A Review Article, **Cureus**, v. 12, n. 9, p. e10424, .

RAUT, Sandeep *et al*, The impact of obstructive sleep apnoea severity on cardiac structure and injury, **Sleep medicine**, v. 77, p. 58–65, 2021.

SCHMITZ, João Ayres de Souza. Avanço maxilomandibular como forma de tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono. **Odontologia-Tubarão**, 2020.

SEYIS, Sabri *et al*, The Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Premature Ventricular Contractions and Ventricular Wall Stress in Patients with Heart Failure and Sleep Apnea, **Canadian Respiratory Journal**, v. 2018, p. 2027061, 2018.

TUNG, Patricia *et al*, Obstructive and Central Sleep Apnea and the Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Community Cohort of Men and Women, **Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease**, v. 6, n. 7, p. e004500, 2017.

WANG, Xiao *et al*, Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis, **Respiratory Research**, v. 19, p. 61, 2018.