

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Fernando Gustavo Stelzer

**Cefaleia Matinal e Outras
Comorbidades Associadas à Apneia
Obstrutiva do Sono.**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2020**

Fernando Gustavo Stelzer

Cefaleia Matinal e Outras Comorbidades Associadas à Apneia Obstrutiva do Sono.

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito
para a obtenção do grau de Doutor

Orientadora: Profa. Dra. Helena Maria Tannhauser Barros

Coorientadora: Profa. Dra. Liselotte Menke Barea

**Porto Alegre
2020**

Catalogação na Publicação

Stelzer, Fernando Gustavo

Cefaleia matinal e outras comorbidades associadas à apneia obstrutiva do sono / Fernando Gustavo Stelzer. -- 2020.

330 f. : 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2020.

Orientador(a): Helena Maria Tannhauser Barros ;
coorientador(a): Liselotte Menke Barea.

1. Apneia obstrutiva do sono. 2. Cefaleia. 3. Síndrome das pernas inquietas. 4. Sonolência diurna excessiva. 5. Depressão. I. Título.

Este trabalho é dedicado aos meus pais,
Marta e Verno (*in memoriam*),
pela vida e por tudo mais que veio com ela.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não poderia ter sido realizado sem a colaboração de um grande número de pessoas, as quais têm minha gratidão. Na realidade, esta tese é o resultado dos ensinamentos e do apoio de todos os meus professores, desde o início da minha vida escolar, que me orientaram e despertaram em mim a curiosidade científica que me acompanha ao longo da vida. Também quero agradecer a todos os meus pacientes, com os quais muito aprendi ao longo de toda minha vida acadêmica e profissional.

Inicialmente, gostaria de agradecer à minha orientadora, a profa. Dra. HELENA MARIA TANNHAUSER BARROS, pelo confiança depositada em mim e pelo gentil aceite em me acompanhar e por me guiar nesta etapa tão importante da minha vida que se encerra.

Para a Profa. Dra. LISELOTTE MENKE BAREA, meu agradecimento pelos ensinamentos, pelo apoio, pelo longo tempo de convívio, iniciado em 1993, e que nos rendeu grandes aprendizados e alegrias (e também seus momentos difíceis). Como professora ela me inspirou na minha escolha de carreira e permitiu meu crescimento profissional ao longo de todos estes anos.

Um agradecimento muito especial às minhas grandes colegas de trabalho, as Srtas. FLORA CAROLINA MACHADO, LISIANE CATIA KAUER e RITA PENÉLOPE BARCELLOS GOMES (*in memoriam*), sem as quais este trabalho não teria acontecido. Indo muito além de suas funções como técnicas de polissonografia, elas foram fundamentais, não só no período de coleta dos dados, mas também em todo o período de existência do laboratório de sono da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia.

Ao serviço de neurofisiologia clínica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia, na pessoa do Dr. JOSÉ HELIODORO XAVIER DE CASTRO, grande mentor da neurofisiologia no Rio Grande do Sul.

Aos meus colegas neurologistas, Drs. JOSÉ CARLOS TOMIOZZO JUNIOR, LUIS HENRIQUE FORNARI e VANISE GRASI pelo apoio com a coleta de dados e pelo suporte no período inicial deste estudo.

Às minhas colegas neurologistas, mestres DEBORA PALMA MAIA e RAQUEL CAMPOS PEREIRA, grandes amigas desde o período da residência médica, pelo apoio e pelas sugestões que auxiliaram neste estudo.

Ao meu colega psiquiatra, MARCELO GONÇALVES, pai do Gustavo e do Fernando, pelo apoio e amizade ao longo desta caminhada.

À Dra. ALEXANDRA ELBAKYAN, pelo grande auxílio com minha pesquisa bibliográfica.

Ao meu cachorro, KINGSHIP WEIMAR SCHNAPPS, por ter me auxiliado ao manter meus resquícios de sanidade ao longo do doutorado e que, entre uma caminhada e muitas brincadeiras, ajudou com diversas das minhas ideias para a tese.

Finalmente, aos meus familiares, irmãos, cunhadas, sobrinhos, tios e primas que participaram do processo desde o início e que tiveram que suportar meus humores e ausências (acredito que esta última parte tenha sido apreciada mais do que deveria).

Life is what happens to you while you're busy making other plans.

Allen Saunders

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is a chronic and prevalent disease. It is characterized by recurrent episodes of partial or complete cessation of upper airway flow during sleep. OSA is a systemic illness and it has important health consequences, such as higher cardiovascular morbidity, cognitive impairment, higher accidents risk due to excessive daytime sleepiness. OSA daytime manifestations include morning headache. We performed a prospective, cross-sectional study, in a representative OSA sample, design to evaluate comorbidities potentially associated to this sleep-breathing disorder. OSA diagnosis was established by polysomnography. It was possible to observe that OSA clinical picture is not so different from primary snoring, apart from witnessed apnea, nocturia and erectile dysfunction. Excessive daytime sleepiness was a common feature in this sample, associated to greater sleep fragmentation but not to oxygen saturation findings. Depression and anxiety symptoms were frequent and they do not correlate to OSA severity. Despite a higher than expected restless legs syndrome prevalence, OSA severity was not associated to this movement disorder. Headache in the last year was prevalent in the whole sample and it was associated to female sex, younger age, and to mild OSA. Morning headache was present in around one third of our sample and it was not associated to OSA severity nor to oxygen saturation parameters. Headache in the next morning after polysomnography was not associated to oxygen saturation findings. It was more frequent among patients with insomnia complaints.

Keywords: obstructive sleep apnea, morning headache, restless legs syndrome, depression, anxiety.

Resumo

Apneia obstrutiva do sono (OSA) é uma doença crônica e prevalente, caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores durante o sono. É uma condição com diversas repercussões sobre a saúde do paciente, com maior morbidade cardiovascular, comprometimento cognitivo, aumento do risco de acidentes e de traumatismos em decorrência de sonolência diurna excessiva. Entre as diversas manifestações clínicas de OSA está cefaleia matinal. Em uma amostra representativa de portadores de OSA, avaliados prospectivamente e com diagnóstico estabelecido por polissonografia, este estudo avaliou diversas comorbidades associadas ao transtorno respiratório, incluindo sonolência diurna excessiva, síndrome das pernas inquietas, depressão, ansiedade e cefaleia matinal. Nestes estudos, foi possível determinar que, diferente de ronco primário, nocturia, apneia testemunhada e disfunção erétil são mais comuns em OSA. Sonolência diurna excessiva é prevalente em OSA, sendo associada a maior fragmentação de sono noturno. Depressão e ansiedade foram relativamente prevalente em OSA, não se correlacionando com a gravidade da doença. Ainda que a prevalência de síndrome das pernas inquietas seja relativamente elevada, OSA grave foram negativamente associadas com o transtorno de movimento. Cefaleia no último ano foi prevalente na amostra estudada, sendo associada com sexo feminino, menor idade e com OSA leve. Cefaleia matinal afetou cerca de um terço dos pacientes, não sendo associada a parâmetros de gravidade de OSA. Cefaleia ao acordar pela manhã foi pouco frequente, predominando em pacientes com queixas de insônia e não foi associada a parâmetros de saturação de oxi-hemoglobina.

Palavras-chave: apneia obstrutiva do sono, cefaleia matinal, síndrome das pernas inquietas, depressão, ansiedade.

Sumário

1. Introdução	13
1.1.Cefaleias primárias relacionadas ao sono.....	17
1.1.1. Migrânea.....	18
1.1.2. Cefaleia tipo tensão.....	26
1.1.3. Cefaleia em salvas.....	31
1.1.4. Hemicrânia paroxística.....	34
1.1.5. Cefaleia hipócnica.....	37
1.1.6. Cefaleia provocada pelo álcool.....	39
1.1.7. Cefaleia por privação de cafeína.....	42
1.1.8. Cefaleia da apneia do sono.....	44
1.2.Breve revisão de polissonografia e transtornos de sono.....	43
1.2.1. Base teórica da polissonografia.....	43
1.2.2. Ronco primário.....	51
1.2.3. Apneia obstrutiva do sono.....	64
1.2.4. Polissonografia no diagnóstico da apneia do sono.....	72
1.2.5. Síndrome das pernas inquietas e transtorno de movimentos periódicos dos membros inferiores.....	80
1.2.6. Transtorno de insônia crônica.....	91
1.2.7. Síndrome da cabeça explosiva.....	108
1.2.8. Sonolência diurna excessiva.....	109
1.3.Relações entre sono e cefaleia.....	113
1.3.1. Cefaleias provocadas e aliviadas pelo sono.....	115
1.3.2. Efeito da cefaleia no sono.....	120
1.3.3. Cefaleia e transtorno do sono como parte do quadro clínico de outras condições.....	123
1.3.4. Influência e medicações no sono e cefaleia.....	126
1.3.5. Cefaleias primárias e patologias do sono.....	127
1.3.5.1.Ronco primário e apneia obstrutiva do sono.....	127
1.3.5.2.Transtornos de insônia crônica.....	133

1.3.5.3.Síndrome das pernas inquietas.....	138
1.3.6. Cefaleia matinal.....	143
1.4.Objetivos.....	157
1.5.Material e métodos.....	158
1.5.1. População e desenho do estudo.....	158
1.5.2. Instrumentos de pesquisa.....	158
1.5.3. Definições e critérios diagnósticos.....	161
1.5.3.1.Cefaleias.....	161
1.5.3.2.Fibromialgia.....	162
1.5.3.3.Ronco primário.....	162
1.5.3.4.Apneia obstrutiva do sono.....	163
1.5.3.5.Sintomas de insônia crônica.....	163
1.5.3.6.Síndrome das pernas inquietas.....	165
1.5.4. Polissonografia.....	165
1.5.5. Análise estatística.....	166
1.6.Referências da introdução.....	167
2. Obstructive sleep apnea diagnosis in habitual snorers.....	191
3. Subjective excessive daytime sleepiness among obstructive sleep apnea patients.....	211
4. Anxiety and depression symptoms are not associated to disease severity in adult obstructive sleep apnea individuals	229
5. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in obstructive sleep apnea: prevalence and association factors among Southern Brazilians.....	251
6. Headache among obstructive sleep apnea adult patients.....	271
7. Morning headache in obstructive sleep apnea.....	289

8. Headache in the morning after polysomnography.....	311
9. Apêndice 1: termo de consentimento.....	325
10. Apêndice 2: questionário de polissonografia.....	326
11. Apêndice 3: protocolo de pesquisa.....	331
12. Apêndice 5: orientações para autores da revista SLEEP.....	343
13. Apêndice 4: carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa.....	345

1. INTRODUÇÃO

Cefaleia é o sintoma neurológico mais prevalente, sendo praticamente ubíquo ao longo da vida de um ser humano. Estima-se que, na população adulta, em torno de 46% seja portador de alguma forma ativa de cefaleia, sendo que 42% são diagnosticados como cefaleia tipo tensão, 11%, como migrânea¹, e 3%, como cefaleia crônica (STOVNER et al., 2018).

Cefaleia pode ser tanto um sintoma como uma patologia propriamente dita. Como sintoma, a cefaleia pode ser secundária a doenças neurológicas graves, como neoplasia, hipertensão intracraniana, hemorragia subaracnoide. Por outro lado, pode ser a manifestação de condições menos graves, mas nem por isso menos incapacitantes, como migrânea, cefaleia em salvas ou cefaleia tipo tensão (JENSEN; STOVNER, 2008a; OLESEN, 2013).

É de longa data que se conhece que há relação entre o sono e diferentes tipos de cefaleia. Praticamente todo neurologista, em sua prática clínica, já pode documentar casos de pacientes relacionando cefaleia e sono. Apesar disto, a relação entre cefaleias e sono ou transtornos de sono não é completamente esclarecida (FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019). Determinadas cefaleias primárias, como cefaleia em salvas ou cefaleia hipócnica, ocorrem tipicamente à noite, interrompendo o sono (OLESEN, 2013). Padrões mais frequentes de cefaleias, como tipo tensão ou migrânea, caso ocorram à noite, podem persistir pela manhã, quando o paciente acorda (RUSSELL; KRISTIANSEN; KVÆRNER, 2014). No entanto, nem todas as cefaleias que ocorrem pela manhã são primárias. Cefaleia da apneia do sono (CAS), por exemplo, tipicamente se manifesta como cefaleia matinal (MH), ao despertar pela manhã (OLESEN, 2013; RUSSELL; KRISTIANSEN; KVÆRNER, 2014).

Como transtornos do sono e cefaleia são condições bastante prevalentes na população adulta, a análise desta associação deve ser feita cautelosamente, pelo risco de sobreposição ao acaso. O estudo da interação entre cefaleia e doenças do sono é relevante uma vez que ambas são situações clínicas muito prevalentes e que a sua associação aumenta o risco de ambas. Além disto, o tratamento destas condições pode resultar em modificação de terapêutica e de prognóstico (MITSIKOSTAS; VIKELIS; VISKOS, 2008; PROVINI et al., 2006).

Uma característica fascinante tanto dos transtornos do sono como das cefaleias (especialmente migrânea), como condições neurológicas crônicas, é a sua tendência de associação com outras doenças médicas, neurológicas e psiquiátricas. Comorbidade é definida

¹ Migrânea não é um termo reconhecido pelo Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. No entanto, será empregado ao longo esta tese por haver sido adotado na tradução brasileira da Classificação Internacional de Cefaleias, de 2018 (KOWACS; MACEDO; SILVA-NÉTO, 2018).

como a associação entre duas ou mais doenças que está além do que seria esperado pelo acaso, sendo que as condições, ainda que ocorram de forma simultânea no mesmo indivíduo, são independentes (FEINSTEIN, 1970). Por exemplo, migrânea está associada com diversas patologias, incluindo doenças cardiovasculares, asma, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome das pernas inquietas ou doença de Willis-Ekbom (RLS) (JENSEN; STOVNER, 2008a; ROBBINS; LIPTON, 2010).

O treinamento médico clássico nos ensina que cefaleia presente ao despertar ou que acorda o paciente durante o sono, com melhora progressiva, está associada ao aumento de pressão intracraniana e a neoplasias do sistema nervoso central (LARNER, 2009). Ainda assim, é intuitivo pensar que cefaleia que ocorre predominantemente pela manhã, ao despertar, seja associada a alterações do sono noturno, sobretudo porque estas condições são muito mais prevalentes do que neoplasias intracranianas. De fato, cefaleia presente ao despertar do sono é tradicionalmente considerada como um dos sintomas integrantes da apneia obstrutiva do sono (OSA)(FERNANDA HADDAD, 2013; ZANCANELLA et al., 2014a). Por outro lado, não só hipertensão intracraniana e doenças de sono são relacionadas com MH. De fato, evidências de grandes estudos epidemiológicos apontam que cerca de 80% dos casos de MH tenham associação com outras doenças mentais, orgânicas e de sono (M.M., 2004). Pode ocorrer em associação com outras condições médicas, como hipertensão intracraniana ou fibromialgia (PAIVA et al., 1997), ou com patologias de sono, incluindo bruxismo (KAMPE et al., 1997), transtorno de insônia crônica (CID) (CHEN et al., 2011; GÖDER et al., 2001; M.M., 2004; POCETA; DALESSIO, 1995a; RAINS, 2007; SEIDEL et al., 2012), RLS (GÖDER et al., 2003; OHAYON, 2004b; SEIDEL et al., 2010), transtornos de movimentos periódicos dos membros inferiores no sono (ALDRICH; CHAUNCEY, 1990; GÖDER et al., 2003; POCETA; DALESSIO, 1995b), transtornos do ritmo circadiano (OHAYON, 2004a; RAINS, 2011; RAINS; POCETA; PENZIEN, 2008), narcolepsia ou hipersonia idiopática de origem central (GÖDER et al., 2003), depressão, ansiedade (CHEN et al., 2011; NEAU et al., 2002; OHAYON, 2004a; RAINS; POCETA; PENZIEN, 2008), entre outros. Adicionalmente, alguns estudos apontam aumento da frequência de cefaleia, não exclusivamente matinal, em portadores de patologias de sono, especialmente OSA (CHEN et al., 2011; JENNUM; HEIN; SUADICANI, 1994; JENNUM; JENSEN, 2002; KATALIN BEISKE; BJØRN RUSSELL; STAVEM, 2013; LOH et al., 1999; ULFBERG, 1995; ULFBERG et al., 1996), ainda que esse achado não seja consensual na literatura (JENSEN; STOVNER, 2008b; OLSON et al., 1995).

Como veremos com mais detalhe adiante, MH faz parte do quadro de sintomas de OSA. Ainda assim, MH não é essencial para o diagnóstico de OSA e não consta como um dos

sintomas do quadro clínico nos critérios da 3ª edição da Classificação Internacional de Doenças do Sono (ICSD-III)(OLESEN, 2013). Adicionalmente, sensibilidade e especificidade de MH de prever OSA na população geral é desconhecida (RAINS; POCETA, 2012). Apesar de ser classicamente citada como parte do quadro sintomático da OSA (GUILLEMINAULT et al., 1977b, 1995), achados de estudos posteriores questionam a associação entre estas condições (ALDRICH; CHAUNCEY, 1990; JENSEN et al., 2004a; MITSIKOSTAS; VIKELIS; VISKOS, 2008; NEAU et al., 2002; OLSON et al., 1995; PAIVA et al., 1995; SEIDEL et al., 2012).

Evidências apontam que OSA não é fator nem suficiente nem necessário para o desenvolvimento de MH, mesmo em pacientes com ronco habitual (RAINS; POCETA, 2012). Migrânea mostrou ser fator preditivo mais significativo para MH do que OSA, mesmo em populações com transtornos respiratórios de sono (CHEN et al., 2011; RAINS; POCETA, 2012). Kelman & Rains, avaliando hábitos de sono em uma amostra de 1283 pacientes com migrânea, identificara que MH foi descrita por 71% dos participantes (KELMAN; RAINS, 2005).

Na população geral, a prevalência de MH oscila entre 5 a 7% (OHAYON, 2004a; SEIDEL et al., 2010; ULFBERG et al., 1996). Já entre portadores de OSA, a prevalência de MH varia de 10 até 69% (ALBERTI, 2006; ALDRICH; CHAUNCEY, 1990; CHEN et al., 2011; GÖDER et al., 2003; GREENOUGH; NOWELL; SATEIA, 2002; GUILLEMINAULT et al., 1977a; IDIMAN et al., 2004; JENSEN et al., 2004b; LOH et al., 1999; NEAU et al., 2002; PAIVA et al., 1997; POCETA; DALESSIO, 1995b; PROVINI et al., 2006; RUSSELL; KRISTIANSEN; KVÆRNER, 2014; SUZUKI et al., 2015; ULFBERG et al., 1996). Por outro lado, estima-se que, entre os portadores de MH recorrente, OSA possa ser identificada em cerca de 12 a cerca de 41,7% (PAIVA et al., 1995; PROVINI et al., 2006; ULFBERG, 1995). No entanto, a associação entre OSA e MH não é consensual, não sendo identificada associação entre as condições em algumas pesquisas prévias (NEAU et al., 2002; OLSON et al., 1995). Não existem critérios diagnóstico estabelecidos para diagnóstico de MH, considerando-se que esta não é uma entidade nosológica específica (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a; KATALIN BEISKE; BJØRN RUSSELL; STAVEM, 2013; OLESEN, 2013; RUSSELL; KRISTIANSEN; KVÆRNER, 2014). Muitas das diferenças referentes aos dados estatísticos são decorrentes das diferentes definições de OSA (especialmente em relação ao ponto de corte do índice de apneia-hipopneia – AHI – para o diagnóstico) e de MH, bem como das populações estudadas (indivíduos selecionados na população geral ou provenientes

de centros universitários ou de clínicas de sono) e do desenho dos estudos (retrospectivo, prospectivo) (PROVINI et al., 2006).

A relação entre sono e cefaleia é bidirecional. Portadores de cefaleia queixam-se mais frequentemente de sintomas diurnos também presentes em transtornos de sono (como sonolência diurna excessiva [EDS], fadiga, cansaço) e de comprometimento de sono (como, por exemplo, insônia) (PAIVA, 2011). Em uma amostra de clínica de portadores de cefaleia, 17% dos pacientes apresentavam MH e 53% destes (9% do total da amostra) tinham patologias de sono (PAIVA et al., 1997). Há evidências de que, entre portadores de cefaleia crônica, transtornos respiratórios de sono sejam mais comuns do que na população geral (MITSIKOSTAS; VIKELIS; VISKOS, 2008).

O diagnóstico de cefaleias e de transtornos de sono é dependente de uma série de critérios clínicos. Recentemente, houve importantes modificações das classificações de ambas condições, decorrentes do acúmulo de conhecimento científico acerca dessas patologias. Com o intuito de introduzir os trabalhos científicos que compõem essa tese, a seguir iremos revisar inicialmente aspectos relevantes relacionados às principais cefaleias primárias e secundárias que apresentam associação com sono, conforme 3ª edição da Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3ª) (OLESEN, 2013). Posteriormente, faremos uma rápida revisão sobre o sono, enfocando sobretudo na polissonografia (PSG) e nos principais transtornos de sono (critérios de classificação, epidemiologia e tratamento). Finalmente, vamos discorrer brevemente sobre interação entre ambas condições, incluindo MH e CAS.

1.1.Cefaleias primárias relacionadas com sono

*Il n'y a qu'une douleur qu'il soit facile de supporter,
c'est la douleur des autres*

René Leriche (*apud* (KARROUM et al., 2012))

Cefaleia é um sintoma praticamente universal que apresenta uma miríade de etiologias bastante complexa. Estima-se que praticamente metade da população adulta tem diagnóstico de cefaleia ativa (JENSEN; STOVNER, 2008a; ROBBINS; LIPTON, 2010; STOVNER et al., 2018). Para diagnóstico de cefaleias primárias, não há marcadores biológicos disponíveis. Desta forma, o diagnóstico do tipo específico de cefaleia dependerá de uma série de critérios clínicos, os quais sofrem modificações periódicas na medida em que se acumulam novos conhecimentos acerca destas patologias. A seguir, serão apresentados os principais tipos de cefaleia que podem ter associação com o sono ou com transtornos de sono.

A ICSD-III reconhece um capítulo de “cefaleias relacionadas ao sono”, as quais constituem um grupo de heterogêneo de cefaleias, incluindo categorias tanto primárias como secundárias. Estas cefaleias apresentam diferentes manifestações clínicas, uni ou bilaterais em sua topografia, com diferentes graus de intensidade e duração, mas que têm em comum o momento de sua apresentação, durante o sono ou logo ao despertar. Ainda assim, podem se manifestar tanto de dia como de noite, não sendo necessariamente exclusivas do sono, na sua maioria. Entre as cefaleias primárias estão migrânea, cefaleia em salvas, hemicrânia paroxística crônica e cefaleia hipócnica. Entre as cefaleias primárias, chama a atenção que a ICSD-III não menciona o padrão mais comum de cefaleia na população geral, a cefaleia tipo tensão. Adicionalmente, a ICSD-III reconhece que cefaleias secundárias, relacionadas a condições médicas, neurológicas, psiquiátricas e patologias do sono também podem causar cefaleias relacionadas ao sono. No entanto, a ICSD-III não define critérios diagnósticos tanto para as cefaleias primárias como secundárias relacionadas ao sono (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a).

A ICHD-3^a, reconhece diferentes padrões de dor craniofacial, que ocorrem tanto de dia como de noite. Por ser mais abrangente, os critérios diagnósticos da ICHD-3^a serão melhor descritos a seguir, sendo restritos aos padrões que têm associação com o sono e que podem ocorrer predominantemente pela manhã, ao despertar do sono noturno (OLESEN, 2013). A ICHD-3^a menciona associação entre diferentes cefaleias primárias e secundárias com o sono, incluindo migrânea, cefaleia em salvas, hemicrania paroxística noturna, cefaleia hipócnica, cefaleia primária da tosse, cefaleia associada ao jejum, cefaleia relacionada com altitude e CAS.

Um dos critérios importantes para a classificação de cefaleias primárias é a frequência de dor. Para a maioria das categorias, considera-se cefaleia crônica quando o padrão de dor ocorre com frequência ≥ 15 dias por mês, por intervalo ≥ 3 meses (OLESEN, 2013; PROBYN et al., 2017). Estima-se que cerca da metade dos indivíduos com cefaleias crônicas tem padrão de abuso de medicação (HAGEN; PATEL; MCCALL, 2009). O termo “cefaleia crônica diária” não é mais reconhecido pela ICHD-3^a, mas ainda é empregado na literatura geralmente para designar cefaleia primária com duração mais prolongada (≥ 4 horas), com maior frequência (> 15 dias por mês) e maior intervalo de sintomas (> 3 meses). Como cefaleia crônica diária, a maioria dos autores inclui migrânea crônica, cefaleia tipo tensão crônica, hemicrania contínua e cefaleia nova persistente diária. No entanto, pode incluir cefaleias trigêmico-autonômicas e cefaleia hipócnica, de duração mais breve, ou mesmo cefaleias secundárias, como CAS (STARK; STARK, 2015). Em geral, cefaleias crônicas evoluem a partir de suas formas episódicas, sendo que, em um ano de seguimento, a taxa de conversão de episódica para crônica foi descrita em torno de 14% (ONG; PARK, 2012). Estima-se que cefaleias crônicas comprometam cerca de 3 a 5% da população geral e que representem cerca de 70 a 80% das avaliações de pacientes em clínicas especializadas de cefaleia (ONG; PARK, 2012).

1.1.1. Migrânea

Migrânea é um dos tipos de cefaleia mais comuns entre adultos, sendo reconhecida na literatura médica como uma entidade distinta desde o período hipocrático. Figura como a 6^a doença mais prevalente em adultos, sendo uma das causas mais frequentes de incapacidade no mundo todo, especialmente em mulheres de meia idade (FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019). De acordo com o *Global Burden Disease 2016 Headache Collaborators*, 1,04 bilhões de pessoas-ano eram portadores de migrânea em 2016 (intervalo de incerteza de 1,00 – 1,09), com 45,1 milhões de pessoas-anos vivendo com incapacidade (intervalo de incerteza de 29,0 – 62,8) (STOVNER et al., 2018).

Migrânea não é somente cefaleia: o quadro clínico é caracterizado por uma miríade de sintomas que ocorrem antes, durante e depois da dor. Em alguns casos, não há mesmo cefaleia, podendo os sintomas serem restritos a manifestações de aura, por exemplo (BRENNAN; CHARLES, 2009). Auras são sintomas neurológicos transitórios que acompanham migrânea em cerca de 15 a 20% dos casos (AGUGGIA et al., 2011). Por definição, a migrânea é caracterizada por cefaleia recorrente, com duração que pode variar entre 4 a 72 horas, de

topografia unilateral, pulsátil, intensidade moderada a acentuada, exacerbada pela atividade física e associada a náuseas e/ou vômitos e/ou fonofobia e fotofobia (OLESEN, 2013).

Há poucos estudos de incidência de migrânea na população geral. Na Dinamarca, estimou-se a incidência de migrânea em 8,1 por 1000 pessoas-ano. A incidência de migrânea esteve associada com idade, com pico na faixa etária entre 25 a 34 anos, tanto em mulheres (23 por 1.000 pessoas-ano) como em homens (< 10 por 1.000 pessoas-ano). A menor incidência, nos dois sexos, ocorreu na faixa entre 55 a 64 anos. Fatores de risco relacionados à maior incidência de migrânea, foram sexo feminino, idade mais baixa, história familiar de migrânea, aumento da carga de trabalho, baixo nível educacional e maior frequência de cefaleia tipo tensão (LYNGBERG et al., 2005).

Na Dinamarca, entre adultos com idades variando entre 25 a 64 anos, no primeiro estudo epidemiológico empregando critérios da *International Headache Society* (IHS), Rasmussen e colaboradores (1991) descreveram prevalência de migrânea ao longo da vida e 8% em homens e de 25% em mulheres. No último ano, a prevalência de migrânea foi de 6% em homens e de 15% em mulheres. Não houve influência da idade na prevalência de migrânea (RASMUSSEN et al., 1991). Na Noruega, Russell e colaboradores, em um estudo transversal, incluindo 21.177 adultos, descreveram prevalência de cefaleia no último ano de 77,2% (intervalo de confiança de 95% (95%CI) de 68,7 – 70,6%), sendo mais frequente entre as mulheres do que entre os homens (84,0 versus 69,6%). Estes autores observaram prevalência de migrânea ao longo da vida de 26,5% (95%CI 25,9 – 27,1%), com predomínio entre as mulheres (34,1% [95%CI 33,2 – 35,0%] versus 18,1% [17,3 – 18,9%])(RUSSELL; KRISTIANSEN; KVÆRNER, 2014). Já a prevalência de migrânea crônica é estimada em 1 a 4% da população (BUSE et al., 2019; PROBYN et al., 2017). Um dos fatores mais relevantes associados ao processo de cronificação de cefaleias primárias, especialmente de migrânea, é o uso crônico e abusivo de medicações (PROBYN et al., 2017).

Em relação ao sexo, há predomínio de migrânea nas mulheres entre os adultos. Anteriormente à puberdade, há predomínio de migrânea entre os meninos. Estima-se que a prevalência seja de 2,8 a 3,3 vezes maior nas mulheres com idades entre 40 a 45 anos. Após a menopausa, a diferença entre sexos é menor, em torno de 2,0:1, mantendo predomínio entre as mulheres (ROBBINS; LIPTON, 2010).

A prevalência de migrânea é maior em caucasianos, de ambos sexos. Nos Estados Unidos, observou-se maior prevalência entre caucasianos (20,4% entre as mulheres e 8,6% entre os homens), em comparação com afro-americanos (16,2% entre as mulheres e 7,2% entre

os homens) e asiáticos (9,2% entre as mulheres e 4,2% entre os homens) (STEWART; LIPTON; LIBERMAN, 1996).

Migrânea apresenta importantes manifestações cronobiológicas. A associação de crises de migrânea com período menstrual é extremamente bem documentado. Há descrição de padrão circanual de migrânea, com aumento da frequência de dor no inverno, na Itália, e no verão, no norte da Noruega, por exemplo (BRENNAN; CHARLES, 2009). Além disso, existem evidências de fenótipo circadiano da migrânea. A natureza cíclica dos ataques sugere envolvimento hipotalâmico, especialmente do núcleo supraquiasmático (AGUGGIA et al., 2011). Crises de migrânea ocorrem tanto durante o dia como durante a noite, estimando-se que cerca de 50% dos episódios ocorram entre 4 e 9 da manhã, podendo coincidir com o sono noturno ou com o período de despertar (FOX; DAVIS, 1998). Apesar de descrições iniciais indicarem associação da migrânea com sono REM (DEXTER; WEITZMAN, 1970; FOX; DAVIS, 1998), evidências mais recentes não apontam, entretanto, que crises de migrânea tenham relação com estágio específico de sono (BRENNAN; CHARLES, 2009; OLESEN, 2013).

Avaliando 2.875 pacientes com diagnóstico de migrânea, em comparação com 200 controles, sem cefaleia, van Oosterhout e colaboradores observaram que os indivíduos com migrânea tinham menor probabilidade de apresentar cronotipo normal e são menos flexíveis em adaptar alterações do ciclo sono-vigília em relação aos controles. De fato, pacientes com migrânea apresentaram mais matutuidade (48,9% versus 38,6%; OR ajustado = 2,42; 95% CI = 1,58 – 3,69; $p < 0,001$) ou vespertinidade (37,7% versus 38,1%; OR ajustado = 1,69; 95%CI = 1,10 – 2,61; $p < 0,016$). Migrânea, especialmente nos casos de alta frequência de crises, esteve associada com maior cansaço após modificações do ritmo circadiano. Nos pacientes com migrânea, 40,2% observaram ocorrência de crises pela manhã (VAN OOSTERHOUT, W.P.J.; VAN SOMEREN, E.J.W.; LOUTER, M.A.; SCHOONMAN, G.G.; LAMMER, G.J.; RIJSMAN, R.M.; FERRARI, M.D.; TERWINDT, 2016).

No entanto, características circadianas das crises de migrânea não são consensualmente registradas na literatura. De fato, De Tommaso e Delussi, avaliando 786 pacientes ambulatoriais com diagnóstico de migrânea (com ou sem aura e crônica), com emprego de diários de cefaleia, por 3 meses consecutivos, não observaram preferência circadiana nos 16.578 episódios documentados. No entanto, as autoras observaram que indivíduos com predomínio noturno das crises de migrânea eram significativamente mais velhos, com maior período de evolução de migrânea e com menor duração referida de sono. Elas também não observaram diferenças entre os pacientes com migrânea episódica e crônica (DE TOMMASO;

DELUSSI, 2018). A variação circadiana da migrânea tem sido explicada pela alteração dos níveis de catecolaminas e de glicocorticoides, que pode ser endógena ou em decorrência de atividades do indivíduo (BRENNAN; CHARLES, 2009).

Episódios de migrânea são frequentemente associados a fatores desencadeantes, incluindo estresse emocional, hipoglicemia, menstruação, uso de contraceptivos orais, hipoglicemia, aumento ou redução do tempo de sono (migrânea do final de semana), estímulos sensoriais (como ruídos, luz intensa, odores, calor ou frio), exercício físico ou alterações emocionais (JENNUM; JENSEN, 2002; MOSS et al., 1987; RASMUSSEN, 1993a). Repouso e sono são frequentemente relacionados como fatores de alívio de migrânea (PAIVA, 2011).

Migrânea é classificada em migrânea com aura e sem aura. Um mínimo de cinco episódios de cefaleia com o mesmo padrão é necessário para que se estabeleça o diagnóstico. No caso de o paciente ter <5 episódios descritos, define-se o diagnóstico de migrânea sem aura provável. Os critérios diagnósticos da ICHD-3ª para migrânea sem aura (diagnóstico 1.1) estão apresentados no QUADRO 1 (OLESEN, 2013).

QUADRO 1 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA MIGRÂNEA SEM AURA, DE ACORDO COM A 3ª EDIÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALÉIAS (ICHD – 3ª)

- A. Ao menos cinco crises preenchendo os critérios de B a D.
- B. Crises de cefaleia durando 4-72 horas (sem tratamento ou com tratamento ineficaz).
- C. A cefaleia possui ao menos duas das seguintes características:
1. localização unilateral;
 2. caráter pulsátil;
 3. intensidade da dor moderada ou forte;
 4. exacerbada por ou levando o indivíduo a evitar atividades físicas rotineiras (por exemplo: caminhar ou subir escadas).
- D. Durante a cefaleia, ao menos um dos seguintes:
1. náusea e/ou vômito;
 2. fotofobia e fonofobia.
- E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

Fonte: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 38(1), 1–211, 2018. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.

A migrânea com aura é caracterizada como cefaleia de semiologia semelhante ao fenótipo sem aura, sendo associada a sintomas reversíveis de alteração visual, sensorial ou de outros sintomas de comprometimento encefálico, com instalação gradual, de minutos de duração, os quais são habitualmente seguidos de cefaleia. Os critérios diagnósticos da ICHD-3^a para migrânea com aura (diagnóstico 1.2) são descritos no QUADRO 2.

QUADRO 2 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO PARA MIGRÂNEA COM AURA, DE ACORDO COM A 3^a CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALÉIAS (ICHD – 3^a)

- A. No mínimo duas crises que preencham os critérios B e C:
- B. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura plenamente reversíveis:
1. visual;
 2. sensorial;
 3. fala e/ou linguagem;
 4. motor;
 5. tronco cerebral;
 6. retiniano.
- C. Ao menos três das seis seguintes características:
1. ao menos um sintoma de aura alastra-se gradualmente por ≥ 5 minutos
 2. dois ou mais sintomas de aura ocorrem em sucessão;
 3. cada sintoma de aura individual dura 5-60 minutos;
 4. ao menos um sintoma de aura é unilateral;
 5. ao menos um sintoma de aura é positivo;
 6. a aura é acompanhada, ou seguida dentro de 60 minutos, por cefaleia
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

Fonte: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 38(1), 1–211, 2018. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.

Ambos fenótipos de migrânea podem se manifestar na forma crônica. Em cerca de 90% dos casos, migrânea crônica evolui a partir de casos episódicos. Sinônimos frequentemente empregados na literatura para designa migrânea crônica incluem migrânea transformada ou migrânea crônica diária (MOSCHIANO et al., 2003; OLESEN, 2013). Nestes casos, a

característica mais relevante é a frequência mais elevada da dor em relação à forma episódica, com ≥ 15 dias/mês por ≥ 3 meses. Em um estudo prospectivo, de um ano de seguimento, observou-se progressão de migrânea episódica para crônica em cerca de 14% de 532 pacientes (KATSARAVA et al., 2004). Os critérios definidos pela ICHD-3^a para diagnóstico de migrânea crônica estão dispostos no QUADRO 3 (OLESEN, 2013). Fatores associados com cronificação de migrânea incluem transtornos de humor (como transtornos de ansiedade, depressão, transtorno afetivo bipolar), estresse emocional, obesidade, abuso de analgésicos e transtornos de sono (MOSCHIANO et al., 2003; OLESEN, 2013). Estudos populacionais apontam que cerca de 0 a 5,1% da população mundial (predominantemente entre 1,4 a 2,2%) preenche diagnóstico de migrânea crônica e que, em cerca de 31,1 a 69,2% dos casos, o fator relacionado é o abuso de medicação (KATSARAVA et al., 2004; NATOLI et al., 2010).

QUADRO 3 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO PARA MIGRÂNEA CRÔNICA, DE ACORDO COM A 3^a CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALÉIAS (ICHD – 3^a)

- A. Cefaleia (migrânea-símile ou tipo-tensional-símile) em ≥ 15 dias por mês por >3 meses, e preenchendo os critérios B e C;
- B. Ocorrendo em um paciente que tenha apresentado ao menos cinco crises preenchendo os critérios B-D para 1.1 Migrânea sem aura e/ou os critérios B e C para 1.2 Migrânea com aura;
- C. Em ≥ 8 dias ao mês por >3 meses, preenchendo qualquer dos seguintes:
1. critérios C e D para 1.1 Migrânea sem aura;
 2. critérios B e C para 1.2 Migrânea com aura;
 3. interpretada pelo paciente como sendo migrânea no início e aliviada por triptano ou derivado do Ergot.
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

Fonte: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 38(1), 1–211, 2018. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.

Estudos epidemiológicos apontam para associação entre migrânea e depressão. Patel et al. identificaram prevalência de depressão em pacientes com diagnóstico de migrânea em 28,1%, nos EUA. Em um estudo norueguês, transversal, o OR para depressão foi de 1,9 (95% CI 1,6 – 2,3) e para ansiedade de 2,7 (95% CI 2,4 – 3,1) em pacientes com migrânea. Neste estudo, evidenciou-se que a frequência de cefaleia teve impacto na associação com depressão e

com ansiedade (PATEL et al., 2004). Pacientes com migrânea crônica apresentaram maior associação tanto para ansiedade (OR = 6,4; 95 CI 4,4 – 9,3) como para depressão (OR = 6,9; 95% CI 5,1 – 9,4) (ZWART et al., 2003). A relação entre migrânea e depressão é bidirecional: uma coorte de adultos, com idades entre 25 e 55 anos, comparando 496 indivíduos com diagnóstico de migrânea, 151 sem diagnóstico de cefaleia grave e 539 indivíduos da comunidade, identificou que depressão no início do seguimento esteve associada com maior prevalência de migrânea em 2 anos de seguimento (OR = 3,4; 95% CI 1,4 – 8,7). Por outro lado, migrânea na admissão do estudo esteve associada com depressão maior *de novo* durante o seguimento (OR = 5,8; 95% CI 2,7 – 12,3). Esta associação não esteve presente para pacientes sem cefaleias graves neste estudo (BRESLAU et al., 2003). Adicionalmente, depressão é considerada como fator de mau prognóstico em pacientes com migrânea, com maior número de dias de dor, maior consumo de analgésicos, resposta pobre ao tratamento com medicações profiláticas (PROBYN et al., 2017).

O tratamento farmacológico da migrânea pode ser tanto agudo (abortivo) ou profilático, sendo que alguns pacientes terão indicação de ambas alternativas (BORDINI et al., 2016; KOWACS et al., 2019). O tratamento agudo da migrânea inclui uso de analgésicos simples (como paracetamol), anti-inflamatórios não esteroides, triptanos e derivados do ergot, associados a antieméticos (BORDINI et al., 2016).

O tratamento preventivo deverá ser considerado para pacientes com (1) crises recorrentes de migrânea que interferem de modo significativo com a rotina diária e com a qualidade de vida do paciente, apesar do tratamento agudo e do controle dos fatores desencadeantes de dor; (2) episódios frequentes de cefaleia (quatro ou mais por mês ou oito ou mais por mês); (3) falência do tratamento agudo da cefaleia; (4) preferência do paciente, com desejo de controle do maior número de crises possíveis; (5) situações específicas, como migrânea hemiplégica ou com aura de tronco encefálico, presença de sintomas de aura frequentes, prolongados ou desconfortáveis ou infarto migranoso (CANADIAN HEADACHE SOCIETY GUIDELINE FOR MIGRAINE PROPHYLAXIS: SUPPLEMENT 2, 2012; KOWACS et al., 2019). Medicações de nível A para tratamento profilático de migrânea incluem: antiepilépticos (divalproato de sódio e topiramato); betabloqueadores (propranolol, timolol e metoprolol) e triptanos (frovatriptano). Consideradas como medicações preventivas de migrânea de nível B são antidepressivos (amitriptilina e venlafaxina), betabloqueadores (atenolol e nadolol), antiepilépticos (gabapentina) e triptanos (naratriptano e zolmitriptano). Como nível C de evidência no tratamento profilático de migrânea estão incluídos inibidores da enzima conversora de angiotensina (lisinopril), bloqueadores de receptor de angiotensina

(candesartana), agonistas alfa-adrenérgicos (clonidina e guanfacina), anti-epilépticos (pregabalina, carbamazepina), betabloqueadores (nebivolol, pindolol) e anti-histamínicos (ciproptadina) (SILBERSTEIN, 2015; KOWACS ET AL., 2019). Toxina botulínica é uma alternativa para o tratamento profilático de migrânea crônica (BENDTSEN et al., 2018).

1.1.2. Cefaleia do tipo tensão

O tipo mais frequente de cefaleia primária entre adultos é a cefaleia do tipo tensão, com prevalência ao longo da vida estimada em 30 a 78% (OLESEN, 2013; ROBBINS; LIPTON, 2010). Cefaleia tipo tensão é considerada a 2ª condição médica mais comum entre adultos no mundo (VOS et al., 2012). Tipicamente, é caracterizada por episódios recorrentes de cefaleia, com duração de minutos a horas, em pressão ou peso, de localização bilateral, de intensidade leve a moderada, não incapacitante e não relacionada com atividades físicas (OLESEN, 2013). Apesar da intensidade da dor ser não tão intensa, a cefaleia tipo tensão, especialmente em sua forma episódica frequente ou crônica, pode estar relacionada com impacto relevante na qualidade de vida e capacidade de funcionamento do indivíduo (FERINI-STRAMBI et al., 2017; ROBBINS; LIPTON, 2010). Fatores desencadeantes para cefaleia tipo tensão incluem estresse, alterações de sono, uso de álcool, menstruação (RASMUSSEN, 1993a). É mais frequente entre as mulheres e acomete preferencialmente as faixas etárias entre 30 a 39 anos (FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019), com relação de 4:5 (RASMUSSEN et al., 1991; RASMUSSEN, 1993a; ROBBINS; LIPTON, 2010).

Ao contrário da migrânea, a cefaleia tipo tensão não é associada a outros sintomas, como náuseas ou vômitos e também não é desencadeada por esforço físico. Entretanto, a forma crônica – ver adiante – pode ser associada a sintomatologia mais complexa, com náuseas, fono ou fotofobia leves, além de maior estresse emocional e inquietação (JENNUM; JENSEN, 2002).

De acordo com o *Global Burden Disease 2016 Headache Collaborators*, a prevalência de cefaleia tipo tensão é maior do que a da migrânea, mas a incapacidade relacionada é inferior. De fato, 1,89 bilhões de indivíduos preenchem diagnóstico para cefaleia tipo tensão em 2016 (intervalo de incerteza de 1,71 – 2,10), com 7,2 milhões de anos vivendo com incapacidade (intervalo de incerteza de 4,6 – 10,5)(STOVNER et al., 2018).

A cefaleia do tipo tensão é bastante frequente na população geral. A incidência de cefaleia tipo tensão frequente (≥ 15 episódios por ano), em um período de 12 anos de seguimento, incluindo 549 adultos dinamarqueses, foi de 14,2 por 1.000 pessoas-ano. A incidência variou com a idade: no grupo entre 25 a 34 anos, foi de 40:1.000 mulheres e 15:1.000 homens; reduzindo-se para menos de 5:1000 pessoas-ano no grupo entre 55 – 64 anos (LYNGBERG et al., 2005).

Estima-se a prevalência da forma episódica de cefaleia tipo tensão em um ano entre 19,4 a 86,5% da forma episódica, em ambos sexos (LYNGBERG et al., 2005; RASMUSSEN,

1993a; ROBBINS; LIPTON, 2010). Como era de se esperar, a forma crônica da cefaleia tipo tensão é menos comum do que a episódica, variando entre 0,6 a 4,8% da população geral, em estudos realizados por entrevista face a face com médicos especialistas em cefaleias (HAGEN et al., 2018a). A prevalência de cefaleia tipo tensão, no último ano, foi de 63% dos homens e 86% das mulheres. A prevalência aumenta com a idade, com pico em torno da 4ª década de vida, tanto em homens como em mulheres. De fato, a cefaleia tipo tensão mostrou-se mais rara no início da adolescência (HAGEN et al., 2018a; RASMUSSEN et al., 1991; ROBBINS; LIPTON, 2010). Comorbidade entre migrânea e cefaleia tipo tensão não é incomum na população geral, como foi observado na Noruega, em uma amostra de 232 indivíduos da comunidade, com prevalência de 7,6% (CI 95% 4,0 – 10,7%) (HAGEN et al., 2018a).

Em relação a este tipo de cefaleia, a ICHD-3ª estabelece que, nos pacientes com cefaleia de ocorrência recente, com características de cefaleia tipo tensão, mas com relação temporal próxima com outro transtorno capaz de provocar dor ou com critérios de causalidade, a cefaleia nova é classificada como cefaleia secundária, atribuída ao fator em questão. Da mesma forma, quando o paciente já tem antecedente de cefaleia tipo tensão, com aumento de frequência de dor (definido como aumento de duas vezes ou mais em termos de frequência e/ou intensidade), tornando-se crônica, em relação temporal a um transtorno causador de cefaleia, o diagnóstico a ser estabelecido é o de cefaleia do tipo tensão e também o de cefaleia secundária ao transtorno. Em algumas situações específicas, como cefaleia do tipo tensional crônica, associada a abuso de medicações ou a cefaleia secundária a transtornos crônicos, sem início agudo (como, por exemplo, OSA), é frequentemente difícil de se estabelecer relação temporal entre as condições. Nestes casos, pode-se estabelecer o diagnóstico de ambas condições: cefaleia tipo tensão crônica e cefaleia por abuso de medicações, por exemplo (OLESEN, 2013).

As classificações de cefaleia da IHS estabelecem historicamente a divisão de cefaleia do tipo tensão nas formas episódica e crônica. Desde a 2ª edição da classificação, a forma episódica é subdividida em tipo infrequente (<1 episódio de cefaleia/mês) e tipo frequência (1 a 14 episódios/mês, pelo intervalo ≥ 3 meses). A cefaleia do tipo tensão infrequente é bastante comum na população, apresentando impacto muito pequeno para o indivíduo e geralmente não necessitando de tratamento específico. Já a cefaleia do tipo tensão crônica é uma condição mais grave, com comprometimento da qualidade de vida e da capacidade de trabalho e das demais atividades de vida (OLESEN, 2013). Os critérios diagnósticos da ICHD-3ª para cefaleia do tipo tensão infrequente são apresentados no QUADRO 4 e os para cefaleia do tipo tensão episódica frequente, no QUADRO 5.

QUADRO 4 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO PARA CEFALEIA TIPO TENSÃO
INFREQUENTE, DE ACORDO COM A 3ª CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE
CEFALEIAS (ICHD – 3ª)

- A. Ao menos 10 episódios de cefaleia ocorrendo em <1 dia/mês em média (<12 dias/ano) e preenchendo os critérios B-D;
- B. Duração de 30 minutos a 7 dias;
- C. Ao menos duas das quatro seguintes características:
1. localização bilateral;
 2. qualidade em pressão ou aperto (não pulsátil);
 3. intensidade fraca ou moderada;
 4. não agravada por atividade física rotineira como caminhar ou subir escadas
- D. Ambos os seguintes:
1. ausência de náusea ou vômitos;
 2. fotofobia ou fonofobia (apenas uma delas pode estar presente)
- E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

Fonte: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 38(1), 1–211, 2018. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.

Como acima descrito, a cefaleia do tipo tensão crônica caracteriza-se por cefaleia com características semiológicas semelhantes às formas episódicas, porém com maior frequência. Para esta categoria, os critérios diagnósticos da ICHD-3ª são apresentados no QUADRO 6. A forma crônica de cefaleia tipo tensão difere das formas episódicas não somente em termos de frequência, mas também em suas fisiopatologias, presença de comorbidades, especialmente psiquiátricas, menor resposta ao tratamento, maior impacto na qualidade de vida e maior uso de medicações (CHO; SONG; CHU, 2019).

Apesar de ser mais frequente do que migrânea, cefaleia tipo tensão recebeu menos atenção na literatura para as alternativas terapêuticas. Da mesma forma que ocorre para a migrânea, o tratamento pode ser sintomático (agudo ou abortivo) e profilático. Para tratamento agudo da cefaleia tipo tensão episódica, estão indicados analgésicos simples e drogas anti-inflamatórias não esteroidais, como, por exemplo, paracetamol, AAS, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco sódico, cetoprofeno, cetocorolaco (nível A de evidência). Analgésicos combinados, associados com cafeína, são considerados como segunda linha de tratamento (nível B de

evidência). Triptanos, relaxantes musculares e opioides não são recomendados no tratamento agudo de cefaleia. Deve-se evitar uso frequente e excessivo de analgésicos, com objetivo de prevenção de cefaleia por abuso de medicação. O tratamento profilático está indicado para a cefaleia tipo tensão crônica ou episódica frequente. Assim como ocorre para a migrânea, a escolha do agente é baseada em fatores do paciente e da medicação, como a existência de comorbidades, entre elas doenças psiquiátricas, CID. Para profilaxia de cefaleia tipo tensão, as opções incluem antidepressivos, especialmente amitriptilina (nível de evidência A), mirtazapina e venlafaxina (nível de evidência B) (BENDTSEN et al., 2010; KANIECKI, 2012).

**QUADRO 5 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO PARA CEFALEIA TIPO TENSÃO
EPISÓDICA FREQUENTE, DE ACORDO COM A 3ª CLASSIFICAÇÃO
INTERNACIONAL DE CEFALEIAS (ICHD – 3ª)**

- A. Ao menos 10 episódios de cefaleia ocorrendo em média em 1 a 14 dias por mês por > 3 meses (≥ 12 e < 180 dias ao ano) e preenchendo os critérios B-D;
- B. Duração de 30 minutos a 7 dias;
- C. Ao menos duas das seguintes quatro características:
1. localização bilateral;
 2. qualidade em pressão ou aperto (não pulsátil);
 3. intensidade fraca ou moderada;
 4. não agravada por atividade física rotineira como caminhar ou subir escadas.
- D. Ambos os seguintes:
1. ausência de náusea ou vômitos;
 2. fotofobia ou fonofobia (apenas uma delas pode estar presente);
- E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

Fonte: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 38(1), 1–211, 2018. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.

Como acima descrito, a cefaleia do tipo tensão crônica caracteriza-se por cefaleia com características semiológicas semelhantes às formas episódicas, porém com maior frequência. Para esta categoria, os critérios diagnósticos da ICHD-3ª são apresentados no QUADRO 6 (OLESEN, 2013). A forma crônica de cefaleia tipo tensão difere das formas episódicas não somente em termos de frequência, mas também em suas fisiopatologias, presença de

comorbidades, especialmente psiquiátricas, menor resposta ao tratamento, maior impacto na qualidade de vida e maior uso de medicações (CHO; SONG; CHU, 2019).

QUADRO 6 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO PARA CEFALEIA TIPO TENSÃO CRÔNICA, DE ACORDO COM A 3ª CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALEIAS (ICHD – 3ª)

- A. Cefaleia ocorrendo em média em ≥ 15 dias por mês, por > 3 meses (≥ 180 dias/ano), preenchendo os critérios B-D;
- B. Duração de horas a dias ou sem remissão;
- C. Ao menos duas das seguintes quatro características:
1. localização bilateral;
 2. qualidade em pressão ou aperto (não pulsátil);
 3. intensidade fraca ou moderada;
 4. não agravada por atividade física rotineira como caminhar ou subir escadas.
- D. Ambos os seguintes:
1. não mais do que um dos seguintes: fotofobia, fonofobia ou náusea leve;
 2. ausência de náusea moderada ou intensa ou de vômitos.
- E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

Fonte: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 38(1), 1–211, 2018. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.

1.1.3. Cefaleia em salvas

Histaminic cephalalgia is a distinct clinical entity that usually begins in the later decades of life. It is characterized by a unilateral headache of short duration generally lasting less than an hour; it commences and often terminates suddenly. It tends to awaken the patient at night one to two hours after he has gone to sleep, and the severity of the pain makes the patient get out of bed and pace the floor. At its height the pain is associated with watering and congestion of the eye, rhinorrhea or stuffiness of the nostril, sweating, and, often, visible dilatation of the temporal vessels of the involved side of the head. Once observed in its full-blown form, the clinical picture will never be forgotten.

Bayard Horton, 1956(HORTON, 1956)

Nicolas Tulp, o médico e prefeito de Amsterdam, imortalizado por Rembrandt no quadro Lição de Anatomia do Dr. Tulp, foi o responsável pela primeira descrição de cefaleia em salvas. Ele relatou o caso de um homem que apresentava cefaleia muito intensa, com duração inferior a 2 horas, que ocorria no mesmo horário todos os dias, sendo associada a rinorreia. Horton, que empresta seu nome para esta cefaleia primária, descreveu melhor o quadro clínico, bem como o tratamento da condição com uso de histamina, em 1939, e de oxigênio inalatório, em 1956 (GORDON, 2005).

Cefaleia em salvas é caracterizada por episódios de dor unilateral, geralmente manifestando-se na região periorbital ou temporal, de forte intensidade, de com início rápido e com pico entre 10 a 15 minutos, durando entre 15 minutos até 3 horas (média de 60 minutos). A cefaleia em salvas é acompanhada de uma ou mais das manifestações autonômicas, presentes no lado da dor: injeção conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, sudorese na frente ou na face, miose, ptose ou edema palpebral. Por serem muito intensas, agitação e inquietação, com grande dificuldade de permanecer deitado, compõem o quadro. Os critérios da ICHD-3^a para cefaleia em salvas estão descritos no QUADRO 7 (OLESEN, 2013).

Ao contrário das cefaleias primárias anteriormente descritas, a cefaleia em salvas predomina em homens, com uma prevalência estimada em 1 para 1000 habitantes (FISCHERA et al., 2008; JENNUM; JENSEN, 2002). De fato, dados de múltiplos estudos apontam que a prevalência de um ano de cefaleia em salvas é de 124 por 100.000 habitantes (95%CI 101 – 151) e que a prevalência ao longo da vida é de 53 por 100.000 (95%CI 26 – 95) (FISCHERA et al., 2008; ROBBINS; LIPTON, 2010). Observa-se redução da prevalência de cefaleia em salvas nas últimas décadas, possivelmente relacionada com a redução do tabagismo, importante fator de risco (ROBBINS; LIPTON, 2010).

Há predisposição sazonal importante na cefaleia em salvas (BRENNAN; CHARLES, 2009). Períodos sintomáticos da cefaleia em salvas têm duração de 1 a 2 meses, durante os quais a dor recorre com frequência de 1 a 3 episódios ao dia. A cefaleia em salvas tende a recorrer na mesma hora todos os dias, sendo que se estima que $\frac{3}{4}$ dos episódios ocorram entre 21 horas e 10 horas. Pacientes apresentam tendência ao primeiro episódio de dor ocorrer em intervalo de 90 minutos do início do sono (BRENNAN; CHARLES, 2009). Há forte predileção para ocorrência das crises durante o sono, sendo que os episódios são fortemente relacionados com o sono REM (BRENNAN; CHARLES, 2009; MATHEW, 1984; PFAFFENRATH et al., 1986).

QUADRO 7 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO PARA CEFALEIA EM SALVAS, DE ACORDO COM A 3ª CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALIAS (ICHD – 3ª)

- A. Ao menos cinco crises preenchendo os critérios B-D;
- B. Dor forte ou muito forte unilateral, orbital, supraorbital e/ou temporal, durando 15-180 minutos (quando não tratada);
- C. Um dos ou ambos os seguintes:
 - 1. ao menos um dos seguintes sintomas ou sinais, ipsilaterais à cefaleia:
 - a. injeção conjuntival e/ou lacrimejamento;
 - b. congestão nasal e/ou rinorreia;
 - c. edema palpebral;
 - d. sudorese frontal e facial;
 - e. miose e/ou ptose.
 - 2. sensação de inquietude ou de agitação.
- D. Ocorrendo com uma frequência entre uma a cada dois dias e oito por dia;
- E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3ª.

Fonte: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 38(1), 1–211, 2018. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.

Como a cefaleia em salvas predomina no sono e é tipicamente aliviada pelo uso de oxigênio inalatório, cogitou-se a possibilidade de associação desta condição com transtornos respiratórios de sono, incluindo OSA. No entanto, estudos posteriores demonstraram que OSA não é uma condição necessária nem suficiente para explicar todas as crises de cefaleia em salvas (JENNUM; JENSEN, 2002) – ver adiante em Cefaleias primárias e transtornos de sono.

Para o tratamento agudo da cefaleia em salvas, podem ser empregados oxigênio inalatório, sumatriptano por via subcutânea, zolmitriptano por via nasal. Uma alternativa é o uso de lidocaína, por via nasal, aplicada no lado sintomático. Para tratamento profilático, recomenda-se uso de corticoides, verapamil, carbonato de lítio, topiramato (nível B), injeções de esteroides subocciptais (nível A), toxina botulínica e neuromodulação (do nervo vago, do nervo occipital ou gânglio esfenopalatino) (nível B) (HOFFMANN; MAY, 2018; ROBBINS et al., 2016).

1.1.4. Hemicrânia paroxística

Two female patients, aged 55 and 59, seem to exhibit a rather identical headache syndrome, Similar to, but probably different from cluster headache. (...). The headache was strictly unilateral and did not change side (...) located in the temple, around the eye, forehead and face. (...) The attacks were accompanied by secretion from the homolateral eye and nostril. Although there was a waxing and waning of symptoms in the course of weeks/months (...), both patients had had symptoms every day for at least 10 years. (...) The attacks showed no preference for night. Moreover, the patients seem to be markedly improved by continuous indomethacin medication. This is not the case with regular cluster headache.

Ottar Sjaastad and Inge Dale, 1974 (SJAASTAD; DALE, 1974)

Clinicamente, a hemicrania paroxística assemelha-se à cefaleia em salvas, por se manifestar por episódios de dor unilateral, de topografia orbital, supraorbital ou temporal, associada a manifestações autonômicas. Entretanto, a duração das crises é inferior (de 2 a 30 minutos) e a sua frequência é superior, com mais de 5 episódios por dia (FIGURA 1). Como também ocorre com a cefaleia em salvas, o pico de dor geralmente é rápido, em intervalo inferior a 10 minutos. Ao contrário da cefaleia em salvas, inquietação e agitação são menos comuns e padrão circadiano é raramente observado. As crises de hemicrania paroxística podem ser desencadeadas pelo uso de álcool, por movimentos do pescoço e por pressão no pescoço ou nos nervos occipitais maiores. Da mesma forma que ocorre com a cefaleia em salvas, as crises de hemicrania paroxística estão fortemente associadas ao sono REM (BURISH; CHEN; YOO, 2019; OLESEN, 2013).

Hemicrânia paroxística é menos prevalente do que a cefaleia em salvas, com estimativas de 0,5 por 1000 habitantes. Ao contrário da cefaleia em salvas, é ligeiramente mais frequente entre as mulheres. A idade de início geralmente se dá em torno de 30 a 40 anos (OLESEN, 2013; STRAUBE; ANDREOU, 2019).

Além disso, uma característica da hemicrania paroxística é a sua resposta à indometacina, bastante específica, ao ponto de ser incluída como um dos critérios para o diagnóstico (OLESEN, 2013). Os critérios diagnósticos da ICHD-3^a para hemicrania paroxística são apresentados no QUADRO 8.

A ICHD-3^a reconhece dois padrões temporais distintos de hemicrania paroxística, episódico e crônico. Estima-se que cerca de 80% dos casos sejam da forma crônica (BURISH; CHEN; YOO, 2019). O padrão semiológico de cefaleia é o mesmo, sendo que estes padrões são distintos pela frequência das crises, pela duração da cefaleia e pelo período de remissão da mesma. Nos casos episódicos, a cefaleia ocorre em períodos de duração de 7 dias até um ano, com intervalos de, no mínimo, 3 meses sem dor. Para os casos crônicos, a cefaleia deve persistir

por, no mínimo, um ano sem remissão ou com períodos de remissão de menos de 3 meses (OLESEN, 2013).

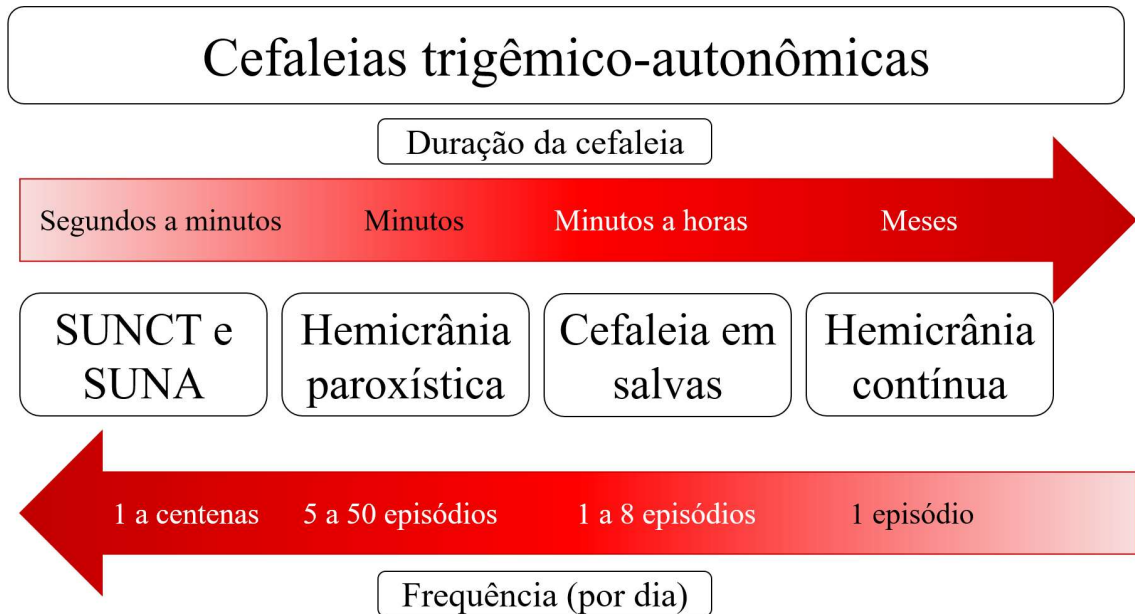


FIGURA 1 - Duração e frequência dos episódios de dor no grupo das cefaleias trigêmico-autonômicas. SUNA = *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms*. SUNCT = *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*. Ainda que hemicrânia contínua possa durar por meses, as crises variam de minutos a dias. Fonte: adaptado de Burish, 2018.

O tratamento da hemicrania paroxística inicia-se com uso de indometacina, esperando-se que o paciente tenha uma resposta completa. A maioria dos casos responde a dose diária total entre 75 a 225 mg. A resposta à dose efetiva é observada, na maioria dos casos, em intervalo de 24 horas. Como as crises de hemicrania paroxística são muito breves, o tratamento é geralmente limitado à profilaxia. Para pacientes que não toleram ou têm contraindicações ao uso de indometacina, recomenda-se inibidores da ciclooxigenase tipo 2, verapamil ou topiramato. Em alguns casos, houve resposta positiva ao bloqueio dos nervos occipitais maiores ou gânglio esfenopalatino (MCGEENEY, 2018).

QUADRO 8 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO PARA HEMICRANIA PAROXÍSTICA, DE ACORDO COM A 3ª CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALÉIAS (ICHD – 3ª)

- A. Ao menos 20 crises preenchendo os critérios B – E;
- B. Dor forte unilateral, orbital, supraorbital e/ou temporal, durando de 2 – 30 minutos;
- C. Uma ou ambas seguintes características:
 - 1. ao menos um dos seguintes sintomas ou sinais, ipsilaterais à cefaleia:
 - a. injeção conjuntival e/ou lacrimejamento;
 - b. congestão nasal e/ou rinorreia;
 - c. edema palpebral;
 - d. sudorese frontal e facial;
 - e. miose e/ou ptose.
 - 2. sensação de inquietude ou de agitação.
- D. Ocorrendo com uma frequência > 5 episódios por dia;
- E. Prevenidas de forma absoluta por doses terapêuticas de indometacina;
- F. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

Fonte: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 38(1), 1–211, 2018. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.

1.1.5. Cefaleia hípnic

Six patients, all but one, men, between the ages of 65 and 77 years, were regularly awakened from sleep at a consistent time of night, sometimes during a dream, by a diffuse headache that persisted for 30 to 60 minutes and was often associated with nausea, without autonomic symptoms.

Descrição original da cefaleia hípnic por Neil H. Raskin, 1988 (RASKIN, 1988)

A cefaleia primária que é melhor descrita por sua associação exclusiva com o sono é a cefaleia hípnic. Padrão relativamente raro de cefaleia que desperta o paciente do sono, a cefaleia hípnic manifesta-se como dor holocraniana ou hemicraniana, em pressão, que persiste por, no mínimo, 15 minutos (podendo variar de 1 a 180 minutos). Há predomínio em pacientes mais velhos, com predileção pelas mulheres. A frequência das crises é de mais de 15 episódios por mês. A cefaleia é bilateral em cerca de dois terços dos pacientes. Tipicamente, a cefaleia inicia-se após os 50 anos, ainda que padrões semelhantes de dor já tenham sido raramente descritos em pacientes mais jovens, incluindo crianças (BRENNAN; CHARLES, 2009; FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019; MANNI; GHIOTTO, 2010). É mais frequente entre as mulheres, com relação entre sexo masculino e feminino de 1:3 (FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019; HOLLE; NAEGEL; OBERMANN, 2013; MANNI; GHIOTTO, 2010). Não existem estudos populacionais sobre a epidemiologia de cefaleia hípnic, estimando-se que represente cerca de 0,07% das avaliações realizadas em centros especializados de cefaleia (MANNI; GHIOTTO, 2010).

A cefaleia hípnic é caracteristicamente menos intensa do que a cefaleia em salvas e aquela não é associada a manifestações autonômicas. Da mesma forma, não é associada com sintomas semelhantes à migrânea, como náuseas, vômitos, fono ou fotofobia (BRENNAN; CHARLES, 2009). Em termos de intensidade, a dor é descrita como leve a moderada, ainda que um quinto dos pacientes tenha graduado seus episódios como intensos. Na cefaleia hípnic, o paciente pode descrever náuseas, fonofobia ou fotofobia isoladamente. A frequência característica é de 1 a 3 episódios por noite, com predomínio de um episódio por noite, na maioria dos dias (BRENNAN; CHARLES, 2009; HOLLE; NAEGEL; OBERMANN, 2014). Em alguns pacientes, há a tendência de recorrência de dor no mesmo horário em todas as noites. As crises tendem a ocorrer durante o sono REM, de modo não exclusivo – com relatos de casos registrados durante o estágio N3 (JENNUM; JENSEN, 2002). Ainda assim, a associação de cefaleia hípnic com o sono REM não é consensual, uma vez que Holle et al. descreveram 22 crises de cefaleia hípnic em seis pacientes monitorizados por PSG em quatro noites

consecutivas. Nesta amostra, 27% das cefaleias ocorreram durante o sono REM (HOLLE; NAEGEL; OBERMANN, 2013). Crises de cefaleia hipócnica já foram registrados em associação com importante queda da SATO2 (DODICK, 2000). Há tendência de as crises ocorrerem em intervalo de 2 a 6 horas após o início do sono, em torno de 1 a 3 horas da manhã (BRENNAN; CHARLES, 2009). Resposta positiva ao tratamento com carbonato de lítio, indometacina, melatonina e cafeína já foi registrada em diversos pacientes. Pelo início mais tardios dos sintomas e pelas próprias características semiológicas da dor, a cefaleia hipócnica deve incluir, no diagnóstico diferencial CAS, hipertensão noturna, hipoglicemia e uso excessivo de analgésicos, bem como lesões estruturais encefálicas. A ICHD-3^a estabelece que a coexistência de OSA não exclui o diagnóstico de cefaleia hipócnica (OLESEN, 2013). Apesar do diagnóstico de OSA, evidências apontam que a cefaleia hipócnica não tem associação temporal com eventos respiratórios ou com episódios de dessaturação da oxi-hemoglobina (HOLLE; NAEGEL; OBERMANN, 2013). Os critérios diagnósticos de cefaleia hipócnica da ICHD-3^a são expostos no QUADRO 9.

QUADRO 9 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO PARA CEFALEIA HÍPNICA, DE ACORDO COM A 3^a CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALIAS (ICHD – 3^a)

- | |
|---|
| <p>A. Crises recorrentes de cefaleia preenchendo os critérios B – E;</p> <p>B. Desenvolvendo-se apenas durante o sono e associados a despertar;</p> <p>C. Ocorrendo em ≥ 10 dias/mês por >3 meses;</p> <p>D. Durando de 15 minutos até 4 horas após o despertar;</p> <p>E. Sem sintomas autonômicos cranianos ou inquietude;</p> <p>F. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3^a</p> |
|---|

Fonte: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 38(1), 1–211, 2018. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.

Além das cefaleias primárias, as secundárias também podem apresentar predomínio matinal. Entre estas incluem-se a cefaleia relacionada a hipertensão intracraniana, cefaleia tardia provocada pelo álcool, cefaleia por privação de cafeína e cefaleia da apneia do sono.

1.1.6. Cefaleia provocada pelo álcool

Álcool é uma das substâncias psicoativas legais mais frequentemente consumidas nas sociedades ocidentais, juntamente com café e tabaco. Padrões de uso são bastante variáveis de um país a outro, bem como o tipo de bebida alcoólica consumida. Por exemplo, na França, Itália, Argentina, vinho é a bebida mais consumida, enquanto que, na Alemanha, nos EUA e no Brasil, cerveja tem a preferência (DUELAND, 2015; SJAASTAD; BAKKETEIG, 2004b).

A cefaleia provocada pelo álcool é um dos padrões mais comuns de cefaleia secundária. Uma questão relevante é como classificar a cefaleia relacionada ao consumo de álcool: primária ou secundária. Nos pacientes sem antecedente de cefaleia primária, que desenvolvem cefaleia no contexto de uso abusivo de álcool, com outros sintomas associados relacionados ao uso da substância, não há dúvidas em classificar a cefaleia como secundária (DUELAND, 2015). Anteriormente denominada de cefaleia da ressaca (em inglês, *hangover headache*), a cefaleia pelo uso de álcool é aquela provocada, após período de horas, pelo consumo de álcool, geralmente na forma de bebidas alcoólicas, que desaparece espontaneamente em intervalo de 72 horas. Cefaleia provocada pelo uso de álcool não é restrita a consumidores crônicos de álcool, podendo ocorrer após consumo agudo de bebidas alcoólicas. Os critérios diagnósticos da ICHD-3^a para a cefaleia imediata e tardia provocada pelo álcool estão apresentados no QUADRO 10. A diferença entre as formas imediata e tardia está no intervalo entre o consumo e o início da dor. Na forma imediata, o intervalo é inferior a 3 horas, enquanto que na forma tardia, o intervalo está entre 5 a 12 horas (OLESEN, 2013).

Não foi bem definido se, além do uso de álcool, a associação de outras substâncias, como nicotina, tenha algum papel na fisiopatologia da cefaleia, considerando-se o consumo frequente destas em conjunto (OLESEN, 2013). Um estudo avaliando a ocorrência de cefaleias em 1055 usuários de substâncias psicoativas, identificou ocorrência de cefaleia em 27%. No entanto, nesta amostra, a cefaleia foi associada com abuso ou com abstinência da substância em 18% do total. Ainda que álcool fosse consumido por cerca de 74,6% dos participantes, cefaleia provocada pelo álcool foi diagnosticada em 57 indivíduos (20,8% dos pacientes com cefaleia ou 5,4% do total da amostra) (BECKMANN et al., 2012).

QUADRO 10 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO PARA CEFALEIA IMEDIATA e TARDIA
PROVOCADA PELO ÁLCOOL, DE ACORDO COM A 3ª CLASSIFICAÇÃO
INTERNACIONAL DE CEFALEIAS (ICHD – 3ª)

Cefaleia imediata provocada pelo álcool

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C.
- B. Houve consumo de álcool.
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os seguintes critérios:
 - 1. Cefaleia desenvolve-se em intervalo de 3 horas após a ingestão de álcool;
 - 2. Cefaleia desaparece em período de 72 horas após seu início;
 - 3. A cefaleia tem, no mínimo, uma das três características seguintes:
 - a) Bilateral;
 - b) Pulsátil;
 - c) Agravada pela atividade física.
- D. Não é melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3ª.

Cefaleia tardia provocada pelo álcool

- A. Qualquer cefaleia preenchendo os critérios C.
- B. Houve consumo de álcool.
- C. Evidência de causalidade demonstrada por todos os seguintes critérios:
 - 1. Cefaleia desenvolve-se dentro de intervalo de 5 a 12 horas após a ingestão de álcool;
 - 2. Cefaleia desaparece em período de 72 horas após seu início;
 - 3. A cefaleia tem, no mínimo, uma das três características seguintes:
 - a) Bilateral;
 - b) Pulsátil;
 - c) Agravada pela atividade física.
- D. Não é melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3ª.

Fonte: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 38(1), 1–211, 2018. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.

Deve-se manter em mente que o uso de álcool pode ser um gatilho para desencadear cefaleias primárias, como migrânea ou cefaleia tipo tensão, sendo o potencial do vinho tinto

mais importante do que o das demais bebidas (DAVIS-MARTIN; POLK; SMITHERMAN, 2017). A seletividade do tipo de bebida alcoólica relacionada como gatilho de cefaleias primárias leva à sugestão de que não é o álcool propriamente dito o agente provocador da cefaleia. Evidências apontam para outras substâncias envolvidas no processo patológico, incluindo histamina, sulfetos, tirina, tanina. É interessante de observar que o consumo de bebidas alcoólicas entre portadores de cefaleias primárias, especialmente migrânea e cefaleia tipo tensão, tende a ser menor do que na população geral (DUELAND, 2015).

1.1.7. Cefaleia por privação de cafeína

Alas! The sweet taste of coffee
Is lovelier than thousand kisses and milder than muscatel wine
I simply must have coffee,
And to put me in a good frame of mind,
Just pour me out some coffee!
(... to drink my three cups daily...)
Kaffee-Kantate "Sweigt stille, paudert nicht"
Johannes Sebastian Bach

Cafeína é a substância psicoativa mais consumida no mundo ocidental. Estima-se, por exemplo, que nos EUA, mais de 87% da população consuma algum produto que contenha cafeína diariamente. Em adultos saudáveis, não se recomenda consumo superior a 400 – 450 mg ao dia de cafeína (ESPINOSA; MEJÍA, 2015). Entretanto, evidências apontam que cerca de um terço da população adulta norte-americana consuma mais de 500 mg de cafeína ao dia, uma tendência que predomina na faixa etária entre os 35 – 64 anos (FRARY; JOHNSON; WANG, 2005). Em doses elevadas, a cafeína exibe propriedade antinociceptivas e atua como adjuvante com outros analgésicos, o que explica a comercialização de produtos analgésicos com associação de cafeína. Assim como ocorre com outros analgésicos, o uso excessivo de cafeína pode aumentar o risco de abuso de medicação e pode levar à cronificação de cefaleias primárias (ESPINOSA; MEJÍA, 2015). De fato, Bigal e colaboradores identificaram consumo diário de cafeína com migrânea crônica (OR 2,9; 95%CI 1,5 – 5,3) (BIGAL et al., 2002a). No entanto, a ICHD-3^a não reconhece cafeína entre as medicações listadas como etiologia de cefaleia por abuso de medicação (OLESEN, 2013).

A cefaleia por abstinência de cafeína foi inicialmente descrita por Dreisbach, em 1940 (SJAASTAD; BAKKETEIG, 2004a). Além de cefaleia, sintomas de abstinência de cafeína incluem rinorreia, irritabilidade, ansiedade, sudorese profusa, aumento de tensão e dores musculares, fadiga, letargia, dificuldade de concentração e redução do rendimento para o trabalho (SILVERMAN et al., 1992; SMITH, 1987).

A cefaleia por privação de cafeína é classificada no capítulo 8.3 da 3^a edição da ICHD, entre as cefaleias atribuídas a abstinência de substâncias. É considerada como cefaleia que ocorre em intervalo de 24 horas após a interrupção de consumo regular de mais de 200 mg de cafeína ao dia, por mais de 2 semanas. Caso o indivíduo interrompa completamente o consumo de cafeína, a cefaleia desaparecerá espontaneamente em intervalo de 7 dias. Os critérios de

diagnóstico da ICHD-3^a para cefaleia por privação de cafeína são dispostos no QUADRO 11 (OLESEN, 2013).

QUADRO 11 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO PARA CEFALEIA POR PRIVAÇÃO DE CAFEÍNA, DE ACORDO COM A 3^a CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALEIAS (ICHD – 3^a)

- A. Cefaleia preenche os critérios C.
- B. Consumo de cafeína > 200 mg ao dia, por mais duas semanas, que é interrompido ou adiado;
- C. Evidência de causalidade demonstrada por ambas as seguintes condições:
1. Cefaleia desenvolve-se nas 24 horas após a última ingestão de cafeína;
 2. A presença de, no mínimo, uma das seguintes condições:
 - a) Cefaleia é aliviada dentro de uma hora da ingestão de 100 mg de cafeína;
 - b) Cefaleia desapareceu em 7 dias após a interrupção da cafeína.
- D. Cefaleia não é melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3^a.

Fonte: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 38(1), 1–211, 2018. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.

Em uma amostra de 43 usuários regulares de cafeína (café e chá) (51,1% mulheres, com idades entre 18 a 26 anos), Rubin & Smith (1999) descreveram aumento de 39% da cefaleia no período de abstinência. O estudo Vågã, na Noruega, incluindo 1741 adultos, aponta para prevalência de cefaleia por abstinência de cafeína de 0,4% (n = 7). Ainda assim, os autores questionam a existência deste padrão de cefaleia secundária (SJAASTAD; BAKKETEIG, 2004b).

Do ponto de vista patológico, o uso crônico e diário de doses superiores a 450 mg ao dia de cafeína leva a uma série de alterações metabólicas. Os efeitos do uso crônico resultam de superregulação e hipersensibilidade dos receptores de adenosina, dos quais a cafeína é um inibidor competitivo. Quando a cafeína é interrompida abruptamente, os receptores de adenosina tornam-se novamente disponíveis, levando a vasodilatação e ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral, provável explicação fisiopatológica para a cefaleia privação de cafeína (ESPINOSA; MEJÍA, 2015; JONES et al., 2000).

1.1.8. Cefaleia da apneia do sono

“Eleven patients (44%) had recurrent morning headaches that were described as frontal and occasionally diffuse. The headaches had appeared insidiously and intermittently over the years and had increased to once a week. The headaches were peculiar because patients awoke with cephalgia, which accentuated the general feeling of morning malaise. In general, headaches dissipated several hours after arousal and disappeared by afternoon. If a long afternoon nap was taken, however, the headaches and general malaise would reappear when patients awoke later in the day.”

Guilleminault et al., 1977 – Primeira associação científica entre MH e OSA

Historicamente, Guilleminault e colaboradores (1977) foram os primeiros a relacionarem queixas de cefaleia com OSA, com predomínio pela manhã, descrevendo a ocorrência de MH em 11 de 25 pacientes (44%). Semiologicamente, os autores descreveram a cefaleia como difusa ou frontal, de ocorrência intermitente até uma vez por semana, ocorrendo predominantemente pela manhã. A presença de cefaleia contribuía para aumentar a sensação de mal-estar apresentada pelo paciente ao despertar (GUILLEMINAULT et al., 1977a).

A CAS está inserida na ICHD-3^a no capítulo das cefaleias associadas a transtorno de homeostase. A CAS é o único padrão de cefaleia da ICHD-3^a relacionado exclusivamente ao sono. Ao contrário da ICHD-3^a, a ICSD-III não reconhece critérios específicos para CAS (RAINS; POCETA, 2010). Apesar da controversa associação entre MH e OSA, como veremos mais adiante, a ICHD-3^a considera o diagnóstico de CAS quando houver os critérios apresentados no QUADRO 12 e FIGURA 2 (OLESEN, 2013). Nesta classificação, CAS é descrita como cefaleia de predomínio matinal, logo ao despertar do sono, geralmente (mas não obrigatoriamente) bilateral, com duração inferior a 4 horas, em pressão e/ou com frequência superior a 15 dias por mês. O critério mandatório para a definição do diagnóstico é a melhora em associação com o tratamento (melhora ou remissão do transtorno respiratório) ou a piora em paralelo com agravamento de apneia do sono.

Apesar de OSA ser o padrão mais frequente de transtorno respiratório do sono, apneia central, apneia relacionada a altitude, padrão respiratório de Cheyne-Stokes, síndrome de hipoventilação-obesidade, também devem ser consideradas na avaliação etiológica de CAS (OLESEN, 2013). Alguns autores, entretanto, definem CAS como MH secundária a OSA especificamente (RUSSELL; KRISTIANSEN; KVÆRNER, 2014).

Um fato importante a ser destacado é que, embora MH possa ser relacionada a OSA, MH não é sinônimo de CAS. Por outro lado, CAS sempre está presente ao despertar, ou seja, sempre será MH. Para que MH seja considerada etiologicamente relacionada com OSA, esta

deverá preencher os critérios de relação causal: melhora após o início do tratamento da OSA ou exacerbação da cefaleia com piora da OSA, o que nem sempre é observado pela maioria dos estudos. Como OSA não é uma doença aguda, mas de instalação insidiosa e de diagnóstico, em geral, mais tardio, não há como determinar clinicamente associação entre o início do quadro respiratório de sono com a ocorrência de cefaleia (critério C.2.a da ICHD-3) (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a; OLESEN, 2013). Sem a comprovação da relação causal, pacientes que poderiam ser incluídos no diagnóstico de CAS poderiam, na realidade, ter outro diagnóstico, incluindo cefaleias primárias, como cefaleia tipo tensão, migrânea ou mesmo cefaleia em salvas (LOVATI et al., 2010).

QUADRO 12 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO PARA CEFALEIA DA APNEIA DO SONO, DE ACORDO COM A 3ª CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALEIAS

- A. Cefaleia presente ao despertar após sono e que preenche o critério C.
- B. Diagnóstico de apneia do sono ($AHI \geq 5$ /hora).
- C. Evidência da relação causal é demonstrada por, pelo menos, dois dos seguintes:
 - 1. Cefaleia desenvolve-se em relação temporal com início de apneia do sono.
 - 2. Um ou ambos dos seguintes:
 - a. Cefaleia piora em paralelo com a piora da apneia do sono.
 - b. Cefaleia melhora ou desaparece em paralelo com melhora ou remissão da apneia do sono.
 - 3. Cefaleia tem, no mínimo, uma das três características:
 - a. Recorrência com frequência superior a 15 dias por mês.
 - b. Todos as seguintes:
 - I. Localização bilateral;
 - II. Qualidade em pressão;
 - III. Não associada a náuseas, fonofobia ou fotofobia.
 - c. Resolução da dor em intervalo de 4 horas.
- D. Cefaleia não é melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

Fonte: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 38(1), 1–211, 2018. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.

Como acima citado, a ICSD-III não lista, entre as patologias ali classificadas e definidas, CAS. Adicionalmente, MH não está listada como um dos sintomas típicos no critério A1 para OSA (QUADRO 13) e também não é mencionada como parte do quadro clínico de OSA na ICSD-III. Comparando-se a definição da ICHD-3 com a da ICSD-III, verifica-se que a diferença está no número de eventos respiratórios necessários para o diagnóstico: para a ICHD-3, seriam necessários somente 5 eventos/hora, em contraste com a ICSD – III que requer 15 eventos por hora ou 5 eventos por hora associados ao quadro clínico compatível (no qual não é incluída MH) (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a; OLESEN, 2013).

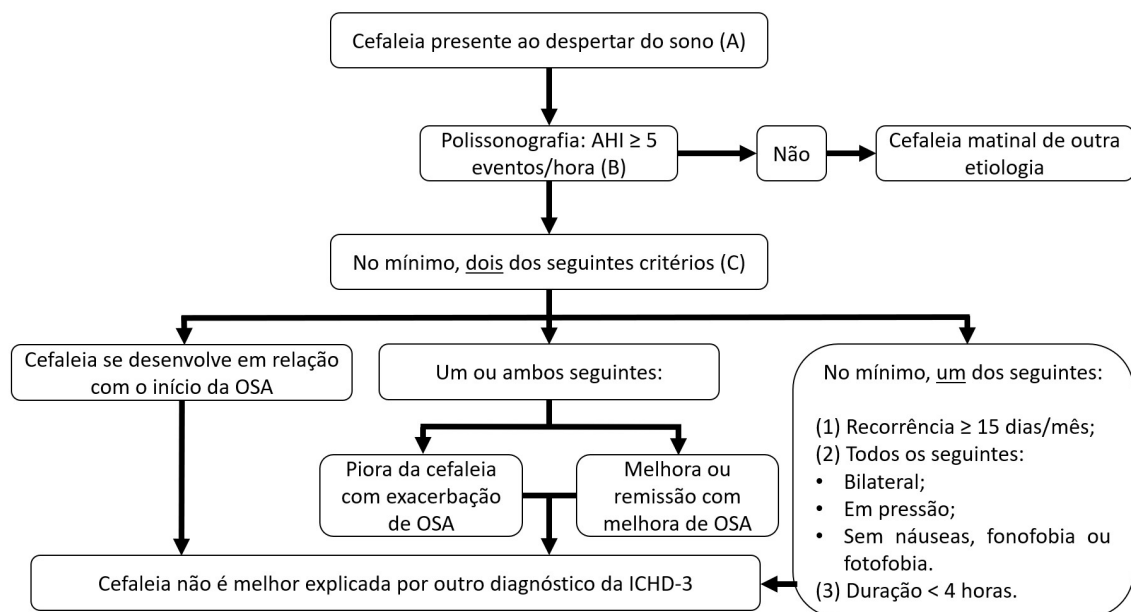


FIGURA 2 - Critérios diagnósticos para cefaleia da apneia do sono, de acordo com a 3ª edição da Classificação Internacional de Cefaleias. IAHL = índice de apneia-hipopneia; ICHD – 3 = Classificação internacional de cefaleias, 3ª edição; OSA = apneia obstrutiva do sono; PSG = polissonografia.

Em relação às características semiológicas da cefaleia, sua frequência e duração, os critérios da ICHD-3 são pouco específicos, uma vez que somente um destes critérios clínicos deverá estar presente. Desta forma, não há características de frequência, de duração ou de semiologia que sejam mandatórias para o diagnóstico de CAS. Assim sendo, qualquer padrão de cefaleia, desde que presente ao despertar após o sono, geralmente pela manhã, em paciente com diagnóstico de OSA pode ser considerado como potencial CAS, na dependência de estabelecimento de vínculo causal. Por exemplo, poder-se-ia estabelecer o diagnóstico errôneo de CAS em um paciente que se queixa de dor com padrão semiológico de cefaleia em salvas, com duração inferior a 2 horas (critério c.3.c), que ocorre todos os dias (critério c.3.a), pela manhã ao despertar (critério A), que se manifesta após o diagnóstico de OSA. Como é possível

a melhor sintomática de cefaleia com o tratamento de OSA, esse paciente hipotético poderia ter diagnóstico final de CAS, ainda que se trate de cefaleia em salvas.

Russell et al. destacam que a frequência de CAS é semelhante à de cefaleias primárias crônicas e que o padrão de dor é superponível ao de cefaleia tipo tensional, não sendo permitidos sintomas acompanhantes, como náuseas, vômitos, fono ou fotofobia (RUSSELL; KRISTIANSEN; KVÆRNER, 2014).

As manifestações semiológicas da CAS foram, até o momento, pouco apreciadas na Literatura Médica. Alberti e colaboradores descrevem CAS como de localização bilateral em 52,6% e unilateral em 47,4%, com predomínio frontal ou frontotemporal em 33,3 e em 27,8%, respectivamente, ou ainda temporal, em 16,2%. A dor é descrita como em pressão ou em aperto na maioria dos casos (78,9%), sendo sua intensidade predominantemente leve (47,4%) ou moderada (36,8%). A duração da cefaleia foi breve, durando menos de 30 minutos em 40% dos casos (ALBERTI et al., 2005). Goskan et al. (2009) descreveram que MH associada a OSA era predominantemente generalizada (39,9%) ou frontal (22,7%), em pressão (66,5%) e com duração inferior a 4 horas (64,2%). A MH ocorria com frequência superior a 15 eventos por mês em uma minoria dos pacientes (26,3%) (GOKSAN et al., 2009).

A epidemiologia da CAS não é bem determinada na literatura, ainda que se estime que a condição seja relativamente infrequente na maioria dos estudos, com variação entre 11,2 a 60% dos portadores de OSA (CHEN et al., 2011; KRISTIANSEN et al., 2012; LOVATI, 2013a; OLESEN, 2013; PROVINI et al., 2006; RAINS, 2011; SUZUKI et al., 2016). A falta de evidências epidemiológicas resulta de uma série de fatores: diferenças entre estudos (estudos clínicos versus estudos populacionais), diferenças de critérios diagnósticos (que envolvem tanto diagnóstico de OSA como de CAS, bem como a modificação dos critérios de estagiamento de eventos de sono na PSG) e a frequente confusão entre MH e CAS (sendo a segunda um subgrupo da primeira, a qual é uma condição inespecífica) (LOVATI, 2013a).

Fator limitante é a necessidade da realização de PSG para o diagnóstico, exame oneroso e de difícil acesso à população em geral, especialmente em países em desenvolvimento, como o nosso. Outra limitação importante para o diagnóstico é a resposta ao tratamento da OSA, que levaria à melhora da MH, no caso de estabelecido o diagnóstico. Infelizmente, em nosso meio, o tratamento de OSA é restrito, devido a limitações financeiras. Outra limitação importante que merece destaque é a ausência da avaliação da resposta terapêutica de OSA e o seu impacto na MH, o que permitiria o diagnóstico de CAS. Nenhum estudo identificado na literatura avaliou a piora da cefaleia em associação à maior gravidade de OSA. Desta forma, a determinação do

diagnóstico de CAS, pelos critérios da IHS, fica impossibilitada (LOVATI, 2013a; PROVINI et al., 2006).

Na Noruega, Kristiansen e colaboradores (2011) avaliaram 533 indivíduos, selecionados de uma amostra populacional de 40.000 adultos. Apesar da metodologia elegante, os pesquisadores denominaram de CAS todo padrão de MH que ocorreu em portadores de OSA, independente da resposta ao tratamento (não preenchendo o critério de causalidade). Neste estudo, os autores identificaram CAS em 11,8% dos pacientes com OSA, em comparação com 4,6% dos pacientes sem transtorno respiratório do sono (KRISTIANSSEN et al., 2012).

Até 2019, um único estudo avaliou a prevalência de CAS empregando os critérios diagnósticos da ICHD-3^a, identificando MH em 20,9% e CAS em 16,6% de um total de 235 adultos com diagnóstico de OSA tratados com pressão positiva de vias aéreas superiores (CPAP), no Japão (SUZUKI et al., 2015).

Lim & Larner (2008), de Liverpool, na Inglaterra, em uma análise retrospectiva de 4467 pacientes encaminhados para avaliação neurológica em um período de 5 anos (2003 – 2007), identificaram 18 portadores de OSA (0,4%). Nestes, somente um apresentava cefaleia preenchendo critérios da CAS (5,6% dos portadores de OSA ou 0,02% do total da amostra). Este estudo, entretanto, apresenta diversas limitações, especialmente pelo fato de que os pacientes não foram sistematicamente submetidos a PSG e os autores não mencionam se houve triagem para OSA na forma de questionários. Adicionalmente, não são mencionados os dados clínicos ou de PSG dos indivíduos avaliados. Na conclusão, estes Autores chamam a atenção para o contraste entre a baixa frequência de OSA identificada na clínica neurológica e a elevada prevalência descrita na Literatura (LIM; LARNER, 2008).

Chen et al. (2011) descreveram presença de MH em 27,2% dos indivíduos com OSA (n = 184). Este estudo, entretanto, não avaliou a resposta ao tratamento de OSA, não sendo possível estabelecer todos os critérios de CAS da IHS. Entre os pacientes com diagnóstico de OSA, 32% tinham duração inferior a 30 minutos (critério A3 da 2^a edição da Classificação Internacional de Cefaleias) e 18% tinha cefaleia com frequência superior a 15 dias por mês (CHEN et al., 2011).

CPAP foi capaz de controlar MH em cerca de 90% dos casos associados com OSA (GOKSAN et al., 2009; KIELY; MURPHY; MCNICHOLAS, 1999; LOH et al., 1999), critério de diagnóstico para CAS. Goksan e colaboradores (2009), por exemplo, observaram que, em uma amostra de 76 pacientes com diagnóstico de OSA, com queixas de MH, houve melhora da cefaleia em 92,1% dos casos após um mês de tratamento com CPAP nasal (GOKSAN et al., 2009). No entanto, nem sempre o tratamento de OSA é eficaz no controle de MH, reforçando a

noção de que nem toda cefaleia com predomínio matinal é CAS (MITSIKOSTAS; VIKELIS; VISKOS, 2008; NEAU et al., 2002; PROVINI et al., 2006).

O mecanismo da CAS é complexo e não foi bem estabelecido. Avaliação adequada da etiopatogenia é limitada pelo fato de que diversos estudos avaliaram MH – não necessariamente CAS – em pacientes com OSA. Hipoxemia ou hipercapnia foram os fatores inicialmente cogitados como etiologia da CAS. Estudos mais antigos reforçaram esta possibilidade, pela identificação de associação entre intensidade de OSA (pelo número de efeitos respiratório noturnos e pela dessaturação da oxi-hemoglobina) e a intensidade de cefaleia (LOH et al., 1999; MATHEW, 1984), bem como pela maior prevalência de MH em portadores de OSA (ALBERTI, 2006). Neau e colaboradores demonstraram redução discreta, porém significativa, dos níveis de saturação da oxi-hemoglobina em pacientes com OSA com cefaleia frequente em comparação com aqueles sem cefaleia frequente. Entretanto, neste estudo, não houve diferença entre os níveis de saturação da oxi-hemoglobina média ou de AHI (NEAU et al., 2002). Em concordância com estes achados, estudos posteriores também não identificaram associação entre gravidade de OSA, níveis de saturação da oxi-hemoglobina e de MH (CHEN et al., 2011; GÖDER et al., 2001; GOKSAN et al., 2009; GREENOUGH; NOWELL; SATEIA, 2002; IDIMAN et al., 2004; KRISTIANSEN et al., 2012; NEAU et al., 2002; PROVINI et al., 2006; SAND; HAGEN; SCHRADER, 2003; SUZUKI et al., 2015).

A vasodilatação intra e extracraniana relacionada com hipoxemia e com hipercapnia pode ser percebida como dolorosa, possivelmente por ativação de nociceptores trigeminais na vasculatura craniana (BRENNAN; CHARLES, 2009). A redução do pH, relacionada à hipercapnia, também pode ativar neurônios nociceptivos e provocar vasodilatação (BRENNAN; CHARLES, 2009). Além disto, o aumento súbito do fluxo sanguíneo cerebral pode contribuir para o aumento da pressão intracraniana, com tração de estruturas sensíveis à dor, como a dura e os seios durais (BRENNAN; CHARLES, 2009; NEAU et al., 2002; PAIVA, 2011; PROVINI et al., 2006; SAND; HAGEN; SCHRADER, 2003).

Além destes fatores, questiona-se que o mecanismo possa envolver fragmentação do sono noturno, alterações da arquitetura do sono, aumento da ativação muscular durante os despertares, entre outros (GREENOUGH; NOWELL; SATEIA, 2002; JENNUM; JENSEN, 2002). Outra explicação biológica cogitada é de aumento de esforço respiratório relacionado ao aumento da resistência das vias aéreas superiores e de aumento de esforço inspiratório durante o sono. Estas alterações podem levar a alteração da atividade muscular na metade superior do corpo e podem provocar cefaleia (BIBER, 1988). O aumento compensatório da atividade muscular para evitar o colapso das vias aéreas superiores está associado a aumento da pressão

intratorácica negativa, com conseqüente redução da pressão venosa intracraniana e do volume de líquido. Baixa pressão líquórica é uma causa bem estabelecida de cefaleia (SAND; HAGEN; SCHRADER, 2003). Outro fator cogitado na fisiopatologia de cefaleia em portadores de patologias de sono – não exclusivo de OSA – é o aumento da nocicepção (KATALIN BEISKE; BJØRN RUSSELL; STAVEM, 2013). Um mecanismo adicional aventado por Aldrich & Chauncey (1990) foi a potencial associação de MH com depressão (ALDRICH; CHAUNCEY, 1990). No entanto, Alberti e colaboradores não identificaram associação entre depressão e cefaleia ao despertar ou em outros momentos do dia (ALBERTI, 2006).

1.2. Breve revisão de polissonografia e dos principais transtornos do sono

*“People say, 'I'm going to sleep now,' as if it were nothing.
But it's really a bizarre activity. 'For the next several hours,
while the sun is gone, I'm going to become unconscious,
temporarily losing command over everything I know and understand.
When the sun returns, I will resume my life.'”*
George Carlin, Brain Droppings

Sono fascina os seres humanos há milênios. Tanto Aristóteles como os autores hipocráticos tentaram explicar o sono e os sonhos. O sono foi seguidamente comparado com a morte, pela inconsciência associada a ambos estágios (PELAYO; HODGSON; GUILLEMINAULT, 2009). As próprias lendas gregas reforçam esta noção, colocando Hipnos, o deus do sono, como irmão gêmeo de Tanatos, o deus da morte, filhos de Nix, a noite, e Erebus, a escuridão. Entretanto, o estudo científico do sono iniciou-se muito recentemente, em comparação com as demais áreas de interesse da medicina.

A introdução do eletroencefalograma (EEG), por Hans Berger, em 1929, permitiu o registro de atividade elétrica do encéfalo, com colocação de eletrodos no escalpo, estabelecendo posteriormente as bases do estudo do sono em humanos (GLOOR, 1969). Empregando essa nova tecnologia, pesquisadores da universidade Harvard, nos EUA, liderados por Loomis, descreveram modificações do padrão do EEG e classificaram o sono em cinco estágios (ALFRED L. LOOMIS, E. NEWTON HARVEY, 1935a, 1935b; H. DAVIS, P. A. DAVIS, A. L. LOOMIS, E. N. HARVEY, 1937). Posteriormente, o reconhecimento do sono REM (do inglês, movimentos oculares rápidos ou *rapid eye movements*) por Nathaniel Kleitman e Eugene Aserinsky, em 1953, permitiu o início do estudo e classificação do sono mais próxima do que conhecemos hoje (ASERINSKY; KLEITMAN, 1953). Em 1968, Allan Rechtschaffen e Anthony Kales publicaram o primeiro manual de regras de estagiamento de sono e de eventos associados, dando início ao registro mais sistematizado de PSG (RECHTSCHAFFEN, ALLAN; KALES, 1968). Desde 2007, o manual de estagiamento de sono vem sofrendo modificações dos critérios de registro, com frequência praticamente anual, sob a chancela da AASM (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b; BERRY et al., 2012; SILBER et al., 2007).

O sono é definido como um estágio fisiológico reversível, caracterizado principalmente pelo aumento do limiar perceptual aos estímulos externos e que leva à redução de resposta ao ambiente (FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019). O sono não é um estado passivo, associado a diminuição de atividade encefálica, como inicialmente cogitado por pesquisadores

até a primeira metade do século XX. Ao contrário, o sono é um estado dinâmico, durante o qual o encéfalo continua a manter as suas atividades fisiológicas. As funções do sono são diversas e não completamente elucidadas, incluindo homeostase sináptica, *clearance* encefálica, consolidação de memória e processamento emocional (FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019).

1.2.1. Base teórica de polissonografia

Atualmente, o principal instrumento para estudo clínico do sono é a PSG. Esta avaliação é considerada como padrão-ouro para diagnóstico de OSA, narcolepsia (associada a teste de latências múltiplas do sono) e determinadas parassonias, como o transtorno de comportamento do sono REM. Além disso, a PSG permite coleta de dados que podem ser relevantes para diagnóstico e conduta de outros transtornos de sono (KUSHIDA et al., 2017).

Este exame consiste do registro simultâneo de diferentes parâmetros de interesse para o sono. Existem diferentes níveis de PSG para avaliação de sono, que variam entre si pelo número e o tipo de sensores empregados na avaliação do sono. A PSG de nível I, a mais completa, inclui EEG (três canais, no mínimo, com recomendação de uso de canais de reserva), dois canais de eletrooculograma, um canal de eletrocardiograma (derivação D2), um canal para eletromiografia do mento, dois canais para registro de movimentos dos membros inferiores (colocados sobre os músculos tibiais anteriores), dois canais para fluxo aéreo nasal (com termistor e com cânula), esforço respiratório torácico e abdominal, oximetria de pulso, microfone para ronco e sensor de posição corporal. Além destes sensores, o exame é complementado por registro em vídeo e com acompanhamento de técnico em PSG. O registro destas variáveis é analisado em períodos de 30 segundos, denominados de épocas. A colocação de eletrodos de EEG é realizada de acordo com o sistema internacional 10-20. Os eletrodos são designados por uma (ou mais) letra e um número, sendo os eletrodos pares colocados no lado direito; os ímpares, do lado esquerdo; e os terminados por z na linha média – ver FIGURA 3 (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b). A FIGURA 4 apresenta uma época de registro de sono noturno, com disposição típica dos parâmetros, conforme diretrizes da AASM (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

As atividades eletroencefalográficas são descritas por sua frequência, medida em Hertz (Hz), e amplitude, mensurada em microvolts (μV). As frequências do EEG são classificadas em bandas, designadas por letras gregas: alfa (entre 8 a 13 Hz), beta (> 13 Hz), delta (< 4 Hz)

e teta (entre 4 a 7 Hz). Desde 2007, os critérios empregados para a realização e a análise da PSG são baseados no Manual de Estagiamento de Sono e de Eventos Associados da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM), atualizados anualmente (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b; KAPUR et al., 2017).

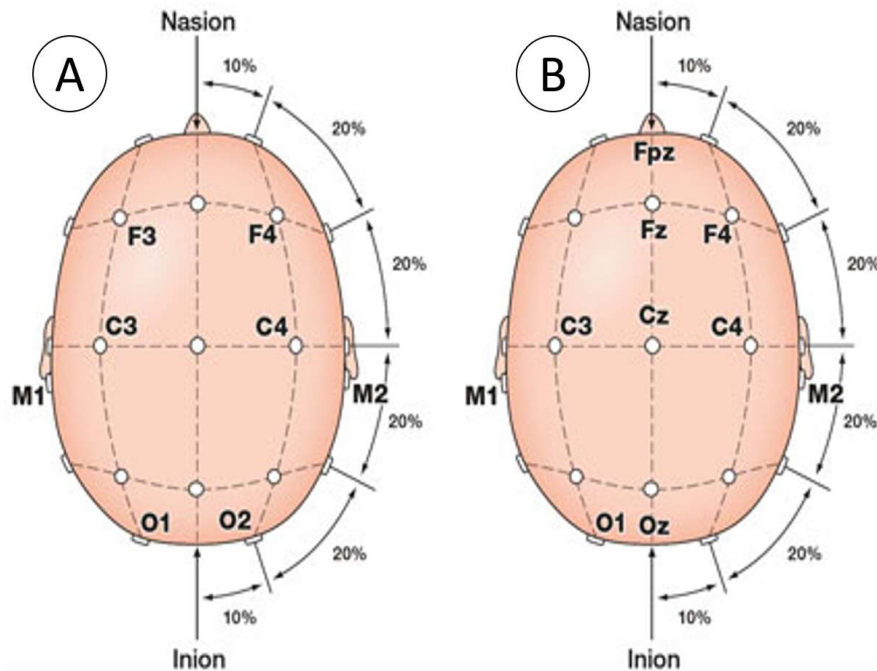


FIGURA 3 - Colocação de eletrodos de eletroencefalograma de acordo com o Sistema Internacional 10-20 adaptado para polissonografia, conforme *American Academy of Sleep Medicine* (2014). Figura A – Recomendável: F4 – M1; C4 – M1; O2 – M1; com canais reserva F3 – M2; C3 – M2; O1 – M2. Figura B – Aceitável: Fz – Cz; Cz – Oz; C4 – M1; com canais de reserva em F3 – M2; C3 – M2; O1 – M2. Fonte: *American Academy of Sleep Medicine* (2014).

A análise destes dados (EEG, eletro-oculograma e eletromiografia do mento) permite a determinação do nível de consciência, classificado em vigília e em sono. Este último, por sua vez, é ainda dividido em sono REM e não REM. Ao processo de classificação do nível de consciência na PSG dá-se o nome de estagiamento (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

A vigília é caracterizada sobretudo pelo padrão eletroencefalográfico dessincronizado, com predomínio de atividades rápidas, na frequência alfa, mais acentuada nas regiões posteriores, com atenuação com abertura ocular. Na vigília, observam-se também artefatos fisiológicos de piscamentos, de movimentos oculares rápidos e de leitura e de contração muscular, caracterizando tono muscular mais elevado (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

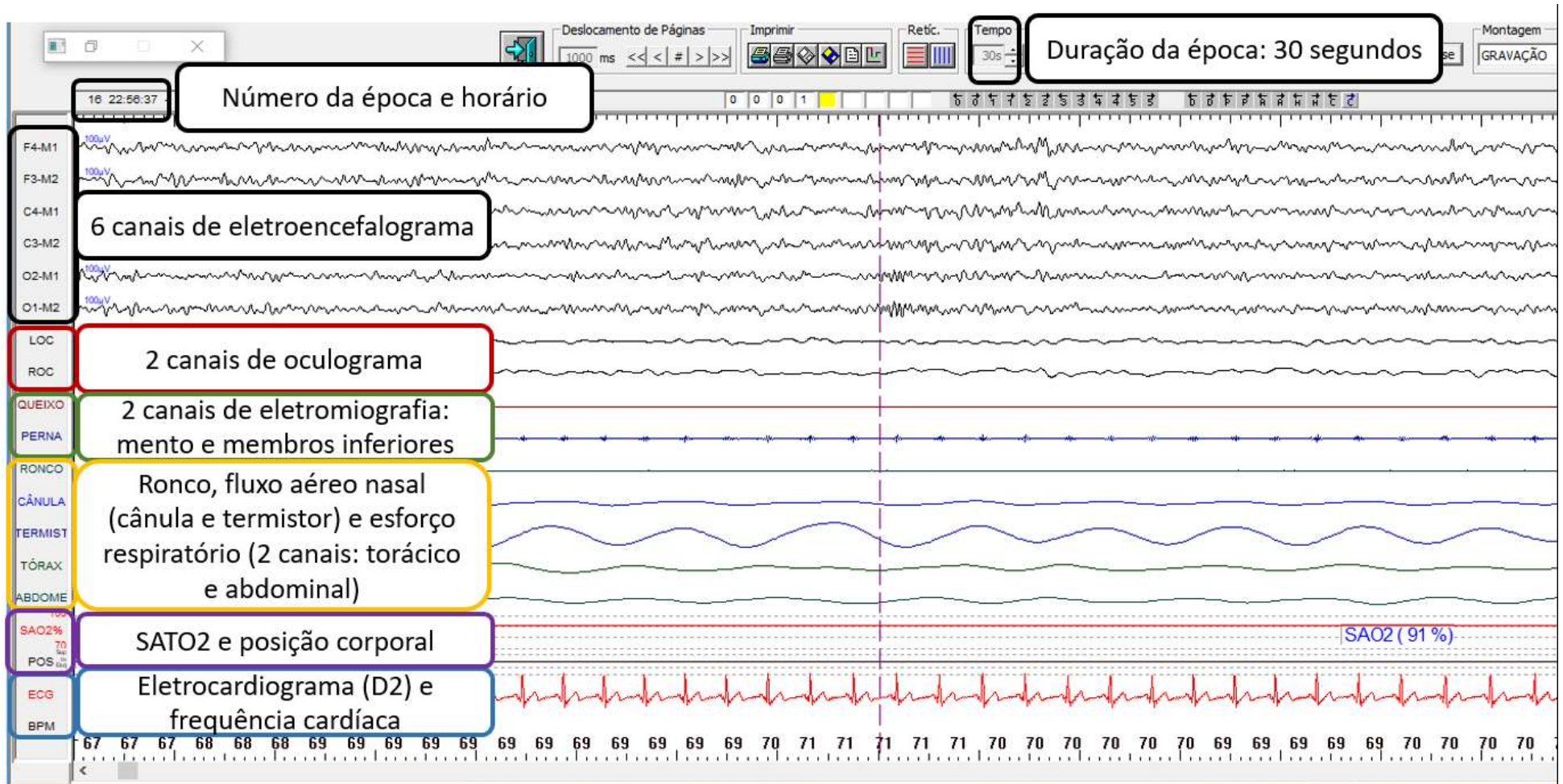


FIGURA 4 - Época de registro de polissonografia noturna, de nível I, com 30 segundos de duração, em estágio N1. Descrição dos parâmetros registrados. D2 = derivação D2 do eletrocardiograma; SATO2 = saturação da oxi-hemoglobina.

O sono não REM é posteriormente subdividido em estágios 1, 2 e 3 (ou N1, N2 e N3, respectivamente), conforme o grau de atividades lentas e grafoelementos de sono presentes no EEG. Não se reconhece mais o estágio 4 de sono não REM, sendo que estágios 3 e 4 foram agrupados, desde 2007, uma vez que não havia relevância clínica nesta distinção. Do ponto de vista do EEG, o sono não REM é caracterizado por um padrão mais sincronizado, com maior predomínio de atividades lentas, teta e delta, em relação à vigília, e com ocorrência de grafoelementos típicos de sono, característicos dos estágios específicos. No estágio N1, observam-se atividade do EEG de baixa amplitude e de frequência mista, predominantemente teta, associada a ondas agudas de vértex e a movimentos oculares lentos. No estágio N2, registram-se grafoelementos típicos, como complexos K e fusos de sono. Estes grafoelementos de sono podem persistir durante o estágio N3 (sono de ondas lentas). Este estágio se caracteriza pelo predomínio de atividades lentas, delta, com menos de 2 Hz, amplitude elevada, superior a 75 μ V, registradas nas derivações frontais, em mais de 20% do tempo de registro (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

Já o sono REM, no EEG, caracteriza-se por atividades dessincronizadas, de frequências mistas alfa e teta, de baixa amplitude, associadas a ondas em dente de serra (padrão de EEG caracterizado por séries de ondas mais agudizadas ou de morfologia triangular, serrilhadas, com frequência oscilando entre 2 a 6 Hz, predominando nas regiões centrais). Neste estágio, não se observam fusos de sono ou complexos K. Adicionalmente, no sono REM, registram-se os movimentos oculares rápidos que dão o nome ao estágio, bem como atonia muscular. O tono muscular, registrado na eletromiografia de mento, não pode ser superior ao registrado nos estágios de sono não REM. No entanto, atividade muscular transitória, com duração inferior a 0,25 segundos pode ocorrer sobreposta à atonia. Os sonhos ocorrem predominantemente no sono REM (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b). Resumo dos achados dos padrões fisiológicos de consciência registrados na PSG estão resumidos nas FIGURAS 5 e 6.

Os ciclos de sono REM e não REM ocorrem de forma alternada durante a noite. Adultos humanos iniciam o sono tipicamente em sono não REM. O primeiro ciclo de sono REM tende a ser breve e ocorre em torno de 60 a 120 minutos do início do sono. Em adultos jovens, os ciclos de sono não REM e REM ocorrem com duração aproximada de 90 minutos, com um total de 4 a 5 ciclos por noite. Tipicamente, há predomínio do sono não REM no sono de adultos. O estágio N3 predomina na primeira metade da noite. Na segunda metade, há alternância entre estágio N2 e sono REM. A distribuição dos estágios de sono ao longo da noite pode ser

apresentada graficamente em uma imagem denominada de hipnograma – FIGURA 7 (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

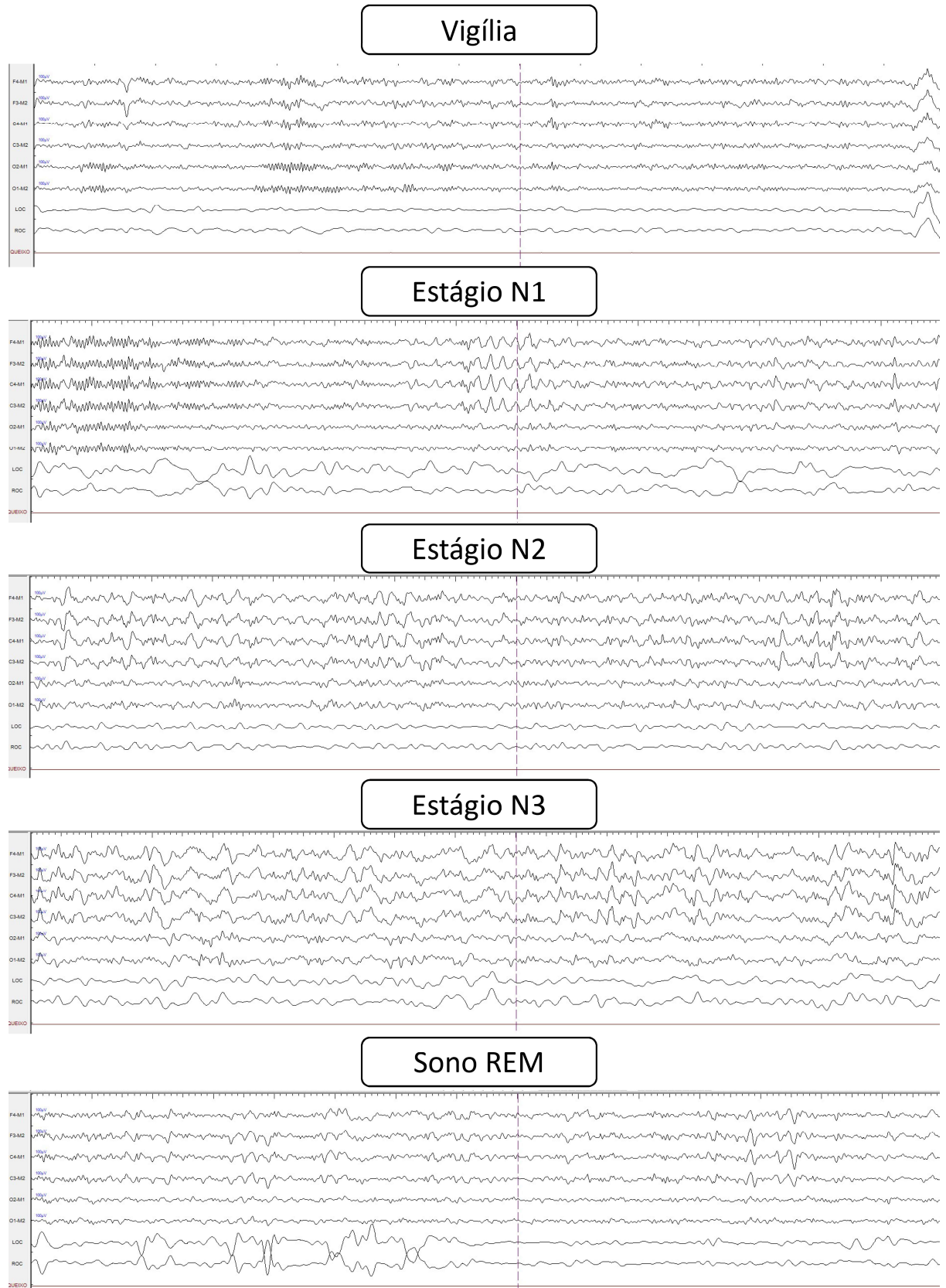


FIGURA 3- Estágios do Sono na polissonografia.

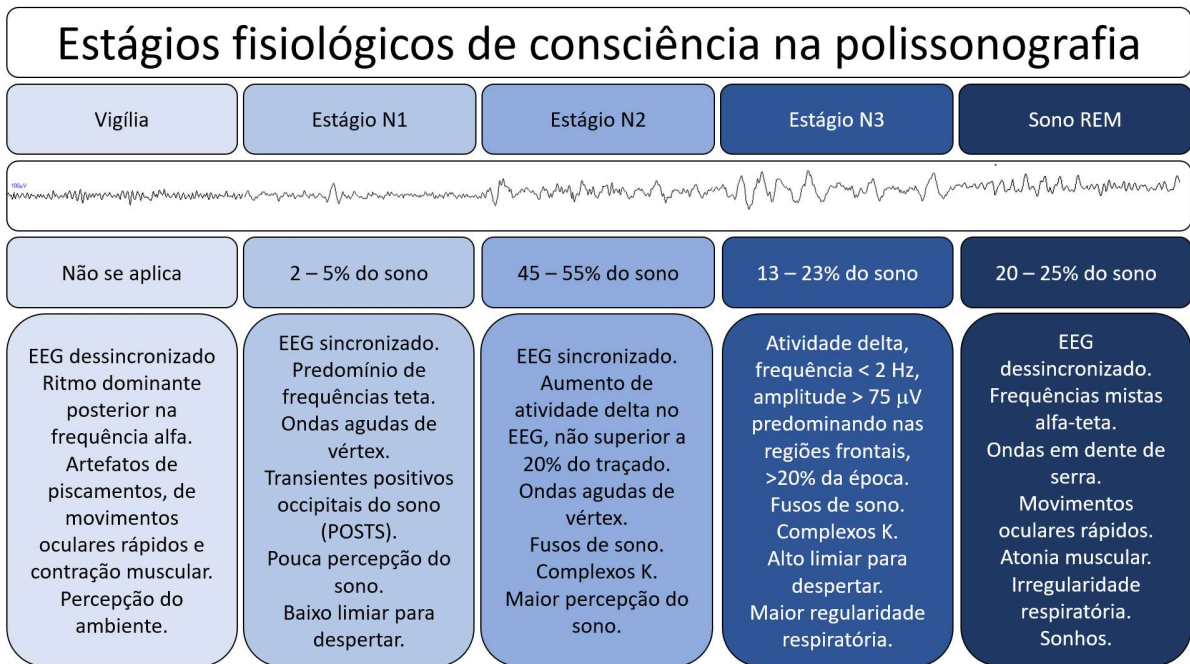


FIGURA 4- Estados fisiológicos de consciência registrados na polissonografia. Frequência dos padrões de adultos jovens. N1 = estágio 1 não REM; N2 = estágio 2 não REM; N3 = estágio 3 não REM; REM = movimentos oculares rápidos.

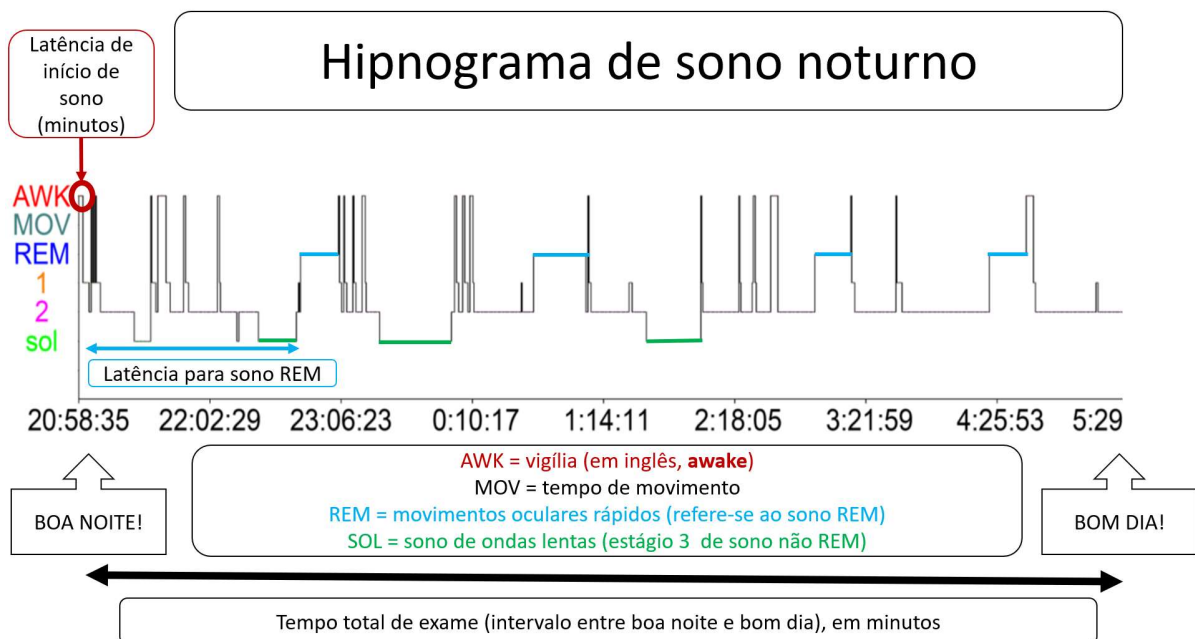


FIGURA 5 - Hipnograma de sono noturno. O início do exame se deu às 20h58min, com breve latência do início de sono. A latência para início do sono REM é normal, inferior a 120 minutos. Há predomínio de sono de ondas lentas (N3) na primeira metade do exame e de sono REM, na segunda metade. Observam-se 4 ciclos de sono REM-não REM. O término do exame ocorreu às 5h29min. AWK = vigília; REM = sono REM; SOL = sono de ondas lentas ou estágio N3.

Na análise de PSG, inicialmente é realizado o estagiamento de sono. As épocas são classificadas inicialmente de acordo com o nível de consciência do paciente em W (vigília ou *wake*, em inglês), N1, N2, N3 ou sono REM (ou estágio R). Para cada época, deve-se determinar o estágio predominante (que ocupa mais de 50% do traçado). No primeiro passo da análise, são também registrados os episódios de despertar breve ou microdespertar, com duração entre 3 a 10 segundos, associados a aumento da frequência do EEG, nas faixas alfa e beta. No sono REM, ainda é necessário aumento do tono muscular no mento, com duração mínima de 1 segundo. Posteriormente, analisa-se a ocorrência de eventos respiratórios, períodos de dessaturação da oxi-hemoglobina, seguindo-se presença de movimentos das pernas, arritmias cardíacas e assim por diante (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

Na PSG, algumas variáveis são empregadas para a descrição do exame. Denomina-se de latência de sono o intervalo de tempo, em minutos, entre o início do exame (quando se dá boa noite ao paciente) e a primeira página (chamada de época) em sono. Por outro lado, a latência de sono REM é o intervalo de tempo entre o início de sono (e não o início do exame) e a primeira época em sono REM, em minutos. A eficiência de sono é a relação entre o tempo total de sono e o tempo total de exame (período em que o paciente ficou na cama). Cada estágio de sono (N1, N2, N3 e REM) e vigília (W) é descrito no tempo absoluto e relativo. A relação entre o número de despertares breves e o tempo total de sono é denominada de índice de despertares. Eficiência de sono é o nome dado à relação entre o tempo total de sono e o tempo em que o paciente permaneceu na cama ou, no caso da PSG, o tempo entre o boa noite e o bom dia. (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

Os eventos respiratórios e de movimentos periódicos dos membros inferiores serão explicados mais adiante. Os parâmetros da normalidade na PSG estão apresentados na TABELA 1 (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

As principais indicações de PSG são diagnóstico e classificação de gravidade de transtornos respiratórios do sono, incluindo OSA; titulação de pressão positiva de vias aéreas superiores (CPAP) em pacientes com diagnóstico de OSA; diagnóstico de narcolepsia, associada ao teste de latências múltiplas do sono (ver avaliação de sonolência excessiva diurna adiante); diagnóstico de alterações de comportamento durante o sono, especialmente pela suspeita de distúrbio de comportamento do sono REM; e avaliação de parassonia atípicas e de características não usuais. Em casos selecionados, PSG pode ser indicada em pacientes com doenças neuromusculares associadas a queixas de sono, para auxiliar no diagnóstico de despertares paroxísticos e outras alterações do sono que podem ser relacionadas com crises

epilépticas; em casos de diagnóstico presumido de parassonia ou de epilepsia, sem resposta adequada ao tratamento; para casos de forte suspeita do raro transtorno de movimentos periódicos dos membros inferiores no sono. Por outro lado, PSG não está rotineiramente indicada para diagnóstico de doenças pulmonares crônicas; casos típicos e não complicados de parassonias (à exceção do distúrbio de comportamento do sono REM); para pacientes com crises epilépticas não associadas a queixas consistentes com doenças de sono; para diagnóstico e avaliação do tratamento de RLS; para diagnóstico de transtornos de ritmo circadiano; e para diagnóstico de insônia ou de depressão com insônia (KUSHIDA et al., 2017).

TABELA 1 – PARÂMETROS NORMAIS DOS ACHADOS DE POLISSONOGRAFIA EM ADULTOS, CONFORME *AMERICAN ASSOCIATION OF SLEEP MEDICINE*

Parâmetro	Valor normal em adultos
Latência de início de sono	> 15 minutos
Latência de sono REM	60 – 120 minutos
Eficiência de sono	> 85%
Índice de despertares breves	< 15 eventos por hora
Tempo percentual dos estágios de sono	
N1	Até 5%
N2	45 a 55%
N3	15 – 23%
REM	20 – 25%
Índice de apneia-hipopneia	< 5 eventos por hora
Índice de movimentos periódicos dos membros inferiores	< 15 eventos por hora

N1 = estágio 1 de sono não REM; N2 = estágio 2 de sono não REM; N3 = estágio 3 de sono não REM; REM = movimentos oculares rápidos.

Fonte: American Academy of Sleep Medicine, 2014.

Diversos pacientes, ao realizarem PSG pela primeira vez, apresentam o chamado efeito de primeira noite, caracterizado por redução da qualidade e da quantidade de sono, em decorrência do ambiente pouco usual do laboratório. Objetivamente, há aumento da latência para início do sono e do tempo de vigília após o início do sono, aumento do tempo percentual dos estágios N1 e N2 e redução do sono de ondas lentas (N3). Estudos iniciais, das décadas de 60 e 70, tinham por prática inclusive excluir os dados da primeira noite de PSG na análise de estudos científicos (MENDELS; HAWKINS, 1967). No entanto, deve-se manter em mente que o efeito de primeira noite na PSG não é observado universalmente, com evidências de ausência de diferença na arquitetura do sono em casos em que o exame foi repetido em mais de uma noite (GOUVERIS et al., 2010; KADER; GRIFFIN, 1983). O efeito de primeira noite reverso

pode ser observado em pacientes com CID. Nesta situação, o paciente descreve dormir melhor no ambiente do laboratório do sono do que em sua casa, apesar de estar conectado a todos os sensores necessários para o exame. Acredita-se que isso ocorra pela ausência de associações negativas que o paciente faz com o seu ambiente de sono, em decorrência de CID (BIANCHI; GOPARAJU; MORO, 2016).

1.2.2. Ronco primário

“Laugh and the world laughs with you, snore and you sleep alone.”
Anthony Burgess

Ronco é um som respiratório gerado nas vias aéreas superiores durante o sono que tipicamente ocorre na inspiração, mas que eventualmente também pode ser expiratório. No ronco, há vibração da úvula e do palato mole, podendo também envolver os pilares das fauces, as paredes faríngeas e estruturas mais caudais (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Em decorrência da atonia associada ao sono REM, há tendência ao predomínio do ronco neste estágio de sono (TROTTER; D’SOUZA; MORGAN, 2003). A intensidade do ronco pode variar e seguidamente perturba o sono do companheiro de cama e pode acordar o paciente (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). O ronco, não associado a transtornos respiratório do sono, sem queixas de EDS ou de insônia, foi anteriormente descrito como ronco habitual, primário ou simples (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). A definição de ronco empregada em estudos epidemiológicos é bastante variável, especialmente porque ronco é difícil de ser definido de modo objetivo. De fato, a associação entre queixas subjetivas de ronco e ronco identificado por métodos objetivos é fraca (JENNUM; JENSEN, 2002). Defende-se a ideia de que ronco habitual ocorreria dentro de um *continuum* com transtornos respiratórios do sono, sendo o ronco a manifestação mais benigna, contrapondo-se com OSA grave no outro extremo (DEARY et al., 2014; ZANCANELLA et al., 2014a) (FIGURA 8).

Ronco é um dos sintomas cardinais da OSA. Assim sendo, não se pode empregar a denominação de ronco habitual em casos de pacientes que apresentam sintomas diurnos, como EDS ou fadiga, ou que relatam prováveis pausas respiratórias, sem que seja feita avaliação adequada de outros transtornos respiratórios do sono, com emprego de PSG. Indivíduos com doenças cardiovasculares – como hipertensão arterial sistêmica, hipertensão pulmonar, doença cardíaca isquêmica ou fibrilação atrial – devem ser avaliados pela possibilidade de OSA, por apresentarem risco elevado, na presença de ronco (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a).

Ocorrência eventual de ronco é praticamente ubíqua em humanos. A prevalência de ronco na população geral é bastante variável, na dependência dos critérios empregados para a sua definição, sendo descritas cifras que variam entre 2 a 85% (DEARY et al., 2014). A grande maioria dos estudos epidemiológicos não emprega PSG, de forma que pode incluir pacientes

com transtornos respiratórios do sono além de ronco primário. Estudos mais antigos, descrevem a prevalência de ronco habitual entre 14 a 20% (GISLASON et al., 1988; ULFBERG, 1995). No *Wisconsin Sleep Cohort Study*, ronco habitual foi registrado em 24% das mulheres e em 40% dos homens adultos (*apud* AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Um dos maiores estudos populacionais de ronco, até a data, foi realizado na Hungria, incluindo 12.643 adultos, com descrição de ronco em cerca de metade da amostra. Ronco associado a pausas respiratórias foi descrito em 37% dos homens e em 21% das mulheres (TORZSA et al., 2011). Em quatro capitais da América Latina (BOUSCOULET et al., 2008) (cidade do México, Caracas, Santiago e Montevideo), incluindo 4.533 adultos com idades superiores a 40 anos, foi observada prevalência de ronco habitual de 60,2%, com predomínio entre os homens.

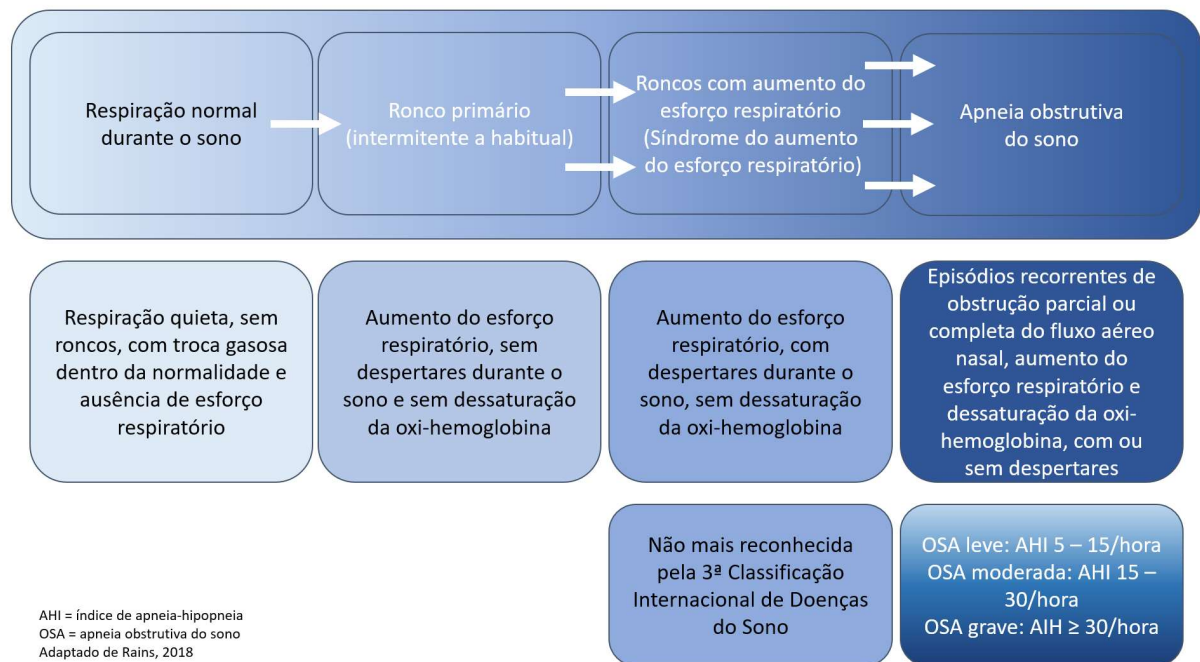


FIGURA 6- *Continuum* do padrão respiratório durante o sono, do normal até apneia obstrutiva do sono. Fonte: Rains, 2018(RAINS, 2018).

A prevalência de ronco aumenta com a idade em ambos sexos. No entanto, a prevalência de ronco parece reduzir, em homens, após os 70 anos (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Fatores de risco importantes para ronco são sexo masculino e obesidade. Além destes, obstrução nasal, asma, ingestão de álcool, uso de relaxantes musculares, de benzodiazepínicos e de narcóticos, fumo (ativo, prévio e passivo), gestação são fatores importantes relacionados com ronco. Em crianças, o principal fator de risco é obstrução das vias aéreas superiores, com hipertrofia adenotonsilar (DEARY et al., 2014; TORZSA et al.,

2011). Cirurgias de vias aéreas superiores são consideradas como fator de proteção para ronco primário (DEARY et al., 2014).

A avaliação do paciente com ronco primário inicia-se com realização de PSG, com objetivo principal de descartar diagnóstico de OSA. Pela possibilidade de obstrução das vias aéreas superiores, avaliação específica com otorrinolaringologista está indicada (TROTTER; D'SOUZA; MORGAN, 2003).

O tratamento do ronco primário inclui redução ponderal, evitar uso de álcool e refeições copiosas à noite, próximo ao horário de dormir. O paciente deve ser orientado a interromper tabagismo. Aparelhos intraorais, à semelhança dos indicados para OSA, podem ser prescritos para ronco primário. Técnicas cirúrgicas, como uvulopalatofaringoplasia, uvulopalatoplastia a laser, geralmente são reservadas para pacientes com OSA, ainda que sejam eficazes no controle do ronco primário. Da mesma forma, aparelhos de ventilação não invasiva, como os de pressão contínua positiva das vias aéreas superiores (CPAP), são indicados para pacientes com OSA, mas também podem controlar ronco primário (TROTTER; D'SOUZA; MORGAN, 2003).

1.2.3. Apneia obstrutiva do sono

“(...) on the box sat a fat and red-faced boy, in a state of somnolency,
 whom no speculative observer could have regarded for an instant
 without setting down as the official dispenser of the contents
 of the before-mentioned hamper, when the proper time
 for their consumption should arrive.
 Mr. Pickwick had bestowed a hasty glance on these interesting objects,
 when he was again greeted by his faithful disciple.
 “Pickwick—Pickwick,” said Mr. Tupman: “come up here. Make haste.”
 “Come along, sir. Pray, come up,” said the stout gentleman.
 “Joe!—damn that boy, he’s gone to sleep again.—Joe, let down the steps.”
 The fat boy rolled slowly off the box, let down the steps,
 and held the carriage door invitingly open.”
 The Posthumous Papers of the Pickwick Club, de Charles Dickens, 1837

Ao contrário da maioria das patologias, a apneia do sono foi descrita, incluindo diversas de suas manifestações clínicas, por Charles Dickens, nas “Aventuras de Pickwick”. Neste livro, o autor apresenta o menino Joe, obeso, sempre sonolento e dormindo em momentos não desejados, com grande dificuldade de ser acordado, roncando durante o sono. Especula-se se Joe era portador de outras condições médicas, como *cor pulmonale*, síndrome de Prader-Willi (KRYGER, 2012). O termo síndrome de Pickwick entrou para o dicionário médico a partir de 1956 (BURWELL et al., 1994), com a descrição de paciente com obesidade patológica associada a hipoventilação alveolar, no que talvez seja um dos casos clínicos mais citados na literatura médica (KRYGER, 2012).

No entanto, o termo “síndrome de Pickwick” não é mais recomendado pelas classificações mais recentes. Há diferentes tipos de transtornos respiratórios relacionados ao sono reconhecidos pela ICSD-III. Destes, o mais frequente entre adultos é OSA. Menos comuns do que OSA, as síndromes de apneia central do sono incluem condições caracterizadas por ausência de esforço respiratório em associação com diminuição ou ausência do fluxo aéreo nasal, que ocorre de forma cíclica ou intermitente devido a comprometimento do sistema nervoso central ou por patologias cardíacas, incluindo respiração de Cheyne-Stoke, por exemplo (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a; EPSTEIN et al., 2009b; FERNANDA HADDAD, 2013; PROVINI et al., 2006).

A OSA é caracterizada por eventos recorrentes de obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores durante o sono, com preservação do esforço respiratório torácico e abdominal, geralmente relacionados com redução dos níveis de saturação de oxi-hemoglobina e com aumento da fragmentação do sono, pelo maior número de despertares breves. Do ponto

de vista clínico, a OSA manifesta-se por roncos, apneias testemunhadas, despertares frequentes, noctúria, sudorese noturna, EDS, sensação de sono não reparador, sono inquieto, sensação de boca seca durante o sono. Refluxo gastroesofágico noturno também pode ocorrer na OSA (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE BOARD OF DIRECTORS, 2018; EPSTEIN et al., 2009b; FERNANDA HADDAD, 2013; ZANCANELLA et al., 2014a). Sintomas diurnos adicionais incluem fadiga, cefaleia presente ao despertar do sono, seguidamente com predomínio matinal, comprometimento de atenção e de memória, irritabilidade, humor deprimido, diminuição da libido (ZANCANELLA et al., 2014a). Ao avaliar pacientes com suspeita de OSA, deve-se manter em mente que nem todos indivíduos dormem acompanhados, não sendo, muitas vezes, possível o registro de roncos ou de apneias testemunhadas, sinais que frequentemente levam o paciente à avaliação médica. Adicionalmente, pacientes têm a tendência de subestimarem o grau de EDS, especialmente nos casos de quadros de longa duração (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a) – ver avaliação de sonolência adiante.

O diagnóstico de OSA é requer dois critérios: manifestações clínicas e achados da PSG. Na PSG, o diagnóstico baseia-se especialmente na determinação do índice de apneia-hipopneia (AHI), o qual também determina a gravidade do quadro (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Os critérios diagnósticos da ICSD-III são apresentados no QUADRO 13.

Além dos sinais e sintomas diurnos e noturnos, OSA está associada a hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito tipo 2, exacerbações de doença pulmonar obstrutiva crônica, aumento de acidentes, tanto de trânsito como de trabalho, bem como redução da qualidade de vida. OSA também é um fator de risco independente para arritmias cardíacas, para doenças cardiovasculares, bem como para acidente vascular encefálico (VEASEY; ROSEN, 2019; ZANCANELLA et al., 2014a).

Na OSA, há recorrência dos eventos respiratórios durante o sono, com conseqüente redução da saturação da oxi-hemoglobina, frequentes despertares, nem sempre conscientes, e fragmentação do sono. Os níveis de saturação da oxi-hemoglobina tendem a retornar ao basal após o evento respiratório, com a retomada da ventilação. Entretanto, em pacientes com frequentes apneias e hipopneias ou nos quais há outras patologias respiratórias associadas, o paciente poderá manter redução de saturação da oxi-hemoglobina durante o sono. Há também tendência de acúmulo dos eventos respiratórios obstrutivos no decúbito dorsal. Os eventos respiratórios tendem a ocorrer nos estágios N1, N2 e REM, geralmente mais prolongados e associados a maior queda da saturação da oxi-hemoglobina no sono REM. Por outro lado, no

sono de ondas lentas (estágio N3), há redução dos eventos respiratórios obstrutivos (FERNANDA HADDAD, 2013; ZANCANELLA et al., 2014b).

QUADRO 13 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO, DE ACORDO COM A 3ª EDIÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS DO SONO

De acordo com critérios da ICSD-III, considera-se o diagnóstico de OSA quando estiverem presentes os critérios A e B ou C:

A. No mínimo, um dos critérios abaixo:

1. Episódios de sono não intencionais durante a vigília, sonolência diurna excessiva, sono não reparador, fadiga ou insônia.
2. Acordar com pausas respiratórias, engasgos ou asfixia.
3. Companheiro(a) relata ronco alto e/ou pausas respiratórias durante o sono.
4. Diagnóstico de hipertensão arterial, transtorno de humor, disfunção cognitiva, doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial e diabetes mellitus tipo 2.

B. PSG ou teste domiciliar para apneia do sono apresentando:

1. Cinco ou mais eventos respiratórios detectáveis (apneia e/ou hipopneia e/ou despertar relacionado a esforço respiratório – RERA) por hora de sono.
2. Evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

OU

C. PSG ou teste domiciliar para apneia do sono apresentando:

1. Quinze ou mais eventos respiratórios (apneias, hipopneias ou RERAS) por hora de sono.

Fonte: American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

OSA tem sido cada vez mais reconhecida como um importante problema de saúde pública, devido a sua elevada morbidade, associada a EDS, com consequente aumento do risco de acidentes de trânsito e de trabalho, de doenças cardiovasculares, além de depressão, de ansiedade e de disfunção metabólica (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE,

2014a). Em estudos mais antigos, estimou-se que, entre os adultos, a OSA comprometia cerca de 4 a 8% dos homens e 2 a 4% das mulheres (YOUNG; PEPPARD; GOTTLIEB, 2002). No entanto, mais recentemente, resultados do *Wisconsin Sleep Cohort Study*, incluindo 1520 participantes, com idades variando entre 30 a 70 anos, a prevalência de OSA moderada a grave (AHI > 15/hora) foi de 10% (intervalo de confiança de 95% (95% CI) = 7 – 12). Neste mesmo estudo, se for considerado AHI \geq 5/hora, a prevalência identificada foi de 26,6% em homens e de 8,7% para mulheres, com idades entre 30 a 49 anos; e de 43,2% para homens e de 27,8% para mulheres com idades entre 50 a 70 anos (PEPPARD et al., 2013). Já em São Paulo, um estudo incluindo 1042 voluntários, representativos da população da cidade, considerando AHI \geq 5/hora, determinou prevalência de OSA de 32,8% (46,5% dos homens e 30,6% das mulheres) (TUFIK et al., 2010). Em uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos, evidenciou-se que, definindo OSA com AHI \geq 5 eventos/hora, a prevalência na população geral varia de 9 a 38%, sendo maior nos homens. Empregando-se AHI \geq 15 eventos/hora, a prevalência na população geral reduz-se para 6 a 17%, podendo chegar até 49% em idades mais avançadas (SENARATNA et al., 2017).

Fatores de risco para OSA incluem condições que são associadas à redução da patência das vias aéreas superiores, com aumento do risco de colapso das mesmas durante o sono. De fato, ainda que ocorra em ambos sexos e em qualquer faixa etária, o estereótipo do portador de OSA é o indivíduo masculino, de meia-idade, com sobrepeso ou obesidade, ou com anormalidades crânio-faciais, como micrognatia ou retrognatia (FERNANDA HADDAD, 2013; PUNJABI, 2008; SENARATNA et al., 2017; ZANCANELLA et al., 2014a). Ainda que OSA seja menos comum em mulheres do que em homens, em todos os estudos epidemiológicos, o risco de OSA aumenta após a menopausa, de forma que a diferença entre os sexos diminui em idades mais avançadas (ZANCANELLA et al., 2014a).

No estudo paulista anteriormente citado, os principais fatores de risco observados foram sexo masculino (OR = 4,1; IC 95% 2,9 – 5,8; $p < 0,001$); obesidade (OR = 10,5; IC 95% 7,1 – 15,7; $p < 0,001$) e idade (atingindo OR = 34,5 (IC 95% 18,5 – 64,2; $p < 0,001$) comparando-se a faixa etária de 60 a 80 anos com 20 a 29 anos) (TUFIK et al., 2010). Estima-se, por exemplo, que OSA esteja presente em mais de 40% dos indivíduos com BMI maior do que 30 kg/m² e em mais de 60% das pessoas com síndrome metabólica (VEASEY; ROSEN, 2019).

No entanto, nem todas as pessoas obesas desenvolvem OSA e nem todos os pacientes com OSA são obesos. De fato, outros fatores de risco incluem aumento do volume das adenoides e das amígdalas, sendo um importante fator em crianças e em adolescentes (VEASEY; ROSEN, 2019). Fatores de risco adicionais incluem tabagismo, uso crônico de

álcool e de medicamentos benzodiazepínicos, bem como hipotireoidismo e acromegalia (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Em comparação com pessoas de raça branca, há maior risco de OSA em indivíduos negros ou hispânicos (VEASEY; ROSEN, 2019).

Como na grande maioria das situações clínicas, a avaliação do paciente com OSA inicia-se com história clínica. Todo paciente com queixa de EDS deve ser avaliado para a possibilidade de OSA. No entanto, como EDS é uma queixa relativamente frequente na população geral, outras manifestações irão indicar maior risco para OSA, como, por exemplo, presença de roncos durante o sono, presença de engasgos e ronco resuscitativo, apneias testemunhadas, sensação de sono não reparador, noctúria, sensação de boca seca ao despertar, cefaleia matinal (VEASEY; ROSEN, 2019).

Ao exame físico, a avaliação do paciente com queixa de ronco e/ou suspeita de OSA deve incluir medidas antropométricas, como peso e altura, bem como avaliação de alterações anatômicas craniofaciais, medida de circunferência cervical, determinação do índice de Mallampati modificado, inspeção das vias aéreas superiores. Deve-se manter em mente que, ainda que o aumento de BMI seja um fator de risco importante para OSA, alguns indivíduos serão eutróficos. A circunferência cervical é um dos marcadores reconhecidos de obesidade. O risco para OSA em adultos aumenta com circunferência cervical acima de 38 cm nas mulheres e de 42 cm nos homens (FERNANDA HADDAD, 2013; VEASEY; ROSEN, 2019; ZANCANELLA et al., 2014a). Independente do sexo, circunferência cervical superior a 40 cm é preditiva de OSA, com sensibilidade de 61% e especificidade de 93% (KATZ et al., 1990).

Originalmente criada para determinar grau de dificuldade para intubação orotraqueal, a classificação de Mallampati foi modificada na avaliação de OSA. Neste sentido, a classificação de Mallampati modificada é realizada com o paciente sentado, com abertura oral máxima e com a língua relaxada, no interior da cavidade oral (FERNANDA HADDAD, 2013). São reconhecidas quatro categorias do escore de Mallampati modificado (FIGURA 9):

- Classe I: visualiza-se toda parede posterior da orofaringe, incluindo o pólo inferior das tonsilas palatinas;
- Classe II: visualiza-se parte da parede posterior da orofaringe;
- Classe III: visualiza-se a inserção na úvula e o palato mole, mas não é possível ver a parede posterior da orofaringe;
- Classe IV: visualiza-se somente parte do palato mole e o palato duro. Não se vê a úvula ou a parede posterior da orofaringe.

Apesar da importância da avaliação física no diagnóstico de OSA, o emprego do escore de Mallampati modificado como medida isolada não é suficiente para prever o OSA, como foi determinado por Bins e colaboradores (2011). Nesta meta-análise, incluindo oito estudos relevantes, os autores determinaram que, ainda que escore de 3 a 4 de Mallampati modificado fosse associado a maior probabilidade de OSA (variação de 58 a 92%) em comparação com 1 a 2 (variação de 45 a 81%), a diferença entre as probabilidades não teve diferença estatística (BINS et al., 2011).

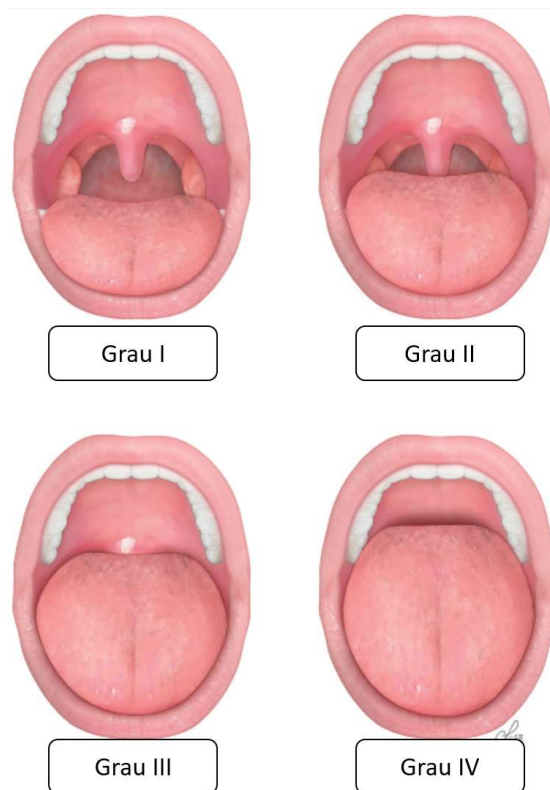


FIGURA 7 - Escore de Mallampati modificado. Adaptado de Silber, 201

O tamanho das tonsilas palatinas deve ser avaliado na inspeção da cavidade oral. Recomenda-se graduação pela classificação de tonsilas de Brodsky – ver FIGURA 10. Essa classificação prevê cinco categorias:

- Grau 0: quando as tonsilas estão na fossa amigdaliana (ou para pacientes em pós-operatório de amigdalectomia);
- Grau I: tonsilas palatinas ocupam até 25% do espaço orofaríngeo;
- Grau II: tonsilas palatinas ocupam entre 25 – 50% do espaço faríngeo;
- Grau III: tonsilas palatinas ocupam entre 50 – 75% do espaço faríngeo; e
- Grau IV: tonsilas palatinas ocupam mais de 75% do espaço faríngeo.

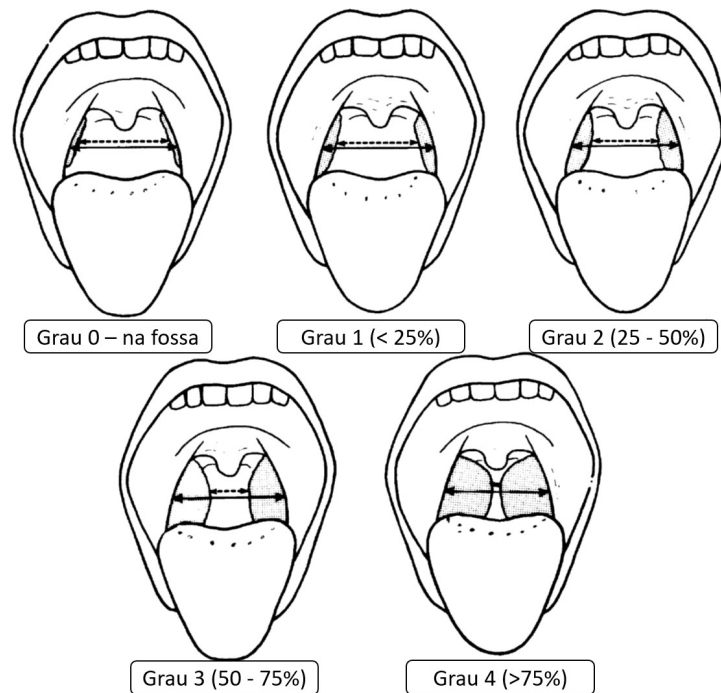


FIGURA 8 - Classificação de tonsilas de Brodsky (Modificado de Brodsky, 1989)(BRODSKY, 1989).

Os mecanismos patológicos relacionados à OSA são complexos e não completamente determinados. De modo muito resumido, durante a inspiração, os músculos dilatadores das vias aéreas superiores estão relaxados, levando ao colapso e obstrução das vias aéreas. Fatores adicionais incluem diminuição da luz das vias aéreas superiores, como ocorre, por exemplo, por deposição de tecido adiposo, ou por anormalidades anatômicas (MITSIKOSTAS; VISKOS; PAPADOPOULOS, 2010). Do ponto de vista fisiopatológico, a obstrução das vias aéreas superiores ocorre de forma contínua, envolvendo despertar relacionado a esforço ventilatório, limitação ou redução (hipopneia) ou ausência completa (apneia) de fluxo aéreo na presença de movimentos respiratórios torácicos e abdominais (caracterizando evento obstrutivo). A alteração de ventilação está, em geral, associada à dessaturação de oxi-hemoglobina e, eventualmente, a hipercapnia (EPSTEIN et al., 2009b; FERNANDA HADDAD, 2013; VEASEY; ROSEN, 2019; ZANCANELLA et al., 2014b).

O tratamento da OSA inclui diversas modalidades. Recomenda-se o tratamento e prevenção de fatores de risco, evitando-se tabagismo, redução do consumo de álcool e de medicamentos hipnóticos benzodiazepínicos, bem como redução ponderal nos casos de sobrepeso e obesidade. Nos pacientes em que há predomínio ou exclusividade dos eventos ventilatórios em decúbito dorsal (OSA posicional), o tratamento poderá ser direcionado à

modificação de decúbito, evitando-se a posição supina. O tratamento farmacológico é muito restrito, sendo limitado à correção da EDS, nos casos em que não houve melhora sintomática com as demais medidas, com uso de modafinil. Demais medicações, como reposição de estrógeno no período do climatério, fluoxetina, melatonina, não apresentaram melhora clínica ou polissonográfica comprovada. Casos leves a moderados podem ser tratados com uso de dispositivos intraorais. O tratamento cirúrgico é limitado para casos específicos, com alterações anatômicas responsáveis pela obstrução de vias aéreas superiores, podendo incluir uvulopalatofaringoplastia, uvuloplastia assistida por laser, cirurgia maxilo-mandibular e redução volumétrica do palato mole com emprego de radiofrequência. Entretanto, o uso de CPAP (pressão contínua das vias aéreas superiores) é considerado como o padrão-ouro do tratamento atualmente, sendo indicada desde casos de ronco primário até OSA grave. O tratamento com CPAP não é curativo, sendo sua interrupção logo seguida de recidiva do quadro e dos sintomas (EPSTEIN et al., 2009b; FERNANDA HADDAD, 2013; VEASEY; ROSEN, 2019; ZANCANELLA et al., 2014b).

1.2.4. Polissonografia no diagnóstico de Apneia Obstrutiva do Sono

Independente do critério empregado para o diagnóstico de OSA, a PSG é indispensável para o mesmo, baseando-se principalmente no AHI. Este índice serve não somente para o diagnóstico de OSA, como também para a sua graduação. Dois tipos de eventos respiratórios são necessários para determinar este índice: hipopneias (caracterizadas por redução do fluxo aéreo nasal, pelo registro na cânula nasal, associada a despertares breves ou a dessaturação da oxi-hemoglobina) e apneias (ausência de fluxo aéreo nasal, com registro pelo termistor). O índice é calculado pela divisão entre a soma dos eventos respiratórios (apneias, hipopneias) pelo tempo total de sono. O AHI pode variar de uma noite para a outra e também sofre influência do peso, da posição corporal, da idade, do uso de medicações e de álcool. Considera-se como OSA leve o paciente que tiver AHI entre 5 e 15 eventos/hora; como moderada, quando o AHI estiver entre 15 e 30 eventos por hora; e como grave, quando o AHI for superior a 30 eventos/hora. Demais parâmetros da PSG não são empregados para diagnóstico ou graduação da OSA, incluindo nível de SATO₂, arquitetura do sono ou índices de despertares (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014^a (KAPUR et al., 2017; VEASEY; ROSEN, 2019). Caso sejam registrados despertares relacionados a esforço respiratório (RERA), o índice determinado é denominado de índice de distúrbios respiratórios, incluindo apneias, hipopneias e RERAs, divididos pelo tempo total de sono (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

Diferentes níveis de PSG podem ser empregados para diagnóstico de OSA, na dependência da coexistência de outras patologias ou da probabilidade pré-teste de OSA. A PSG de nível I inclui, como anteriormente descrito, o registro simultâneo de EEG, eletrooculograma, eletrocardiograma, eletromiografia do mento e dos membros inferiores, fluxo aéreo nasal, esforço respiratório torácico e abdominal, oximetria de pulso, microfone para ronco, sensor de posição corporal, associado a registro em vídeo e com acompanhamento de técnico (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b). Os demais níveis de PSG (de II a IV) registram menor número de parâmetros e não são acompanhados por técnico, podendo ser realizados no domicílio. No entanto, conforme recomendações da AASM, a PSG de nível I é a única que possibilita o diagnóstico de OSA em indivíduos com outras patologias (como doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças neuromusculares, acidente vascular encefálico, obesidade mórbida, insônia grave e síndrome de hipoventilação-obesidade) e em pacientes com probabilidade pré-teste de OSA baixa (KAPUR et al., 2017). Da mesma forma, PSG de níveis II a IV não são adequadas para a avaliação diagnóstica de outros transtornos de sono, para os

quais se indica PSG de nível I. Entre estas condições incluem-se transtorno de comportamento de sono REM, parassônias para as quais é necessário diagnóstico diferencial com crises epilépticas noturnas, transtorno de movimentos periódicos dos membros inferiores, entre outros. Para níveis de PSG que não registram o EEG, o AHI é determinado não pelo tempo total de sono (uma vez que não é possível o estagiamento de sono sem EEG), mas pelo tempo total de exame. Desta forma, há possibilidade de subestimar o AHI, especialmente em indivíduos com insônia. Em indivíduos com menores níveis de dessaturação da oxi-hemoglobina – pessoas jovens, eutróficas e mulheres premenopausa – o uso de PSG de níveis II a IV pode frequentemente subestimar o AHI (KAPUR et al., 2017; VEASEY; ROSEN, 2019; ZANCANELLA et al., 2014b).

Os critérios para estagiamento de eventos respiratórios modificaram-se ao longo dos anos (FIGURAS 11 a 15). Atualmente, os critérios recomendados para estagiamento de apneia em adultos incluem (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b):

- a) Queda $\geq 90\%$ do sinal em relação ao nível pré-evento, registrada no termistor oronasal, do fluxo de pressão positiva de via aérea ou sensor alternativo;
- b) Duração da queda do sinal $\geq 90\%$ tem duração ≥ 10 segundos;
- c) Para estagiamento de apneia, não há critérios de dessaturação da oxi-hemoglobina ou despertar.

As apneias são classificadas como obstrutivas, centrais ou mistas, conforme o esforço respiratório torácico ou abdominal presente ao longo do evento. Desta forma, apneia obstrutiva é aquela em que o esforço respiratório se mantém ao longo de todo o evento, na ausência de fluxo aéreo. Nas apneias centrais, ao contrário, tanto o fluxo aéreo nasal como o esforço respiratório estão ausentes ao longo do evento. Nas apneias mistas, por outro lado, o esforço respiratório está ausente no início do evento, com retomada deste na segunda porção deste (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

Para as hipopneias, os critérios atualmente adotados pela AASM (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b) incluem os seguintes:

- a) Queda de $\geq 30\%$ do sinal em relação ao nível pré-evento, empregando a cânula de pressão nasal, do fluxo do dispositivo de pressão positiva de via aérea ou de sensor alternativo;
- b) A duração da queda $\geq 30\%$ é ≥ 10 segundos;
- c) Há queda de saturação de oxi-hemoglobina $\geq 3\%$ em relação ao nível pré-evento ou o evento é associado a despertar.

As hipopneias são classificadas como obstrutivas ou centrais. Neste caso, a classificação é considerada como opcional pelo manual da AASM. Hipopneias obstrutivas são consideradas se qualquer um dos critérios estiver presente: presença de ronco durante o evento; aumento do achatamento inspiratório da cânula ou do dispositivo de pressão positiva em relação ao nível pré-evento; presença de respiração paradoxal, que ocorre durante o evento, mas não na respiração que o antecede. Para apneias centrais, ao contrário, nenhum destes critérios anteriores pode estar presente (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

De acordo com o Manual da AASM, o registro de RERA é opcional. Este evento deve ser estagiado quando houve uma sequência de respiração de duração ≥ 10 segundos, caracterizada pelo aumento do esforço respiratório ou pelo achatamento da porção inspiratória da cânula de pressão nasal (em exames diagnósticos) ou do fluxo no dispositivo de pressão positiva (exame de titulação) levando a despertar do sono. Para o registro de RERA, o evento não pode preencher os demais critérios anteriormente descritos para apneia ou para hipopneia (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

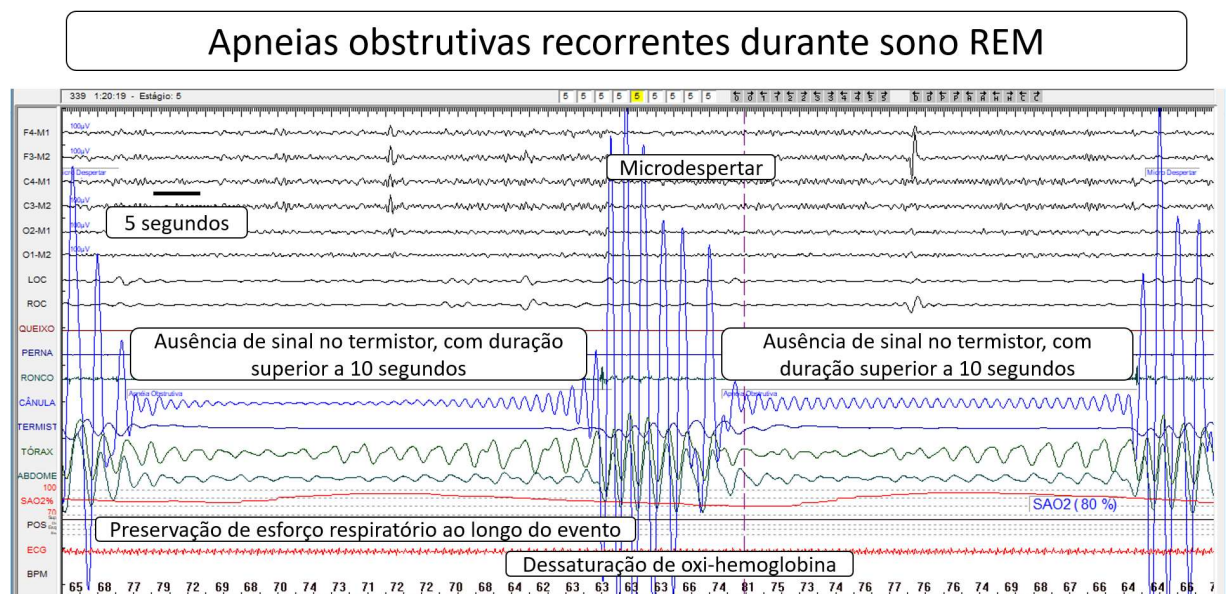


FIGURA 9 – Época de 120 segundos de polissonografia com registro de apneias obstrutivas recorrentes. Observe a ausência de fluxo aéreo nasal no termistor, associada à preservação de esforço respiratório nas cintas torácica e abdominal. Filtros habituais (AASM, 2014).

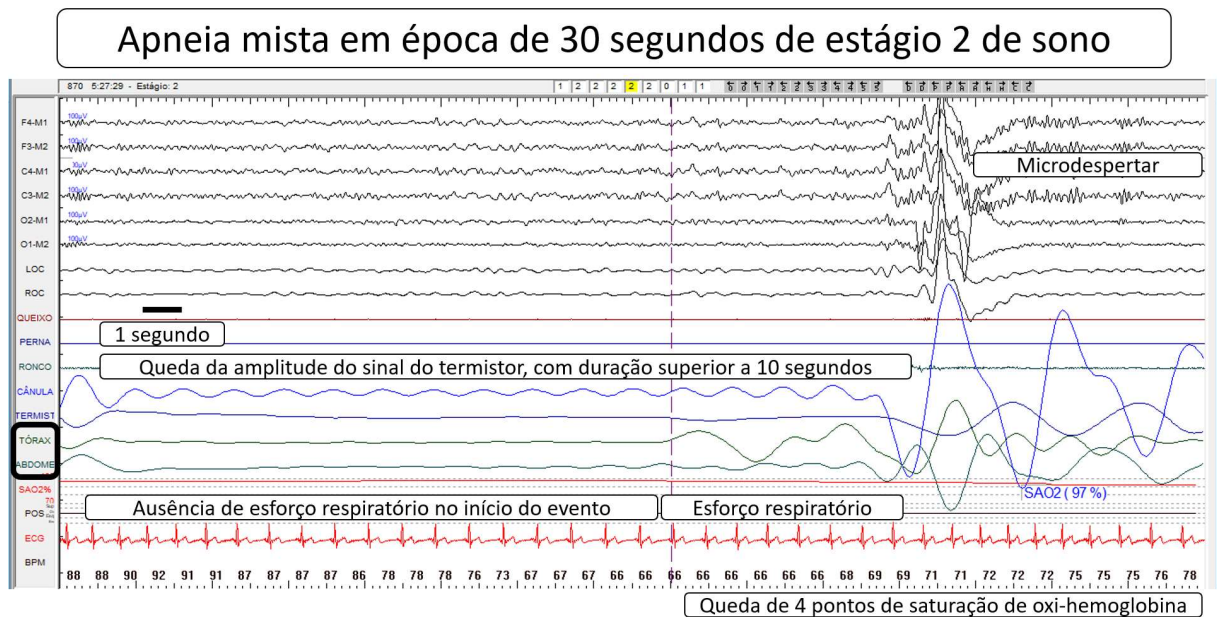


FIGURA 10- Apneia mista registrada em época de 30 segundos de estágio 2 de sono. Observe a ausência de sinal de fluxo aéreo nasal no termistor. Não há esforço respiratório nos 3/4 iniciais do evento, com retomada do mesmo ao final. Filtros habituais (AASM, 2014).

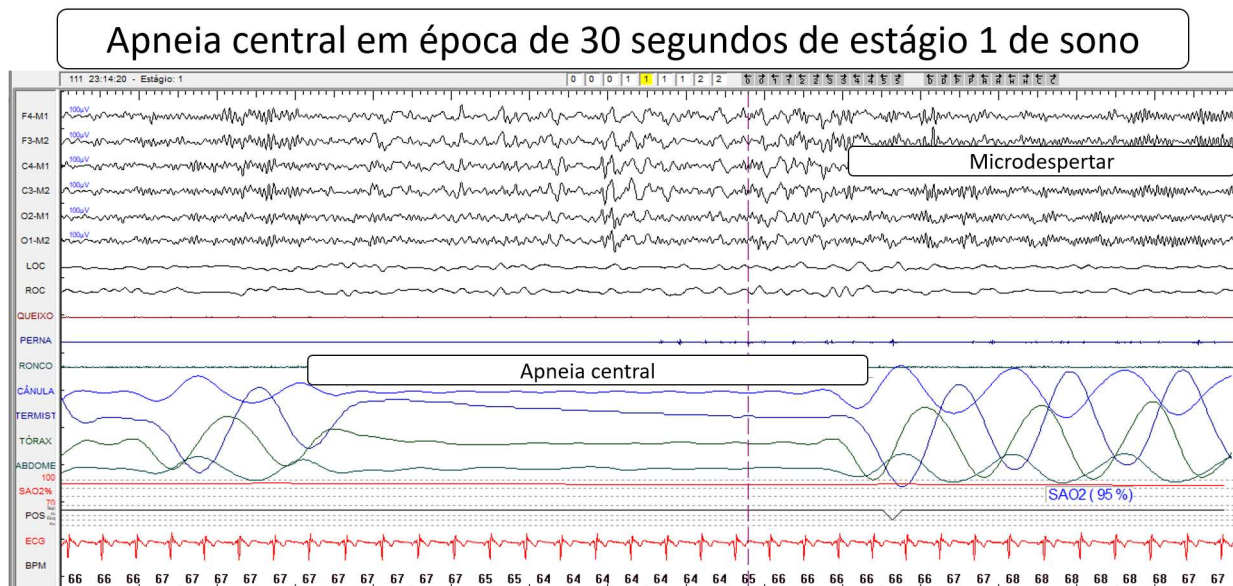


FIGURA 11- Apneia central em época de 30 segundos de sono (estágio N1). Observe a ausência de esforço respiratório, tanto torácico como abdominal, ao longo de todo evento. O evento respiratório se encerra com microdespertar, não necessário para estagiamento. Não foi observada dessaturação da oxi-hemoglobina. Filtros habituais (AASM, 2014).

Uma vez que os eventos respiratórios são apropriadamente estagiados, estima-se o AHI. Para este índice, divide-se o número de apneias e hipopneias (independente de sua classificação como obstrutivos, centrais e mistos) pelo número de horas de sono (para PSG de nível I e II) e pelo número de horas de exame (para os demais níveis de PSG). Como opção, pode-se descrever o índice por posição corporal (decúbito lateral ou ventral) e por estágio de sono (sono não REM e sono REM). Caso tenha sido feito o registro de RERA, o índice de distúrbios respiratórios incluirá as apneias, hipopneias e RERA, mantendo-se o mesmo denominador (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b). Apesar de ambos índices poderem ser empregados no diagnóstico e graduação de OSA, conforme critérios da ICSD-III, na literatura médica, há uso quase que consensual do AHI como critério diagnóstico (ZANCANELLA et al., 2014a).

Além das apneias e hipopneias, faz parte da avaliação respiratória da PSG o registro de SATO2, determinando-se os níveis basal, médio, mínimo e máximo, em sono, bem como o tempo total de sono com níveis de SATO2 inferior a 90%. No entanto, como acima descrito, a análise dos níveis de SATO2 não é empregada para diagnóstico ou para determinação de gravidade de OSA (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

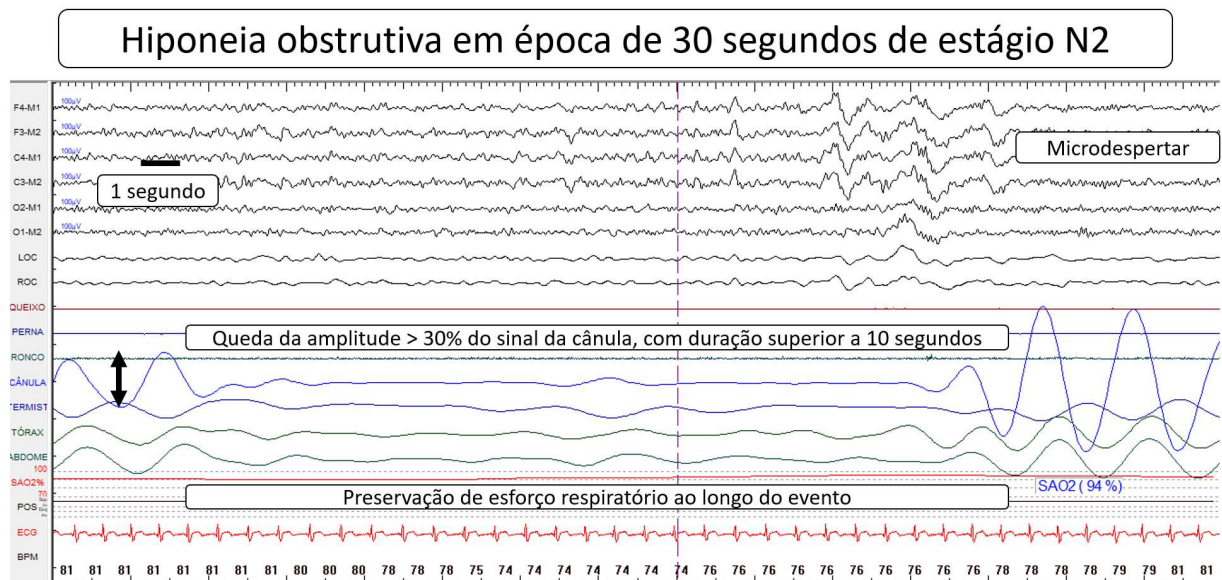


FIGURA 12 - Hipopneia obstrutiva em época de 30 segundos de estágio N2. Observe a redução da amplitude de sinal > 30% em relação ao nível pré-evento (seta) na cânula nasal. Há discreta redução da amplitude do sinal do termistor, não preenchendo critérios para apneia (< 90%). A hipopneia é associada a microdespertar. Foi registrada dessaturação da oxihemoglobina > 3% (na época seguinte – não mostrada na figura). Filtros habituais (AASM, 2014).

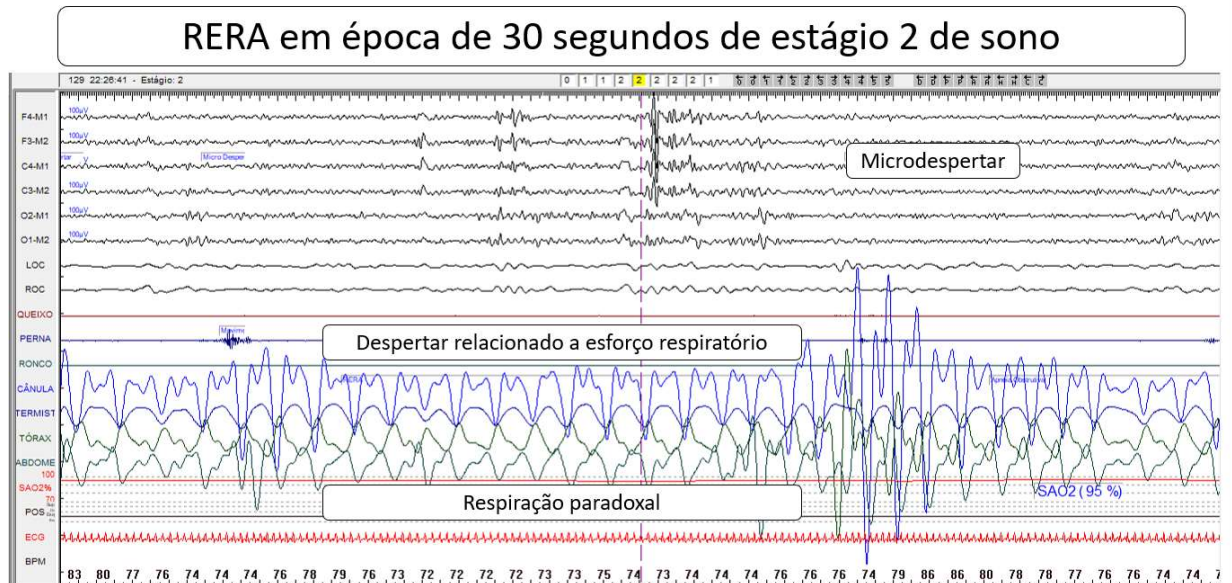


FIGURA 13 - Despertar relacionado a esforço respiratório (do inglês, RERA) em época de 30 segundos de estágio N2. Observe o achatamento do sinal da cânula, com presença de chafradura. O evento apresenta duração superior a 10 segundos, não preenchendo critérios de amplitude para estagiamento de hipopneia. Há aumento do esforço respiratório ao término do evento, associado a microdespertar.

O tratamento de OSA é determinado pela gravidade da condição e é direcionado para a redução da pressão crítica de fechamento das vias aéreas superiores. O tratamento é recomendado para todos os pacientes com OSA de grau moderado a acentuado ($AHI \geq 15$ eventos/hora), bem como para indivíduos com AHI inferior, porém com sintomas de EDS, comprometimento cognitivo, alterações de humor, insônia ou com comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca isquêmica ou AVC. Medidas iniciais incluem evitar o uso de substâncias e de medicações que exacerbem apneias ou que comprometam o *drive* ventilatório, como benzodiazepínicos, relaxantes musculares, opioides e álcool. Da mesma forma, recomenda-se cessar tabagismo, evitar refeições copiosas à noite e privação de sono. Exercícios físicos e redução ponderal são indicadas como medidas adjuvantes, ainda que de pouco impacto no quadro. Congestão nasal deve ser avaliada e corrigida. Para pacientes com OSA de predomínio posicional, indica-se tratamento posicional, que consiste em manter decúbito lateral durante o sono. Não há tratamento farmacológico para OSA, com base e evidências clínicas. Suplementação com oxigênio inalatório não é indicado para pacientes com OSA (CAPLES et al., 2010; EPSTEIN et al., 2009b; FERNANDA HADDAD, 2013; PATIL et al., 2019; RAMAR et al., 2015; STROLLO et al., 2014; VEASEY; ROSEN, 2019; WOODSON et al., 2018; ZANCANELLA et al., 2014b). Para quadros de leve a moderada intensidade, podem ser empregados fonoterapia para motricidade oral e/ou aparelhos intraorais (RAMAR et al., 2015). Os aparelhos intraorais para tratamento de OSA apresentam melhores resultados em

pacientes mais jovens, com menor BMI, menor circunferência cervical, menor AHI e com OSA posicional (ZANCANELLA et al., 2014b).

Pressão positiva contínua de vias aéreas superiores (CPAP) é considerado como efetivo no controle de OSA de qualquer intensidade. O CPAP provê nível constante de pressão de ar ambiente tanto durante a inspiração como a expiração, geralmente em contato com o paciente com máscara nasal. A maior limitação do tratamento com CPAP refere-se à adesão. Considerando-se adesão como o uso de CPAP por mais de 4 horas por período de 70% das 90 noites iniciais de tratamento, estima-se que entre 46 a 83% dos pacientes com OSA não são aderentes ao tratamento (WEAVER; GRUNSTEIN, 2008; ZANCANELLA et al., 2014b). Outra modalidade de ventilação não invasiva indicada para tratamento da OSA é o uso de pressão positiva de vias aéreas em dois níveis (BiPAP). Nesta situação, há dois níveis distintos de pressão: inspiratório e expiratório. A ideia é reduzir a pressão expiratória, diminuindo o desconforto e recrutamento da musculatura abdominal e torácica durante a expiração. Indicações adicionais de BiPAP incluem insuficiência cardíaca, doenças neuromusculares, doença pulmonar restritiva, apneia central do sono, síndrome de apneia complexa ou relacionada ao tratamento com pressão positiva e síndromes de hipoventilação-obesidade (CAPLES et al., 2010; FERNANDA HADDAD, 2013; PATIL et al., 2019; RAMAR et al., 2015; STROLLO et al., 2014; VEASEY; ROSEN, 2019; ZANCANELLA et al., 2014b).

Alternativas cirúrgicas são atualmente reservadas para pacientes com deformidades craniofaciais, hipertrofia de adenoides e de amígdalas. Há evidências de que uvulopalatofaringoplastia e, em especial, técnicas de avanço mandibular possam ser benéficas no tratamento com pacientes bem selecionados com OSA moderada a grave (CAPLES et al., 2010; EPSTEIN et al., 2009b; FERNANDA HADDAD, 2013; PATIL et al., 2019; VEASEY; ROSEN, 2019; WOODSON et al., 2018; ZANCANELLA et al., 2014b). Cirurgia bariátrica é considerada como alternativa efetiva e como adjuvante ao tratamento com CPAP em pacientes com $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$. Em uma meta-análise, avaliando um total de 69 estudos, incluindo 13.900 pacientes, evidenciou-se que havia melhora de OSA em mais de 75% dos casos tratados com cirurgia bariátrica. Dentre as técnicas, procedimentos como *bypass* gástrico com Y de Roux, gastrectomia laparoscópica e diversão bileopancreática foram os mais eficazes neste sentido. Por outro lado, banda gástrica foi o procedimento menos eficaz no tratamento de OSA (SARKHOSH et al., 2013). Pacientes mais jovens e com menor AHI pré-operatório parecem se beneficiar mais da cirurgia bariátrica, com maiores chances de interromper tratamento com CPAP no período pós-operatório (MAGNE et al., 2019).

A nova alternativa do tratamento inclui implante de estimuladores de nervo hipoglosso durante o sono, com contração da musculatura de língua e abertura das vias aéreas superiores, em eficácia mantida após 5 anos de tratamento. A principal indicação desta modalidade é em adultos com mais de 22 anos, com BMI < 32 kg/m² e com AHI entre 20 a 65 eventos por hora e menos de 25% de eventos centrais ou mistos. Esta modalidade pode ser indicada para pacientes que não toleram tratamento com CPAP (EPSTEIN et al., 2009a; FERNANDA HADDAD, 2013; PATIL et al., 2019; STROLLO et al., 2014; VEASEY; ROSEN, 2019; WOODSON et al., 2018; ZANCANELLA et al., 2014b).

1.2.5. Síndrome das pernas inquietas (RLS) ou doença de Willis-Ekbom e movimentos periódicos dos membros inferiores no sono

“(...) when being in bed, they betake themselves to sleep, presently in the arms and legs, leaping and contractions of the tendons and so great the restlessness and tossing of their members ensue that the diseased are no more able to sleep, that if they were in place of greatest torture”.

Thomas Willis, 1685 – Instructions for Curing the Watching Evil (WILLIS, 1992)

Ainda que a descrição original remonte ao século XVII, foi somente em 1945 que Karl Axel Ekbom estabeleceu o quadro clínico mais detalhado da síndrome (PEARCE, 2005; TEIVE; MUNHOZ; BARBOSA, 2009). A RLS é uma condição neurológica que se manifesta por necessidade ou urgência em mover as pernas, que ocorre em repouso, com o indivíduo deitado ou sentado, sendo aliviada pelo movimento e com forte tendência circadiana, piorando ao final do dia ou à noite. Em decorrência do padrão temporal dos sintomas, RLS pode ser associada com insônia inicial ou de manutenção, sintomas mais prevalentes nesta população do que em controles, com OR entre 1,7 a 3,5. Estima-se que queixas insatisfação com sono ocorram em 60 a 90% dos portadores de RLS, sendo a principal razão de procura de tratamento médico. A patologia pode ser tanto genética (RLS familiar ou primária) como secundária a doenças e condições diversas, especialmente associadas a carência de ferro, incluindo insuficiência renal crônica, anemia ferropênica, gestação, entre outras. Há forte associação com baixos níveis de ferritina, podendo ser tratada com suplementação de ferro nestes casos (FROHLICH et al., 2015; GARCIA-BORREGUERO et al., 2016; LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018).

Diversos estudos populacionais estimam uma prevalência de RLS oscilando de 5 a 10% entre europeus e norte-americanos (KOO, 2015; ZUCCONI; FERINI-STRAMBI, 2004). Na atenção primária, a prevalência é maior, com cifras em torno de $19,5 \pm 7,9\%$ (LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018). Estima-se que sintomas moderados a intensos, com indicação de tratamento específico, ocorram entre 2 a 3 % da população geral. A prevalência de RLS é inferior em asiáticos (0,9 – 7,2%) e hispânicos (0,8 – 3,2%) (KOO, 2015; LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018). No Brasil, um estudo epidemiológico na cidade de Cássia dos Coqueiros, no norte de São Paulo, com uma população de ascendência predominantemente italiana e portuguesa, identificou uma prevalência de RLS de 6,4% entre adultos (ECKELI et al., 2011). Apesar da elevada prevalência em países ocidentais, estima-se que cerca de 15% do

total de pacientes, portadores de formas mais graves da condição, procurem atenção médica (ZUCCONI et al., 2006).

A RLS predomina nas mulheres e pode ocorrer em qualquer faixa etária (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Os casos primários têm início na 3ª ou 4ª décadas, estimando-se que um terço dos casos manifesta sintomas antes dos 21 anos (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Diversos estudos epidemiológicos apontam para aumento da prevalência de RLS com a idade, o que ocorre até a 6ª ou 7ª décadas de vida (ECKELI et al., 2011). A prevalência de RLS entre 8 a 17 anos foi descrita em 2%. Sintomas de RLS de moderada a grave intensidade foram observados em 0,5% das crianças entre 8 a 11 anos e em 1,0% nos adolescentes com idades entre 11 a 17 anos (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a).

Ainda que seja uma condição relativamente frequente e de descrição não tão recente, a RLS é pouco diagnosticada, por ser pouco conhecida pela comunidade médica. Em 1990, foram estabelecidos critérios diagnósticos na primeira edição da classificação internacional de doenças de sono (LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018). Estes critérios de diagnóstico foram revistos posteriormente, em 1995, pelo *International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG), sendo modificados após este período (WINKELMAN; FINN; YOUNG, 2006).

De acordo com o consenso atual de critérios diagnósticos do IRLSSG para RLS, o diagnóstico da condição é clínico, sem necessidade de realização de exames complementares. RLS considerada como uma doença neurológica sensitivo-motora que seguidamente compromete o sono noturno e a qualidade de vida. A expressão clínica da RLS é bastante variável, sendo determinada por fatores genéticos, ambientais e médicos. Os sintomas podem variar muito em sua frequência, podendo ocorrer diariamente ou menos de uma vez ao mês, e em sua intensidade, de leve a grave. Casos mais leves e de sintomas infrequentes não necessitam de tratamento medicamentoso contínuo. Há também possibilidade de remissão espontânea dos sintomas, por intervalos variáveis de dias a meses. O IRLSSG propõe cinco critérios diagnósticos essenciais para RLS em adultos, conforme apresentado no QUADRO 14 (ALLEN et al., 2014a).

Em relação à natureza das sensações dos membros inferiores, o paciente irá perceber uma necessidade de mover as pernas, que seguidamente (mas não sempre) é associada a outras sensações desagradáveis e disestesias. Adjetivos empregados na descrição incluem: choques elétricos, queimação, picadas de insetos, coceira, inquietação, irritação, etc. Sensações dolorosas podem ser descritas entre 24 a 61% dos pacientes. Ocasionalmente, no entanto, o paciente não irá descrever essas sensações, percebendo unicamente a necessidade de mover os

membros (ALLEN et al., 2014a; FROHLICH et al., 2015; LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018).

**QUADRO 14 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO PARA SÍNDROME DAS PERNAS
INQUIETAS OU DOENÇAS DE WILLIS-EKBOM, DE ACORDO COM
*INTERNATIONAL RESTLESS LEGS SYNDROME STUDY GROUP***

- (1) Necessidade de mover as pernas, seguidamente, mas nem sempre, associada ou provocada por sensações desagradáveis ou desconfortáveis das pernas. O IRLSSG descreve que os sintomas também podem ocorrer em outras partes do corpo, incluindo os membros superiores;
- (2) A necessidade de mover as pernas ou os sintomas desagradáveis que a acompanham iniciam-se ou pioram durante períodos de repouso ou inatividade, tais como sentar ou deitar;
- (3) A necessidade de mover as pernas ou os sintomas desagradáveis que a acompanham são parcial ou completamente aliviados pelo movimento, como caminhar ou alongar os membros inferiores, enquanto o movimento continuar;
- (4) A necessidade de mover as pernas ou os sintomas desagradáveis que a acompanham durante o repouso ou inatividade são exacerbados ao final da tarde ou à noite, em comparação com o restante do dia;
- (5) A ocorrência das manifestações acima não é decorrente de outra condição médica ou comportamental, como mialgia, estase venosa, edema dos membros inferiores, artrite, câibras, desconforto posicional ou movimentos habituais.

Fonte: Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15(8):860-873. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.025.

Quanto à localização, a maioria dos pacientes irá perceber o desconforto nas pernas, predominando nas panturrilhas. Eventualmente, outras regiões dos membros inferiores podem ser acometidas, incluindo as coxas e os pés. Mais raramente, outras topografias podem ser afetadas, incluindo os membros superiores, abdome e a genitália. Independentemente da localização, a grande maioria dos pacientes refere as sensações como profundas (“no osso”, “na carne”). Geralmente, a sensação é bilateral (em torno de 2/3 dos casos), podendo ser assimétrica

em uma minoria (< 10%) (ALLEN et al., 2014b; FROHLICH et al., 2015; LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018; RINALDI et al., 2016).

Outra característica fundamental é a ocorrência das sensações em situações em que o indivíduo está em repouso, como, por exemplo, sentado ou deitado. Imobilização forçada, como ocorre com limitação de movimentos, por estar em voo, com cinto afivelado, em uma igreja, teatro ou cinema, na cama ou maca em um hospital, aumenta a intensidade dos sintomas. De fato, se o paciente tolerar bem voos longos, sem uso de medicação, o diagnóstico pode ser inclusive questionado. No entanto, deve-se ter em mente que os sintomas podem ser aliviados conforme a atenção ou distração do indivíduo. Tipicamente, os sintomas são reduzidos com aumento de atenção, tanto em tarefas motoras como não-motoras (por exemplo, na direção de automóvel, trabalho em computador, trabalhos manuais e assim por diante). Ao contrário, redução dos níveis de atenção e situações tediosas tendem a aumentar os sintomas de RLS (sentado como passageiro de carro, assistindo à televisão ou no cinema) (ALLEN et al., 2014b; FROHLICH et al., 2015; LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018).

Os sintomas de RLS melhoram com movimento, como caminhada, com massagem ou alongamento. A melhora sintomática irá persistir enquanto o movimento continuar. Uma vez que a situação de repouso tenha sido retomada, há recorrência dos sintomas. A necessidade de movimento para alívio das queixas leva ao comprometimento do sono do paciente, dada à tendência de ocorrência dos sintomas à noite ou à tarde (ALLEN et al., 2014b; FROHLICH et al., 2015; LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018).

De fato, a variação circadiana dos sintomas é uma das características fundamentais da RLS. Em casos em que o quadro é mais grave, o paciente poderá experimentar sintomas ao longo de todo o dia, com tendência à piora ao final da tarde e início da noite e com recordação de que, no início do quadro clínico, os sintomas se restringiam ao período noturno. Evidências mais objetivas apontam para pico de sintomas entre meia noite e uma hora da manhã, com menor prevalência de queixas entre 9 e 11 horas da manhã (ALLEN et al., 2014b; FROHLICH et al., 2015; LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018).

O IRLSSG determina especificadores para o curso clínico da RLS, sendo classificada em: (1) RLS crônica ou persistente, quando os sintomas, se não tratados, ocorrem, em média, duas vezes por semana, no último ano; ou (2) RLS intermitente, considerada como presente nos casos em que os sintomas, se não tratados, ocorrem com frequência inferior a 2 noites por semana, no último ano, mas com frequência de, no mínimo, cinco eventos ao longo da vida. Além destes, o IRLSSG determina especificadores de significado clínico, considerando que os sintomas de RLS causam desconforto ou comprometimento social, ocupacional, educacional

ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo, com impacto no sono, na vitalidade e energia, nas atividades diárias, no comportamento, na cognição e no humor (ALLEN et al., 2014b).

Além dos cinco critérios diagnósticos principais para RLS, o IRLSSG também descreve manifestações clínicas de suporte, as quais não são essenciais para o diagnóstico, mas que são associadas a este e que devem ser descritas se presentes. Estas manifestações de suporte incluem: (a) movimentos periódicos das pernas em sono (PLMS) ou em vigília, em intensidade ou frequência além do esperado para a idade ou condição médica; (b) resposta positiva ao tratamento com agentes dopaminérgicos, ao menos quando iniciados; (c) história familiar positiva de RLS em parentes de primeiro grau; (d) ausência de sonolência diurna excessiva, a exemplo do que ocorre em outras doenças como insônia crônica (ALLEN et al., 2014b). Estima-se que cerca de 80% dos pacientes com RLS apresentem PLMS (MONTPLAISIR et al., 1997) e que a resposta ao tratamento com agentes dopaminérgicos seja observada em 60 a 75% dos casos (LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018). História familiar é descrita em cerca de 20% dos indivíduos com diagnóstico de RLS, sendo superior nos casos de crianças, em torno de 71 a 80% dos casos (LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018). Pacientes com RLS familiar têm início dos sintomas mais precocemente em relação aos com forma esporádica (ZUCCONI; FERINI-STRAMBI, 2004).

Os critérios diagnósticos do ILRSSG foram validados e aprovados pela Academia Brasileira de Neurologia, em seu consenso, para uso em nosso meio (FROHLICH et al., 2015). Também há ampla aceitação dos critérios na literatura médica mundial (LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018).

Apesar de o diagnóstico de RLS ser clínico e de não haver marcadores biológicos para o diagnóstico, a condição está frequentemente associada a PLMS. Os PLMS são movimentos recorrentes de flexão dorsal do pé no tornozelo e dos artelhos, que podem ser associados a flexão do joelho e do quadril, que ocorrem durante o sono. Assim como os sintomas de RLS, os movimentos periódicos ocorrem com variação circadiana, predominando à noite (ALLEN et al., 2014b; PICCHIETTI et al., 2015). Cabe aqui uma importante ressalva, no que diz respeito ao diagnóstico de RLS e a PLMS – ver FIGURA 16. O registro de tono muscular dos membros inferiores é recomendado pela AASM para documentação de movimentos das pernas, colocados sobre o músculo tibial anterior (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b). A descrição inicial de que PLMS ocorrem em pacientes com RLS foi realizada na Itália, por Lugaresi e Coccagna, em 1962 (COCCAGNA et al., 2004). Movimentos periódicos, em sono e, especialmente, em vigília, são o único sinal conhecido de RLS, podendo ser registrados

na PSG ou no teste de imobilização forçada (ALLEN et al., 2014b). De fato, como anteriormente citado, Montplaisir e colaboradores descreveram que PLMS ocorrem em cerca de 80% dos pacientes com RLS (MONTPLAISIR et al., 1998). No entanto, a presença de PLMS não é necessária, nem suficiente para o diagnóstico de RLS, podendo ocorrer em associação com outras condições médicas e em decorrência do uso de medicamentos (ALLEN et al., 2014b). O diagnóstico de RLS, como anteriormente descrito, é clínico. O papel da PSG em casos de RLS está restrito à investigação de comorbidades, com OSA, ou de dúvidas diagnósticas. Por outro lado, a ocorrência de PLMS de forma isolada, não associada a outros transtornos de sono, como, por exemplo, RLS, narcolepsia, distúrbio de comportamento do sono REM, OSA, ou a uso de medicações, recebe a denominação de transtorno de movimentos periódicos dos membros em sono (PLMD). Esta condição é relativamente rara, em comparação com RLS e nem sempre requer tratamento específico. A relação entre RLS e PLMS é apresentada na FIGURA 16.

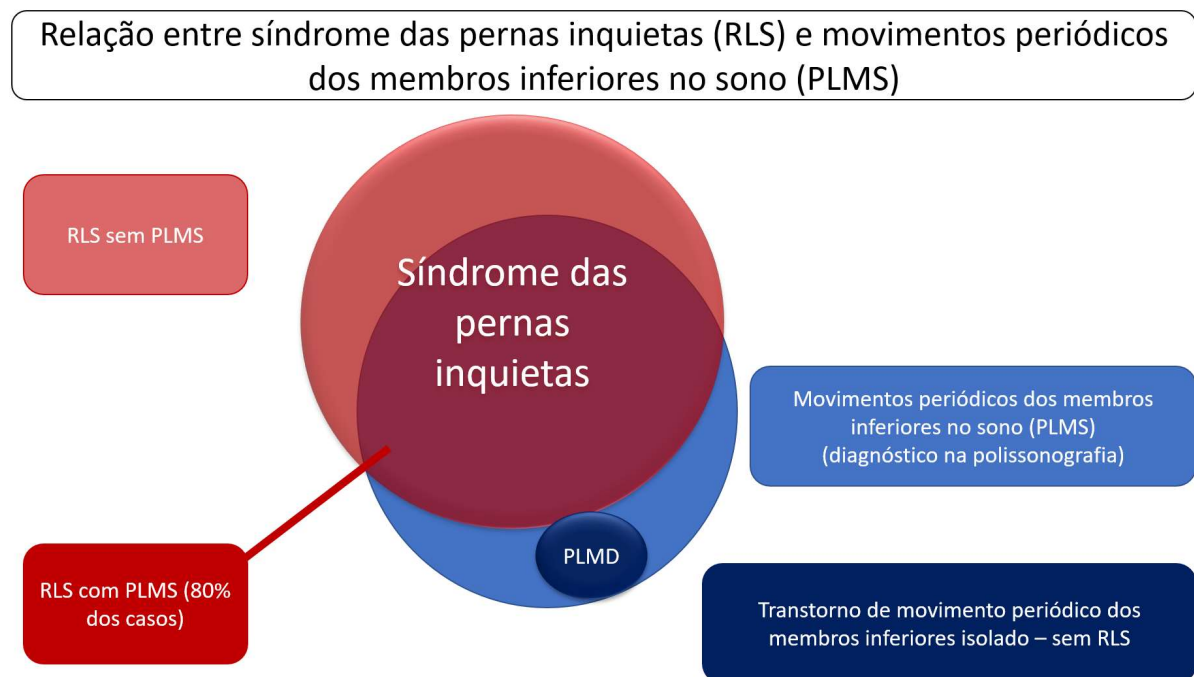


FIGURA 14 – Relação entre síndrome das pernas inquietas e movimentos periódicos dos membros inferiores. RLS = síndrome das pernas inquietas/doença de Willis-Ekbom; PLMD = transtorno de movimentos periódicos dos membros inferiores; PLMS = movimentos periódicos dos membros inferiores no sono. Modificado de *American Academy of Sleep Medicine. An introduction to sleep medicine*, 2018.

A gravidade da RLS pode ser quantificada com emprego de escalas. Destas a mais aceita na literatura é a desenvolvida pelo IRLSSG (WALTERS et al., 2014b). Entretanto, a escala não é capaz de definir diagnósticos diferenciais e/ou comorbidades, permitindo unicamente definir

a gravidade da condição em determinado momento. É útil para seguimento do tratamento (LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018).

Entre as medicações descritas como indutoras de PLMS ou de RLS, incluem-se anti-histamínicos, antipsicóticos (como aripiprazol, clozapina, haloperidol, lurasidona, quetiapina, risperidona, olanzapina), antidepressivos (antidepressivos tricíclicos, inibidores de recaptção da serotonina, mirtazapina, venlafaxina, desvenlafaxina, trazodona, duloxetine), carbonato de lítio, oxibato de sódio, zonisamida e topiramato (HOQUE; CHESSON, 2010; KOLLA; MANSUKHANI; BOSTWICK, 2018; LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018; PATATANIAN; CLABORN, 2018). Dentre os antidepressivos, praticamente todas as drogas já foram descritas como potencializadoras ou provocadoras de sintomas de RLS, à exceção da bupropiona, agente com atividade dopaminérgica. Como RLS pode ser associada com condições como depressão, ansiedade, fibromialgia e CID, a exacerbação sintomática dos sintomas de RLS em decorrência do uso de medicações comumente prescritas para estas patologias é um fato bastante relevante (KOLLA; MANSUKHANI; BOSTWICK, 2018).

Diversas condições são associadas ao aumento de prevalência de RLS. A deficiência de ferro, especialmente se associada com anemia ferropênica, é uma das condições mais frequentemente relacionadas com RLS, com prevalência variando entre 25 a 35%. Gestação está incluída entre as situações associadas com carência de ferro, geralmente se resolvendo no período do puerpério. Insuficiência renal crônica está relacionada com RLS, com prevalência de 15 a 68% nesta população específica. Fatores de risco nestes pacientes incluem uso de inibidores de canais de cálcio, baixos níveis de paratormônio e de coeficiente de saturação da transferrina e DM tipo 2. Não há consenso sobre associação de RLS e doenças cardiovasculares, mas parece haver leve aumento de risco de doença cardiovascular (doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca) em pacientes com RLS, especialmente entre as mulheres (FROHLICH et al., 2015; LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018; STEVENS, 2015). A associação com doença de Parkinson, anteriormente considerada como bastante significativa (ZUCCONI et al., 2006), tem sido recentemente questionada (TRENKWALDER et al., 2016). Aparentemente, RLS não é mais frequente em pacientes com doença de Parkinson *de novo*, sem tratamento. Em comparação com a população geral, tanto na Noruega (15,3 versus 9,6%) e na Itália (5,5 versus 4.3%). No entanto, em pacientes com doença de Parkinson tratada, a prevalência é superior do que na população geral. Não há evidências suficientes para estabelecer associação de RLS com outras condições, como doença pulmonar obstrutiva crônica, acidente vascular encefálico, esclerose múltipla (TRENKWALDER et al., 2016). A associação de RLS com cefaleias primárias, especialmente migrânea, será discutida mais adiante.

Como acima descrito, não há necessidade de nenhum exame complementar para diagnóstico de RLS (ALLEN et al., 2014a). Entretanto, se realizada, por outras indicações, como, por exemplo, para avaliação de transtornos respiratórios de sono, a PSG pode registrar a ocorrência de PLMS. Além do aumento do índice de PLMS, a PSG de pacientes com RLS pode evidenciar aumento da latência de início de sono, diminuição do tempo total de sono, aumento do índice de despertares breves e alterações do tempo percentual de sono REM (HORNYAK et al., 2007; WINKELMAN; FINN; YOUNG, 2006). Há evidências de que não há outras alterações significativas em pacientes com RLS em comparação com controles (RINALDI et al., 2016).

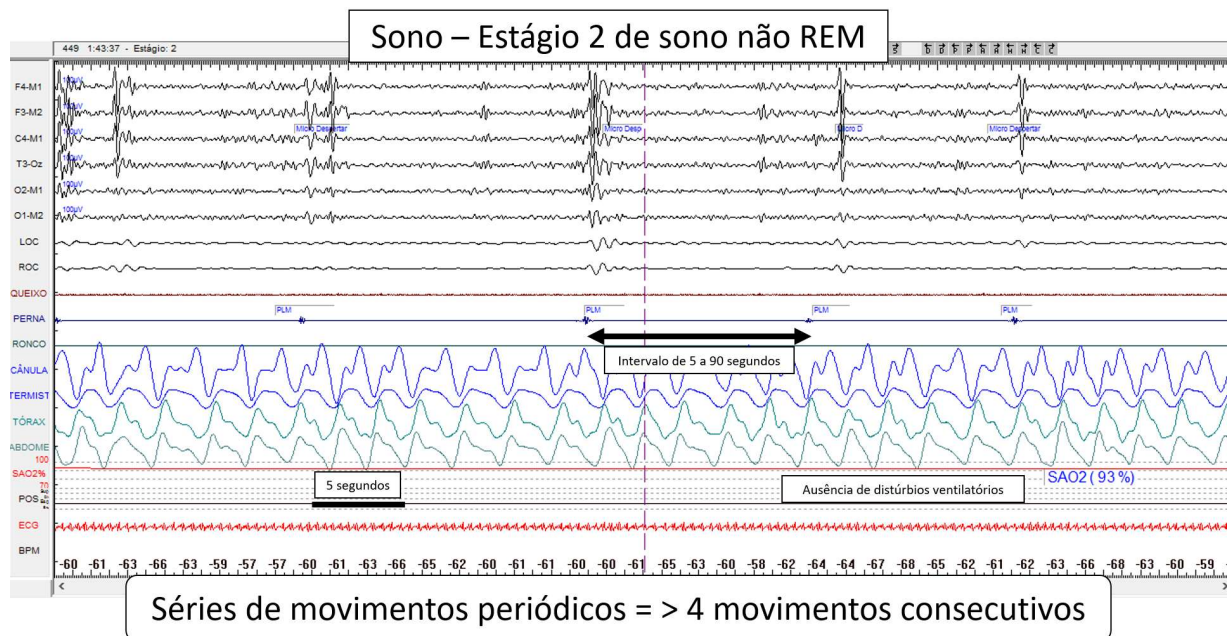


FIGURA 16 - Estagiamento de movimentos periódicos dos membros inferiores no sono.

Estão presentes 4 movimentos significativos dos membros inferiores, que ocorrem em intervalos de cerca de 15 a 20 segundos, não sendo associados a eventos respiratórios. Nota-se a associação entre os movimentos periódicos das pernas e microdespertares. Época de polissonografia com 120 segundos de duração. PLM = movimento periódico das pernas.

No registro dos movimentos das pernas, a recomendação da AASM é pela colocação de dois eletrodos para cada perna, localizados no músculo tibial anterior, com cerca de 2 a 3 centímetros de distância. Recomenda-se registros em canais separados para cada membro, sendo, entretanto, aceitável o registro de ambos membros em um mesmo canal. Na PSG, o manual de estagiamento da AASM recomenda as seguintes regras para diagnóstico de movimento significativo de perna (FIGURAS 16 e 17) (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b):

- (1) duração variando entre 0,5 a 10 segundos;
- (2) amplitude mínima do evento com aumento de 8 μV em relação à voltagem de eletromiografia dos membros em relação ao repouso;
- (3) início do evento é determinado no momento em que há elevação acima de 8 μV acima da voltagem de repouso;
- (4) término do evento é determinado quando amplitude não excede 2 μV em relação ao repouso.

Para que se considere a presença de movimentos periódicos, uma série mínima de 4 eventos como acima descrito deve ocorrer em sequência, com intervalo de 5 a 90 segundos entre cada evento. É importante ainda destacar que movimentos das pernas não devem ser estagiados se ocorrerem durante ou em intervalo de 0,5 segundos antes ou depois de apneia, hipopneia ou despertar relacionado a esforço respiratório (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

O teste da imobilização forçada (MONTPLAISIR et al., 1998) pode auxiliar na avaliação diagnóstica em casos de dúvida. No entanto, este teste não é realizado na prática clínica, sendo reservado para condições de pesquisa (LECLAIR-VISIONNEAU et al., 2018). Nesta avaliação, o paciente é mantido em posição sentada, com inclinação de 45° do tronco, na cama, com os membros inferiores estendidos, com olhos abertos, sendo solicitado que permaneça o mais parado possível e com as pernas relaxadas. A duração do teste é de 60 minutos (MONTPLAISIR et al., 1998). Os critérios para avaliação de movimentos dos membros inferiores são os mesmos acima descrito. Para um teste, realizado às 22 horas, estima-se sensibilidade de 68% e especificidade de 90%

O tratamento de RLS inicia-se pela remoção de potenciais fatores desencadeantes ou provocadores, como, evitar uso de substâncias e medicações capazes de piorar os sintomas (cafeína, nicotina, álcool, antidepressivos [excluindo-se bupropiona], carbonato de lítio, anti-histamínicos, etc.). Além destes, são recomendados exercícios e alongamentos previamente ao período sintomático (FROHLICH et al., 2015; GARCIA-BORREGUERO et al., 2016).

Do ponto de vista farmacológico, o tratamento pode incluir reposição de ferro, agentes dopaminérgicos (como pramipexol, rotigotina, iniciando-se com a menor dose possível, com intuito de prevenção de aumento) e alfa-delta ligantes (como pregabalina e gabapentina enacarbil) (ALLEN et al., 2018; FROHLICH et al., 2015; GARCIA-BORREGUERO et al., 2016; TRENKWALDER et al., 2016). Em uma recente diretriz de tratamento, Allen e colaboradores, revisando a literatura, recomendam, como alternativa de primeira linha, uso de

carboximaltose férrica (1000 mg), por via endovenosa, nos pacientes com RLS moderada a grave e com ferritina sérica inferior a 300 µg/L. Para pacientes com níveis de ferritina ≤ 75 µg/L, recomenda-se suplementação com ferro oral (65 mg de ferro elementar ao dia) (ALLEN et al., 2018). Ferro também é seguro para o tratamento de gestantes e puérperas em período de lactação com sintomas de RLS. Neste grupo específico de pacientes, o tratamento com outras medicações é reservado para aquelas com quadros sintomáticos muito graves (PICCHIETTI et al., 2015). Outras drogas empregadas no tratamento de RLS incluem opioides e benzodiazepínicos, porém estas foram menos estudadas e apresentam eficácia aparentemente inferior às demais (FROHLICH et al., 2015; GARCIA-BORREGUERO et al., 2016).

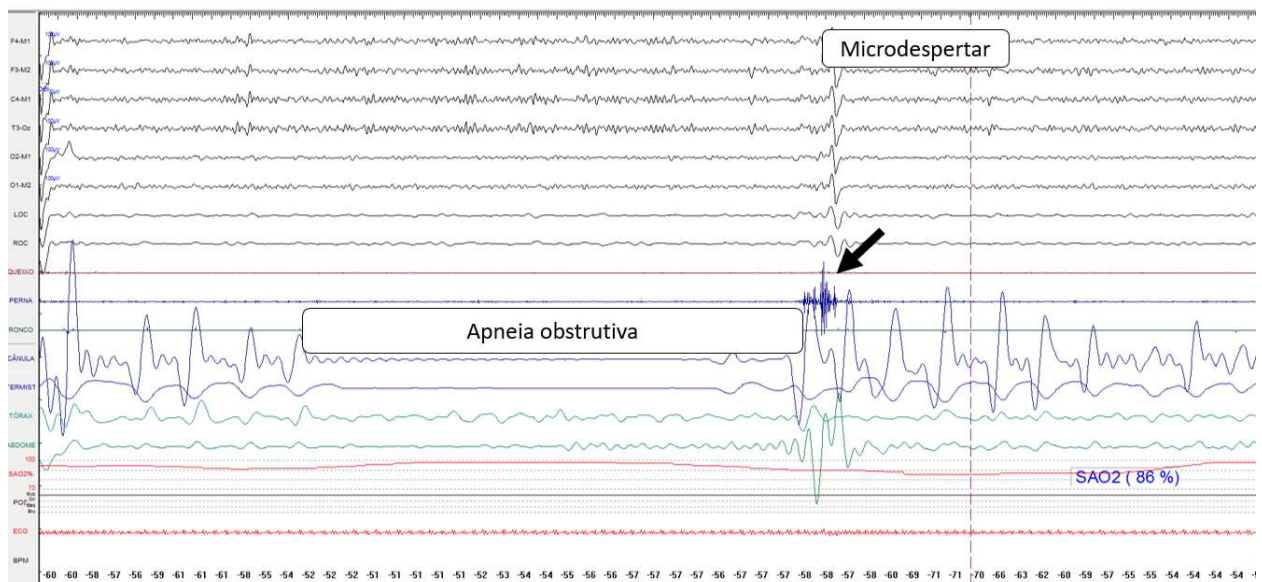


FIGURA 17 – Época de 120 segundos de polissonografia em estágio N2. Estagiamento do movimento da perna (seta) não é possível em intervalo de 0,5 segundos antes, durante ou em intervalo de 0.5 segundos após evento respiratório. Registra-se ocorrência de apneia obstrutiva de sono, com duração de cerca de 50 segundos, associada a microdespertar, a dessaturação da oxi-hemoglobina e a um movimento de perna. Pela regra, este movimento não deve ser registrado.

Ao contrário do que ocorre com RLS, PLMD é um diagnóstico baseada na PSG, em associação com os achados clínicos. Os critérios diagnósticos para PLMD estão apresentados no QUADRO 15. Ainda que PLMS sejam achados frequentes de PSG, a PLMD é uma condição rara em adultos. Não existem estudos epidemiológicos que determinaram a prevalência da condição. Deve-se manter em mente que o achado de PLMS na PSG, sem associação de sintomas diurnos, não preenche critérios para diagnóstico de PLMD. Da mesma forma, insônia ou hipersonia com PLMS não é suficiente para estabelecer diagnóstico de PLMD, conforme a AASM. Estudos epidemiológicos demonstraram que, na maioria dos casos de achado ocasional

de PLMS na PSG, a insônia ou a hipersônia estavam associadas a outras etiologias. Assim sendo, para que se estabeleça o diagnóstico de PLMD, é fundamental determinar uma relação de causa-efeito entre os sintomas e PLMS. Ou seja: causas de insônia, como ansiedade e depressão, e de hipersônia, como OSA, devem ser propriamente descartadas. Enfim, PLMD não deve ser diagnosticada em indivíduos com diagnóstico de RLS, narcolepsia, OSA não tratada ou distúrbio de comportamento do sono REM. PLMS são manifestações frequentes destas condições e essa situação não representa uma condição patológica isolada (STEFANI; HÖGL, 2019).

Estudos sobre tratamento de PLMD são raros na literatura. Medicamentos empregados no tratamento de RLS não foram apropriadamente testadas neste contexto. No entanto, deve-se manter em mente que o tratamento de PLMS, isolados, não é recomendado para a maioria dos pacientes. Existem evidências de que clonazepam e valproato de sódio foram efetivos na melhora da qualidade do sono, mas não em modificar o índice de PLMS. Melatonina, por outro lado, reduziu o índice de PLMS (STEFANI; HÖGL, 2019).

QUADRO 15 – Critérios diagnósticos de transtorno de movimentos periódicos dos membros inferiores, conforme *American Academy of Sleep Medicine*

Os critérios de A – D devem ser preenchidos:

1. Polissonografia demonstra PLMS, como definido pela última versão do manual de estagiamento de sono e de eventos associados da *American Academy of Sleep Medicine*.
2. A frequência de PLMS é superior a 5/hora em crianças e a 15/hora em adultos.
3. Os PLMS causam comprometimento do sono ou alterações em importantes áreas de funcionamento, como mental, física, social, ocupacional, educacional, comportamental.
4. Os PLMS e os outros sintomas não são melhor explicados por outra doença de sono, médica, neurológica ou mental (por exemplo, PLMS ocorrendo em associação com apneias ou hipopneias).

Fonte: American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

1.2.6. Transtorno de Insônia Crônica

Assim com cefaleia, o termo insônia pode ter diferentes significados, dependendo do contexto em que é empregado. Insônia pode ser tanto um sintoma isolado e de ocorrência eventual como um transtorno crônico de sono. Por outro lado, insônia pode ocorrer de forma independente, na forma de CID, ou pode ser associada a diversas condições médicas, neurológicas, psiquiátricas e também ao uso ou à dependência de substâncias (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; OHAYON, 2002a; OHAYON; REYNOLDS, 2009; RIEMANN et al., 2017a).

CID, como doença do sono, envolve tanto sintomas noturnos como diurnos. O CID é caracterizado pela dificuldade de iniciar o sono, de manter o sono ou de despertar precoce. Para que o diagnóstico seja estabelecido, estes sintomas devem se manifestar apesar das condições adequadas para dormir e são associados a comprometimento do funcionamento diurno, com redução da energia, fadiga, comprometimento de humor e redução das funções cognitivas. Além destes, o CID está associado a diminuição da qualidade de vida, aumento de acidentes no ambiente de trabalho e absenteísmo. A sensação de sono não reparador, queixa frequente entre indivíduos com CID, não é consensualmente considerado como sintoma característico da síndrome, por ser também frequente em outros distúrbios de sono ou como efeito colateral de medicações (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; BACELAR; JUNIOR, 2019; MORIN et al., 2009; MORIN; JARRIN, 2013). Além disso, a sensação de sono não reparador apresenta diferentes epidemiologia e correlatos funcionais, incluindo maior prevalência em adultos jovens, maior EDS e fadiga (BUYSSE, 2013).

Existe uma grande diferença entre os sintomas agudos e transitórios de insônia e insônia como transtorno crônico de sono. Os sintomas de insônia são manifestações muito frequentes entre adultos, na maior parte das vezes temporárias, caracterizadas pela ocorrência de sintomas de insônia, tipicamente com duração de dias a poucas semanas. A insônia aguda tem a tendência a melhorar na medida em que há resolução do fator estressor desencadeante. Já o CID se manifesta pelas mesmas características acima descritas, porém com persistência das queixas por período superior a 3 meses e com frequência ≥ 3 noites por semana (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; OHAYON, 2002a; OHAYON; REYNOLDS, 2009; RIEMANN et al., 2017a).

CID é o mais frequente dos transtornos do sono. No Quebec, em um ano de seguimento de 469 adultos sem queixas iniciais de sono, LeBlanc e colaboradores descreveram a incidência de 30,7% de sintomas de insônia e de 7,9% de CID (LEBLANC et al., 2009). Estima-se a

prevalência de sintomas de insônia entre 30 a 35% da população geral (MORIN; JARRIN, 2013). No entanto, a prevalência do CID é bastante variável, na dependência dos critérios de diagnóstico empregados pelos diferentes estudos (OHAYON, 2002b). Em uma meta-análise mais antiga de estudos epidemiológicos de insônia, Ohayon descrever que, empregando-se critérios diagnósticos da 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, praticamente um terço da população foi portadora de insônia. Entretanto, se for considerado o impacto diurno dos sintomas de insônia (como fadiga, dificuldade de concentração e atenção, etc.), bem como a sua frequência, a prevalência de insônia está entre 9 a 15% (MORIN; JARRIN, 2013; OHAYON, 2002b). Em um grande estudo europeu, realizado na Grã-Bretanha, Espanha, Itália, Portugal, França, Finlândia e Alemanha, com diagnóstico de CID por entrevista telefônica, empregando os critérios de diagnóstico do DSM-IV (sintomas presentes mais de três vezes por semana, com frequência superior a 1 mês), em uma amostra de 25.579 adultos, identificou-se prevalência de insônia de 34,5%. Considerando o impacto diurno da CID, em atividades sociais, acadêmicas, laborais, a prevalência reduziu para 9,8% (OHAYON; REYNOLDS, 2009). De acordo com a Diretriz europeia de diagnóstico e de tratamento da insônia, a prevalência do transtorno na população daquele continente varia entre 5,7 a 15,8% (RIEMANN et al., 2017b). Em São Paulo, Castro e colaboradores identificaram prevalência de 45% de queixa de insônia e de 15% de insônia subjetiva, em questionário com base na 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), entre 1042 participantes com idades entre 20 e 80 anos (CASTRO et al., 2013).

Os sintomas de insônia frequentemente flutuam de intensidade ao longo do tempo. Embora sintomas de insônia possam ser situacionais ou recorrentes, o curso do CID tem duração mediana de 3 anos e taxas de persistência de 56 a 74% em um ano e de 46% em três anos (MORIN et al., 2009). Um estudo longitudinal identificou taxa de remissão de 56% em 10 anos após o início dos sintomas clinicamente relevantes (MORIN; JARRIN, 2013).

CID inclui diferentes fenótipos. O padrão de CID pode ser de início de sono (insônia inicial), de fragmentação ou de manutenção de sono, de final de sono (insônia terminal) ou misto. Diversos estudos epidemiológicos apontam que insônia de manutenção é o padrão mais frequente (entre 50 – 70% dos casos), seguida de insônia inicial (35 – 60%). No entanto, deve-se ter em mente que estes padrões apresentam sobreposições clínicas e que a associação entre os mesmos é muito comum (BUYSSE, 2013). De fato, em um estudo populacional, transversal, com entrevistas por telefone de 6.791 adultos, Walsh e colaboradores identificaram que insônia de manutenção de sono foi o padrão mais comum (61,0%), seguido de insônia terminal (52%), de insônia de início de sono (37,7%). Padrão de sono não reparador ocorreu em 25,2% da

amostra. O padrão misto foi mais prevalente, afetando cerca de metade dos pacientes com CID (52,6%) (WALSH et al., 2011). Na Europa, em estudo previamente citado, o sintoma mais comum de CID foi também insônia de manutenção de sono (23,1%), seguida de insônia de final de noite (12,3%) e de insônia inicial (10,9%) (OHAYON; REYNOLDS, 2009). Por outro lado, o padrão de insônia de início de noite é mais comum em indivíduos mais jovens, enquanto que insônia de fragmentação de sono é mais frequente em indivíduos de meia idade ou idosos. A história natural dos fenótipos de CID não é bem determinada, mas, aparentemente, a insônia inicial é menos estável do que os demais padrões (MORIN; JARRIN, 2013). Há, portanto, possibilidade de modificação do padrão de CID: um indivíduo pode inicialmente desenvolver sintomas de dificuldade de iniciar o sono e, a seguir, tem maior dificuldade de manter o sono e assim por diante (WINKELMAN, 2015).

CID é mais prevalente entre mulheres, em adultos de meia-idade ou em idosos, baixo nível socioeconômico, desemprego, bem como em trabalhadores de turno e em indivíduos com doenças médicas e psiquiátricas (MORIN; JARRIN, 2013). História familiar de insônia também é um fator de risco bem identificado, estimando-se que cerca de 30% dos portadores de CID tenham história familiar positiva para o transtorno (MORIN; JARRIN, 2013). Em relação ao sexo, uma meta-análise confirmou predomínio no sexo feminino, com relação de 1,41:1 (CI95% 1,28 – 1,55). Associações significativas entre insônia e outras condições incluem história familiar de insônia, sintomas depressivos e ansiosos, baixo status socioeconômico e morar sozinho (ser solteiro, separado ou viúvo) (BAGLIONI et al., 2011; LEBLANC et al., 2009; MORIN; JARRIN, 2013; OHAYON; REYNOLDS, 2009). Ainda que sintomas de insônia e de insatisfação com o sono, especialmente de fragmentação do sono, aumentem com a idade, a prevalência de CID parece não ser tão diferente entre idosos e pessoas mais jovens. A discrepância parece ser relacionada com o fato de indivíduos mais idosos manifestarem maior insatisfação com o sono e comprometimento diurno em comparação com os mais jovens (MORIN; JARRIN, 2013).

A atual compreensão da fisiopatologia da insônia é baseada no modelo 3-P de Spielman. Com base nesse modelo, fatores predisponentes seriam aqueles que aumentam o risco para insônia, incluindo história familiar, sexo feminino, idade, antecedentes pessoais de insônia, de transtorno de humor e de ansiedade. Fatores precipitantes são estressores médicos, ambientais e psicossociais que iniciam um padrão de sono ruim, como, por exemplo, violência urbana, luto, doenças e hospitalizações, desemprego, violência, separação e outros problemas familiares. Fatores perpetuadores são aqueles comportamentos e hábitos que levam a um ciclo vicioso de sono comprometido. Diversos pacientes com insônia permanecem deitados mais

tempo na cama, na tentativa de recuperar o sono perdido. O aumento do tempo na cama, sem conseguir dormir, associado ao aumento da atenção e do esforço para o sono aumentam a sensação de hipervigilância e perpetuam insônia. Outros fatores perpetuadores incluem outros hábitos inadequados relacionados com o sono, transtorno de humor e de ansiedade, uso de substâncias, como cafeína, álcool, nicotina e medicações (SPIELMAN; CARUSO; GLOVINSKY, 1987).

O diagnóstico de CID é realizado principalmente pela avaliação clínica, com especial foco na anamnese – ver QUADRO 16. Neste sentido, a história deve investigar detalhadamente os padrões e hábitos de sono do indivíduo, tanto em dias de semana como nos finais de semana e nos feriados, incluindo horários de trabalho. Devem ser avaliadas as queixas específicas de insônia (dificuldade de iniciar o sono, de manter o sono ou de despertar mais precoce), bem como a frequência e tempo de manifestação, padrão de ritmo sono-vigília, atividades realizadas durante o dia, hábitos alimentares, resposta dos sintomas a tratamentos prévios, impacto nas atividades diárias, consumo de estimulantes (incluindo bebidas cafeinadas e nicotina) e atividades físicas (horário, frequência e tipo de atividade). O ambiente de dormir tem grande impacto na insônia, de forma que a anamnese deverá investigar o conforto e adequação da cama e do quarto, incluindo temperatura, claridade, bem como as atividades realizadas na cama antes de dormir (como, por exemplo, usar dispositivos eletrônicos, ver televisão ou ouvir música, rezar). Como muitos pacientes desenvolvem um ciclo vicioso psicofisiológico de insônia, incluindo ruminações, crenças irreais sobre as consequências do comprometimento do sono, devendo ser investigadas na história. Fatores predisponentes (sexo feminino, idade, história prévia de insônia, de transtorno de humor e de ansiedade, história familiar de insônia), precipitantes (luto, doenças e hospitalizações, desemprego, violência, separação e outros problemas familiares) e perpetuadores (hábitos inadequados relacionados com o sono, transtorno de humor e de ansiedade, uso de substâncias, como cafeína, álcool, nicotina e medicações) de insônia devem ser avaliados. Neste sentido, é fundamental avaliar os comportamentos e crenças que frequentemente são desenvolvidos pelo indivíduo com CID e que perpetuam a condição (MORIN; JARRIN, 2013; SCHUTTE-RODIN et al., 2010).

Adicionalmente, o paciente deverá ser investigado para a possibilidade de outras patologias orgânicas e mentais, incluindo uso e/ou abuso de substâncias. Síndromes dolorosas crônicas pioram diretamente a qualidade e quantidade de sono. Por outro lado, a privação crônica de sono também influencia o limiar de dor. Doenças orgânicas que podem estar relacionadas com CID incluem condições com alterações respiratórias (asma, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, transtornos respiratórios do sono), desconforto

(dor crônica, doença do refluxo gastroesofágico, doenças dermatológicas) ou combinação de diversos fatores (neoplasias, diabetes, etc.). Deve-se manter em mente que, ainda que transtornos mentais sejam frequentes em pacientes com CID, nem sempre as queixas são espontaneamente descritas pelos pacientes. Também é importante questionar especificamente sobre sintomas e sinais de outros transtornos de sono, como OSA e RLS, que podem estar associados com insônia. Uso de medicações para condições médicas e psiquiátricas também pode ser etiológicamente relacionada com insônia. Não só medicamentos estimulantes e antidepressivos podem ser implicados neste sentido, mas outras medicações de uso corriqueiro, como betabloqueadores ou corticoides, também podem ter impacto na qualidade e na quantidade de sono. O histórico de tratamentos prévios para insônia deve ser bastante detalhado, incluindo uso de medicações que podem ser empregadas sem receita médica, como relaxantes musculares e anti-histamínicos. Em relação aos tratamentos, é importante registrar o nome da substância, a dose e o tempo de uso, bem como ocorrência de efeitos positivos e negativos da droga (BACELAR; JUNIOR, 2019; BIANCHI; GOPARAJU; MORO, 2016; BUYASSE, 2013; MORIN; JARRIN, 2013; RIEMANN et al., 2017b; WINKELMAN, 2015)

Apesar de CID não estar geralmente associado com EDS, a sonolência pode ser decorrente de déficit de sono crônico, podendo se manifestar em alguns pacientes. Entretanto, a perda de sono em decorrência de CID não é semelhante à que ocorre com indivíduo com privação crônica de sono (BIANCHI; GOPARAJU; MORO, 2016). Desta forma, recomenda-se, na avaliação do paciente com CID, avaliação objetiva de EDS (RIEMANN et al., 2017b) – ver adiante.

Portanto, a exemplo do que ocorre com a RLS, o diagnóstico de CID é exclusivamente clínico, baseado na percepção subjetiva do indivíduo de dificuldade de iniciar ou de manter o sono, em associação com comprometimento diurno. O diagnóstico é determinado por uma percepção subjetiva, uma sintomatologia qualitativa. Desta forma, insônia não pode ser quantificada objetivamente por um número determinado de horas de sono, pela quantidade de despertares ao longo da noite, pelo tempo em que o indivíduo permaneceu deitado, sem conseguir conciliar o sono ou pelo impacto na função diurna. Assim, não há indicação rotineira de PSG ou de outros exames complementares no diagnóstico de insônia. De fato, PSG não é capaz de distinguir portadores de CID daqueles que não apresentam o transtorno. BACELAR; JUNIOR, 2019; BIANCHI; GOPARAJU; MORO, 2016; BUYASSE, 2013; MORIN; JARRIN, 2013; RIEMANN et al., 2017b; WINKELMAN, 2015).

QUADRO 16 – DIRETRIZES PARA AVALIAÇÃO DE TRANSTORNO DE INSÔNIA CRÔNICA (modificado de Morin, 2015 e de Schutte-Rodin, 2008)

<p>Sintomas de insônia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade de início dos sintomas; • Eventos precipitantes (por exemplo, luto, desemprego, violência, separação, doença pessoal ou na família, etc.); • Forma de início: agudo ou insidioso; • Sintomas atuais: dificuldade para iniciar o sono, dificuldade de manter o sono, despertar precoce, mais cedo do que desejado; • Frequência de ocorrência dos sintomas: diário, episódio, relacionado a situações específicas, variação sazonal; • Evolução desde o início dos sintomas, como modificação da frequência e da intensidade dos sintomas desde o seu início e ocorrência ou recorrência de sintomas (se tiver mais de um); • Percepção do comprometimento diurno, incluindo sonolência diurna excessiva.
<p>Fatores que influenciam os sintomas de insônia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentos atuais e prévios, incluindo nome das medicações, dose, tempo de uso e resultados; • Fatores que melhoram ou aliviam os sintomas; • Fatores de pioram e exacerbam os sintomas, como estresse ou alterações de horário de trabalho; • Fatores que mantêm a insônia, como alterações comportamentais (por exemplo: ir para a cama muito cedo, modificações de horário de sono nos finais de semana; uso de álcool; desenvolvimento de crenças irrealistas sobre o sono, preocupações excessivas sobre a insônia e medo de dormir mal).
<p>Saúde geral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico conhecido de doenças físicas e mentais, atuais e prévios; • Diagnóstico de doenças de sono; • Ocorrência de dor, desconforto ou de tratamentos que influenciam o sono; • Revisão das medicações em uso atual, incluindo não hipnóticos, avaliando o seu impacto na insônia e potencial efeito de sedação.
<p>Aspectos sociais e ocupacionais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Horários de trabalho, incluindo trabalho em turnos alternados; • Horário de saída e de chegada em casa; • Prática de atividades físicas: tipo, frequência e horários, bem como seu impacto na percepção de sonolência e do sono; • Responsabilidades familiares e sociais à noite, como, por exemplo, cuidado com filhos ou familiar dependente; • Eventos estressantes de vida atuais e prévios (eventos passados podem ser precipitantes e eventos atuais, perpetuadores de insônia).
<p>Ambiente do quarto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisar ambiente de dormir: nível de ruído e temperatura, conforto da cama; • Investigar transtorno de sono no companheiro(a) de cama: ronco, sono agitado, etc.; • Atividades realizadas no quarto antes de dormir: assistir à televisão, leitura, uso de objetos eletrônicos; • Presença de animais de estimação no ambiente do quarto.

A PSG está indicada na avaliação complementar da insônia somente nos casos em que houver suspeita clínica de transtornos respiratórios, de transtorno de movimento periódico dos membros no sono ou de transtornos de ritmo circadiano, quando o diagnóstico inicial de insônia for incerto, em caso de falha do tratamento (comportamental ou farmacológico), para profissionais de risco (como motoristas profissionais e pilotos de avião), se houver importante suspeita de má percepção do estado vigília-sono ou em que há comportamentos agressivos ou violentos durante o sono (BACELAR; JUNIOR, 2019; BIANCHI; GOPARAJU; MORO, 2016; BUYSSE, 2013; MORIN; JARRIN, 2013; RIEMANN et al., 2017b; WINKELMAN, 2015). Quando o indivíduo com CID é submetido à PSG, frequentes discrepâncias entre a percepção subjetiva do sono e as medidas objetivas do exame são identificadas. Seguidamente, o paciente superestima o tempo de latência de início de sono e subestima o tempo total de sono em relação aos achados da PSG (MORIN; JARRIN, 2013). De fato, o indivíduo com CID frequentemente é incapaz de perceber que está dormindo, mesmo em casos em que o EEG demonstra claramente achados compatíveis com sono (BIANCHI; GOPARAJU; MORO, 2016).

Diagnóstico de condições de sono associadas ao CID pode depender de PSG, como é o caso de OSA e de PLMD. No caso de OSA, a história irá apontar queixas de ronco, de apneia testemunhada, sensação de boca seca ao acordar e de sono não reparador em uma grande maioria dos pacientes. Diversos estudos apontam para a associação entre OSA e CID, mesmo em pacientes sem as manifestações clínicas típicas do transtorno respiratório. O tratamento da OSA pode resultar em melhora clínica da insônia, além das queixas diurnas. Por outro lado, PLMD é uma situação que, embora rara, não é associada a queixas adicionais de sono. De fato, o paciente pode não estar ciente dos movimentos recorrentes dos membros inferiores. As únicas queixas podem ser de que o indivíduo chuta muito durante o sono ou de que apresenta sono inquieto. Além disso, medicamentos utilizados no tratamento de CID podem exacerbar ou mascarar estas condições. Benzodiazepínicos, ainda muito utilizados no tratamento de CID, exacerbam OSA, mas podem aliviar sintomas de RLS ou de PLMD. Já antidepressivos sedativos, como trazodona, antidepressivos tricíclicos, podem desencadear ou exacerbar sintomas de RLS e de PLMD (BIANCHI; GOPARAJU; MORO, 2016; MORIN; JARRIN, 2013). Em casos em que PSG é indicada para CID e esta não está associada a outro transtorno de sono, observa-se aumento da latência de início de sono, redução da eficiência de sono, aumento do tempo de vigília após início do sono e redução da eficiência de sono. Do ponto de vista de arquitetura do sono, alguns estudos descrevem redução do sono de ondas lentas ou do sono REM. Observa-se que a redução do tempo total de sono, comparando-se insones e bons

dormidores não costuma ser grande (em torno de 30 a 60 minutos), podendo ser significativa em estudos com grandes amostras de pacientes (RIEMANN et al., 2017b).

Entre os métodos complementares, a actigrafia pode ser útil para avaliação do paciente com CID, incluindo (1) avaliação do sono e da resposta ao tratamento, especialmente em indivíduos com suspeita de transtornos de ritmo circadiano; (2) monitorização do sono, em associação com diários de sono; (3) complementação da avaliação de idosos, especialmente moradores de lares, crianças ou portadores de doenças psiquiátricas, nos quais a avaliação tradicional nem sempre se mostra eficaz (BACELAR; JUNIOR, 2019).

Houve importante modificação dos critérios diagnósticos de CID nos últimos anos. Os atuais critérios diagnósticos, recomendados pela 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) e pela ICSD-III são bastante semelhantes. As subdivisões anteriormente reconhecidas de insônia, como insônia paradoxal, higiene inadequada de sono e insônia psicofisiológicas não são mais recomendadas, apesar de poderem ser empregadas (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Da mesma forma, classificação de insônia como primária ou secundária não é mais recomendada. As classificações atuais focam-se mais no padrão temporal da insônia, especialmente no tempo de evolução e na frequência de ocorrência dos sintomas (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Os critérios diagnósticos para CID, estão apresentados no QUADRO 17.

A ICSD-III destaca que, para pacientes que fazem uso continuado de medicações hipnóticas, o diagnóstico de CID pode ser estabelecido, nos casos de recorrência dos sintomas por ocasião da interrupção das medicações. O diagnóstico também se aplica para pacientes que manifestam preocupação em dormir adequadamente sem uso de suas medicações hipnóticas (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a).

Em adultos, o padrão temporal de CID pode ser classificado como inicial ou de início de sono (critério A.1); de manutenção ou fragmentação de sono (critério A.2); ou terminal ou de final de noite (critério A.3) (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Queixas de sono não reparador ou de acordar cansado pela manhã seguidamente acompanham as demais manifestações de insônia crônica. No entanto, o sono não reparador, quando isolado, não caracteriza insônia crônica (WILKINSON; SHAPIRO, 2012). Ainda que a queixa isolada mas comum de insônia seja a dificuldade em manter o sono, padrão misto de sintomas, com dificuldade de iniciar e de manter o sono, é mais prevalente do que qualquer outro sintoma isolado. Entre os subtipos de insônia de manutenção, tanto fragmentação do sono como insônia de final de noite, são igualmente prevalentes, ainda que o último sintoma seja mais comum em adultos idosos (MORIN; JARRIN, 2013).

Apesar de os critérios para CID na ICSD-III não incluírem mais as categorias de primária e secundária, reconhece-se a possibilidade de insônia ocorrer em associação com diversas patologias médicas e psiquiátricas (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). A relação entre CID e as demais condições parece ser bidirecional. A complexidade entre estas associações foi exatamente o que fez com que a classificação atual eliminasse a distinção entre insônias primária (CID não relacionada com outra condição) e secundária (insônia relacionada com outra patologia). Na conferência de 2005, do *National Institutes of Health*, nos Estados Unidos, recomendou-se essa modificação, tendo por base a ausência de evidências de que o tratamento do transtorno primário resultaria na melhora da insônia secundária (RIEMANN et al., 2017b). Atualmente, recomenda-se que comorbidades sejam listadas como descritores no diagnóstico de CID (MORIN; JARRIN, 2013). Estas incluem diversas patologias clínicas e psiquiátricas, como, por exemplo, transtornos depressivos e de ansiedade, doença pulmonar obstrutiva crônica, colagenoses, fibromialgia e condições associadas a dores crônicas, OSA, RLS, acidente vascular encefálico (AVC) e uso e/ou dependência de substâncias (como cafeína, álcool, nicotina, maconha, opioides, cocaína e anfetaminas) (BACELAR; JUNIOR, 2019; BIANCHI; GOPARAJU; MORO, 2016; BUYSSE, 2013; MORIN; JARRIN, 2013; RIEMANN et al., 2017b; WINKELMAN, 2015; AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Em relação a depressão e a ansiedade, insônia é mencionada na lista de sintomas possíveis pelo DSM-V (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). A associação de sintomas de insônia com outras doenças pode apresentar diferentes padrões temporais – ver FIGURA 19. Por exemplo, insônia associada com RLS é predominantemente de início de noite ou de fragmentação do sono, em decorrência do padrão circadiano dos sintomas de RLS (BACELAR; JUNIOR, 2019).

Em relação a transtornos mentais, evidências robustas apontam para associação entre insônia como fator de risco para depressão maior. Estudos epidemiológicos apontam que cerca de metade dos indivíduos portadores de CID preenchem critérios para transtornos mentais (OHAYON; REYNOLDS, 2009). Cerca de 80% dos pacientes com depressão maior desenvolvem sintomas de insônia, sendo que, em metade dos casos, a insônia antecede o transtorno de humor (MORIN; JARRIN, 2013; WINKELMAN, 2015). Uma meta-análise, incluindo 21 estudos, identificou OR para desenvolvimento de depressão em pacientes com insônia persistente de 2,60 (95% CI = 1,98 – 3,42). Desta forma, estima-se que, em comparação com pessoas sem transtornos de sono, portadores de CID sem sintomas depressivos apresentam risco de cerca de duas vezes de desenvolverem depressão (BAGLIONI et al., 2011). Em relação à ansiedade, transtornos de abuso de substâncias e aumento do risco de suicídio, as evidências

são mais fracas (MORIN; JARRIN, 2013). No entanto, na Noruega, um estudo populacional prospectivo apontou que CID, após controle para fatores de confusão, manteve-se como fator de risco para desenvolvimento de ansiedade (OR = 2,08 [95% CI 1,63 – 2,64]) (SIVERTSEN et al., 2014).

QUADRO 17 – Critérios diagnósticos para transtorno de insônia crônica, de acordo com a 3ª Classificação Internacional de Doenças do Sono

Para o CID, a ICSD-III determina os seguintes critérios (A – F) devem ser preenchidos para o diagnóstico:

- A. Descrição do paciente ou de seus pais ou cuidadores de um ou mais dos seguintes:
 1. Dificuldade de iniciar o sono;
 2. Dificuldade em manter o sono;
 3. Despertar mais cedo do que desejado;
 4. Resistência em ir para a cama em horário determinado;
 5. Dificuldade em dormir sem intervenção dos pais ou cuidadores.
- B. Descrição do paciente ou de seus pais ou cuidadores de um ou mais das seguintes manifestações relacionadas à dificuldade de sono noturno:
 1. Fadiga/mal-estar;
 2. Comprometimento de concentração, de atenção ou de memória;
 3. Comprometimento do desempenho social, familiar, ocupacional ou acadêmico;
 4. Alteração do humor/irritabilidade;
 5. Sonolência diurna;
 6. Problemas comportamentais (por exemplo, hiperatividade, impulsividade ou agressão);
 7. Redução da motivação/energia/iniciativa;
 8. Tendência a erros e acidentes;
 9. Preocupações relacionadas ou insatisfação com o sono.
- C. As queixas relacionadas em relação ao sono/vigília não podem ser unicamente explicadas por oportunidade inadequada (ou seja, não se permite tempo adequado para o sono) ou circunstâncias inapropriadas (ou seja, ambiente seguro, escuro, quieto e confortável) para o sono.
- D. A alteração do sono e os sintomas diurnos associados ocorrem, no mínimo, três vezes por semana.
- E. A alteração do sono e os sintomas diurnos associados estão presentes por, pelo menos, três meses.
- F. A dificuldade de sono-vigília não é melhor explicada por outra doença de sono.

Fonte: American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

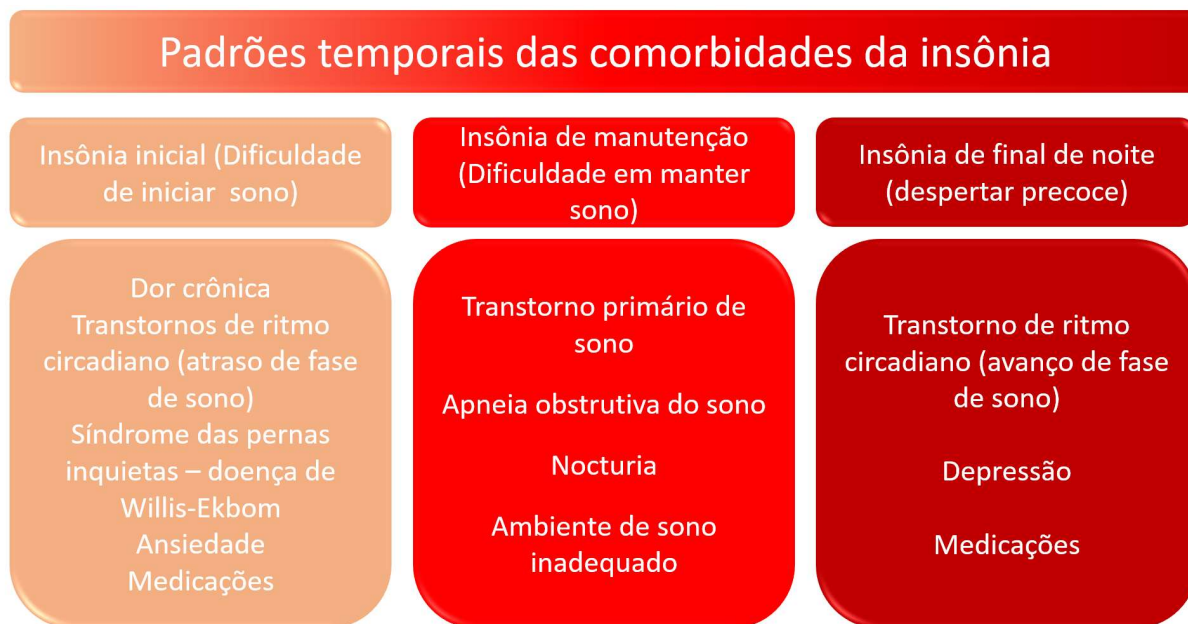


FIGURA 19 – Padrões temporais de insônia crônica. Modificado de Avidan et al., 2017 e Ferrini-Strambi et al., 2017.

De interesse, uma metaanálise avaliando impacto de diferentes transtornos mentais sobre a estrutura do sono na PSG, Baglioni e colaboradores não identificaram alterações específicas na arquitetura do sono para as patologias psiquiátricas, incluindo latências de início de sono e de sono REM, bem como eficiência e duração do sono. Mesmo variáveis relacionadas classicamente com depressão, como latência e duração do sono REM, não foram significativamente alteradas em indivíduos com diagnóstico de depressão sem comorbidades (BAGLIONI et al., 2011). CID também pode ser um fator de risco independente para hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias (infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva) e diabetes melito, especialmente em indivíduos com redução do tempo total de sono para menos de 6 horas por dia (WINKELMAN, 2015).

Como se pode esperar para uma condição de definição tão ampla com diferentes fenótipos, diversos mecanismos fisiopatológicos e diagnósticos alternativos podem ocorrer em um mesmo indivíduo. Diversas condições podem se apresentar com sintomas de insônia, inclusive com apresentação crônica, como, por exemplo síndromes dolorosas ou noctúria. Quando presente em associação com condições semelhantes, a insônia é, na realidade, um epifenômeno e não um diagnóstico primário de sono. Em situações de insônia de início de noite, o paciente pode apresentar um transtorno de ritmo circadiano de atraso de fase de sono (com tendência a dormir e acordar em horários mais tarde do que o desejado, de forma crônica) ou transtorno de trabalho de turno (BIANCHI; GOPARAJU; MORO, 2016).

O tratamento de CID inclui medidas não farmacológicas (como higiene de sono, restrição do tempo de cama, restrição de estímulos, técnicas de relaxamento, técnicas cognitivas, como intenção paradoxal), medidas farmacológicas (com uso de hipnóticos não-benzodiazepínicos) e medidas alternativas (ANDREA BACELAR, 2013; RIEMANN et al., 2017b). As medidas alternativas, como valeriana, L-triptofano e acupuntura, não foram adequadamente investigadas até o momento e não são recomendadas nas diretrizes de tratamento, devido à falta de evidência da relação risco-benefício das mesmas (MORIN; JARRIN, 2013; SATEIA et al., 2017). O uso de medicações vendidas sem prescrição médica, como difenidramina, não é recomendado no tratamento de CID (SATEIA et al., 2017), destacando-se a possibilidade de tolerância de efeito, sobretudo com anti-histamínicos (RIEMANN et al., 2017b). Além disso, anti-histamínicos são associados a comprometimento cognitivo e a retenção urinária, especialmente em homens (BUYSSE, 2013).

As evidências relacionadas com a higiene de sono no tratamento da insônia são fracas. Esta técnica inclui orientações gerais e de baixo custo que podem ser implementadas por todo indivíduo com CID. A ideia principal é evitar fatores e situações que possam comprometer o sono, como uso de substância estimulantes (como café, chimarrão, chá preto, energéticos, refrigerantes à base de cola ou guaraná e chocolate), consumo de álcool e de tabaco, bem como de drogas recreativas, prática de atividades físicas, controle de fatores ambientais (como luz ou ruído excessivos). O indivíduo deverá evitar atividades físicas muito próximas ao horário de dormir, especialmente exercícios aeróbicos. Banhos muito quentes ou muito frios devem ser evitados antes de dormir. Também são recomendadas orientações gerais sobre o sono e as modificações fisiológicas do sono ao longo da vida (MORIN; JARRIN, 2013) (WINKELMAN, 2015).

As medidas comportamentais recomendadas incluem: (1) Restrição de tempo na cama: técnica desenvolvida para reduzir o tempo de permanência na cama ao tempo total de sono, com objetivo de aumentar o drive homeostático de sono. O tempo mínimo recomendado de permanência na cama é de 5 horas, para evitar o risco de privação de sono e o seu impacto em acidentes; (2) Terapia de controle de estímulos: instruções para o paciente no sentido de reforçar a associação entre o tempo de deitar e o ambiente do quarto, com rápido início de sono, bem como um horário de sono-vigília satisfatório. Recomendações incluídas na terapia de controle de estímulos são: (a) ir para cama somente quando tiver sono; (b) sair da cama se não conseguir dormir, não permanecendo deitado sem dormir por tempo superior a 20 minutos; (c) usar a cama somente para dormir e para atividade sexual (evitar assistir à TV, ler, usar objetos eletrônicos, trabalhar, etc.); (d) levantar da cama no mesmo horário todos os dias, independente

do horário de trabalho; e (e) evitar sonecas durante o dia. Estes procedimentos visam evitar que o indivíduo permaneça muito tempo na cama, medida possivelmente empregada como forma de lidar com a insônia por muitos pacientes (MORIN; JARRIN, 2013).

Técnicas de relaxamento são procedimentos clínico que visam redução do despertar autonômico, tensão muscular e controle de pensamentos intrusivos que interferem com o sono. Diversos destes procedimentos necessitam de intervenção de profissionais treinados, ao menos no início. Recomenda-se prática dos mesmos em frequência diária, com expectativa de melhora dos sintomas de insônia em semanas (MORIN; JARRIN, 2013).

Terapias cognitivas são abordagens psicológicas que visam a reduzir preocupações excessivas relacionadas ao sono e reformatação dos pensamentos e de crenças irreais sobre a insônia e sobre suas consequências diurnas. Para esta forma de tratamento, é necessária intervenção de profissionais experientes e treinados. Uma das técnicas cognitivas é a intenção paradoxal, que visa o controle de ansiedade de desempenho em relação à insônia. Nesta técnica, o paciente é orientado a deitar e a evitar de dormir o máximo possível (MORIN; JARRIN, 2013).

A terapia cognitivo-comportamental é uma forma de intervenção multimodal que necessita de profissional altamente treinado e capacitado para sua aplicação. É uma abordagem relativamente breve, direcionada especificamente para o sono com objetivo de modificar comportamentos e pensamentos relacionados com as queixas de sono do indivíduo, que presumivelmente estão associados com exacerbação ou perpetuação do CID. Esta técnica associa parte das previamente citadas, como terapia de controle de estímulos, restrição de tempo de cama e terapias de relaxamento, bem como orientações e capacitação de atitudes do paciente em relação ao CID. Pode ser realizado individualmente ou em grupo, podendo necessitar de 4 a 8 sessões para a sua conclusão. Atualmente, a terapia cognitivo-comportamental é considerada como o tratamento de primeira linha para CID, com eficácia comprovada em todas faixas etária, desde adultos jovens até idosos. Esta modalidade de tratamento é menos eficaz para pacientes com insônia de final de noite, sendo bastante efetiva para insônia de início de noite ou de fragmentação de sono. Pode ser indicada isoladamente ou em associação com medicações (MORIN; JARRIN, 2013).

Em relação ao tratamento medicamentoso, diversas drogas são aprovadas e eficazes para uso no tratamento de CID. Em todas as diretrizes atuais, benzodiazepínicos são recomendados para casos específicos (recomendações do consenso norte-americano classificadas como fracas para uso de temazepam para insônia inicial e de manutenção e de triazolam para insônia inicial (SATEIA et al., 2017). Ambas drogas não estão disponíveis no mercado brasileiro). O consenso

européu destaca que o uso de benzodiazepínicos ou de agonistas de receptor benzodiazepínico é recomendado a curto prazo, com intervalo inferior a 4 semanas (RIEMANN et al., 2017b). Há consenso de que esta classe de medicações exacerba OSA, não sendo recomendada para esta população. Efeitos colaterais e contraindicações destas medicações incluem potencial de dependência, alterações cognitivas, incluindo memória e atenção, aumento de risco de quedas, especialmente em idosos (ANDREA BACELAR, 2013). Apesar disto, a AASM recomenda uso de temazepam e de triazolam para pacientes com CID inicial e de manutenção (SATEIA et al., 2017).

Outro grupo de medicações indicadas no tratamento de insônia inclui medicações com mesmo mecanismo de ação dos benzodiazepínicos (aumento da inibição gabaérgica por modulação alostérica do complexo do receptor GABA tipo A). Esta classe de fármacos inclui zolpidem, zolpiclone, eszopiclone e zaleplon. Estes agentes são particularmente indicados para tratamento de insônia de início de noite, sendo eszopiclone também indicado para insônia de manutenção (MORIN; JARRIN, 2013; SATEIA et al., 2017; WINKELMAN, 2015). Efeitos colaterais desta classe incluem sedação durante o dia, delirium, ataxia, alterações de memória anterógrada, transtorno alimentar do sono, sonambulismo. Há evidências de que estes agentes possam aumentar o risco de acidentes com veículos automotores, bem como quedas e fraturas em idosos (WINKELMAN, 2015). A redução do desempenho cognitivo na manhã seguinte do uso de zolpidem e de zolpiclone já foi bem documentada (RIEMANN et al., 2017b). A diretriz de tratamento de CID da AASM recomenda uso de zolpidem, zaleplon e eszopiclone para pacientes com insônia inicial e de manutenção em adultos (SATEIA et al., 2017). Pela meia-vida curta, zolpidem também pode ser indicado para pacientes com insônia de fragmentação, com doses menores prescritas no período de despertar no meio da noite (BUYSSSE, 2013).

Melatonina não é indicada como tratamento de CID, sendo útil para pacientes com transtornos de ritmo circadiano. Existem poucas evidências de que seja eficaz na redução da latência de sono, em doses que podem variar de 0,3 a 80 mg (BUYSSSE, 2013). O seu uso tem aumentado nos países em desenvolvimento, uma vez que é comercializada como suplemento alimentar. Devido a este fato, a maioria dos estudos destaca que o controle de qualidade da melatonina é pobre, comprometendo a análise dos resultados (MORIN; JARRIN, 2013; SATEIA et al., 2017; WINKELMAN, 2015). A diretriz norte-americana para tratamento de CID não recomenda o uso de melatonina para adultos com insônia inicial ou de manutenção (SATEIA et al., 2017). Ramelteon é um agonista de receptor de melatonina, tanto M1 como M2, sendo efetivo no tratamento de insônia inicial. É uma medicação bem indicada e não há

potencial de dependência ou tolerância. Não está disponível no Brasil (MORIN; JARRIN, 2013; SATEIA et al., 2017; WINKELMAN, 2015).

Suvorexant é um antagonista de receptores de hipocretina, sendo o primeiro agente desenvolvido com este mecanismo de ação. Foi aprovado nos Estados Unidos para insônia inicial e de manutenção, ainda que a evidência para seu uso tenha sido considerada como fraca. Estudos iniciais apontam manutenção do efeito terapêutico por mais de um ano de uso continuado, sem registro de potencial de abuso ou de dependência (MORIN; JARRIN, 2013; SATEIA et al., 2017).

Diversos medicamentos indicados para depressão apresentam potencial hipnótico, podendo ser indicados no tratamento de CID. Antidepressivos sedativos são aqueles que apresentam efeitos anti-histaminérgicos, anticolinérgicos e de antagonismo serotoninérgico e adrenérgico. Estes agentes incluem antidepressivos tricíclicos (em especial amitriptilina e doxepina), trazodona e mirtazapina (MORIN; JARRIN, 2013). Apesar do uso frequente destes agentes, a diretriz norte-americana de tratamento de CID não recomenda uso de trazodona para insônia. Por outro lado, essa diretriz suporta uso de doses baixas (3 a 6 mg) de doxepina com esse objetivo (SATEIA et al., 2017). No entanto, o uso de antidepressivos sedativos foi associado com aumento do risco para acidentes, devendo ser empregados com cautela em decorrência do potencial risco (RIEMANN et al., 2017b).

Ainda que não haja estudos controlados bem conduzidos com antipsicóticos, diversos agentes desta classe têm sido empregados para tratamento de CID. Estes agentes incluem quetiapina, risperidona e olanzapina. Apesar de não terem potencial de abuso, há outros efeitos colaterais limitantes, como sedação, tonturas, aumento de apetite, efeitos colinérgicos (como xerostomia, constipação), além de parkinsonismo, reações distônicas, acatisia e discinesia tardia (MORIN; JARRIN, 2013; RIEMANN et al., 2017b).

Medicações anticonvulsivantes, como gabapentina e pregabalina, também são indicadas para tratamento de CID, apesar da ausência de estudos controlados. Estes agentes exercem sua ação pela ligação com a subunidade $\alpha 2\delta 2$ do canal de sódio voltagem-dependente, com consequente diminuição da atividade de neurônios glutamatérgicos e noradrenérgicos, envolvidos na promoção da vigília. Pregabalina é melhor avaliada no tratamento de sintomas de insônia em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada ou com outras síndromes dolorosas crônicas como fibromialgia. Os efeitos colaterais mais comuns incluem sonolência diurna, tonturas, ataxia, comprometimento cognitivo, aumento do apetite e edema dos membros inferiores (BUYSSE, 2013; MORIN; JARRIN, 2013).

Em um estudo transversal na população adulta norte-americana, cerca de 3% dos adultos fizeram uso de medicações hipnóticas no mês antecedente à avaliação, sendo as mais comuns zolpidem, zaleplon e eszopiclone. O uso concomitante de mais de uma medicação foi elevado, observado em cerca de 55% da amostra. Cerca de 10% dos indivíduos faziam uso de ≥ 3 medicações. Dentre as drogas empregadas em associação, as mais comuns foram opioides (24,5%) e benzodiazepínicos não hipnóticos (19,5%). Idade superior a 80 anos foi um dos mais importantes fatores de associação para uso de medicações hipnóticas, com OR de 2,55 (95% CI 1,63 – 4,01). Nesta amostra, observou-se que trazodona foi o antidepressivo mais frequentemente usado, por cerca de 1% do total da população, com doses variando entre 25 a 100 mg (BERTISCH et al., 2014). Por outro lado, na Europa, houve aumento o uso de hipnóticos (benzodiazepínicos ou agonistas do receptor benzodiazepínico) na população geral de 0,3 para 0,8%, no intervalo de 1993 para 2000 (CALEM et al., 2012).

1.2.7. Síndrome da cabeça explosiva

Ainda que não seja uma síndrome dolorosa, a síndrome da cabeça explosiva faz parte do diagnóstico diferencial das cefaleias que ocorrem durante o sono ou ao despertar. Na atual ICSD-III, a síndrome da cabeça explosiva, um curioso nome cunhado por J. M. Pearce, na descrição original de 1988 (PEARCE, 1988), está incluída no capítulo das parassonias. A síndrome da cabeça explosiva é uma condição rara, caracterizada pela ocorrência de um ruído súbito e intenso ou de sensação de explosão violenta na cabeça, que ocorre quando o paciente está iniciando o sono ou que o desperta durante a noite. O evento é descrito como um barulho muito intenso, como explosão de uma bomba, como bater de pratos de bateria musical, por exemplo. O ruído, ainda que muito intenso, não é associado a dor. Apesar disto, já foi descrita a ocorrência de dor em facada em associação com o ruído. Geralmente, o quadro é associado a medo, taquicardia e sudorese profusa (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a; PEARCE, 1988). Em uma minoria dos pacientes, o ruído é associado a flashes luminosos ou a mioclonia do sono. A duração é de poucos segundos e pode recorrer se o indivíduo tentar voltar a dormir. A frequência é bastante variável, com podendo manifestar-se raramente ou em vários episódios em uma mesma noite. Alguns pacientes referem recorrência de diversos episódios em uma noite ou noites sucessivas, podendo ser seguidas de intervalos de dias a meses. Nos casos em que os sintomas são frequentes e associados a medo, o paciente poderá desenvolver transtorno de insônia (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a; CERIANI; NAHAS, 2018; PEARCE, 1988; RAINS; POCETA, 2012). Esta condição não é mencionada na ICHD-3ª uma vez que não é associada a dor. No entanto, sua descrição é importante por constituir um diagnóstico diferencial relevante com cefaleias que ocorrem ao despertar ou que estão relacionadas à interrupção do sono noturno – ver QUADRO 18 (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a).

A prevalência da síndrome da cabeça explosiva não foi bem determinada, com estimativas entre 10 a 14% da população geral (STARLING, 2018). É mais frequente entre as mulheres. A idade mediana de início é aos 58 anos, mas já foram descritos casos com manifestações começando da 1ª até a 8ª décadas. Na maioria dos casos, não há fatores precipitantes, mas já foi descrito aumento da frequência dos sintomas nos períodos de maior estresse (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a; CERIANI; NAHAS, 2018; PEARCE, 1988; RAINS; POCETA, 2012).

O curso da doença é benigno e não há sequelas neurológicas conhecidas. A fisiopatologia da síndrome da cabeça explosiva não foi determinada. Em pacientes com

antecedente de migrânea, poderá haver exacerbação da dor (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Também foi descrita em pacientes com predisposição a diferentes padrões de cefaleia, porém não em associação temporal com os episódios de dor (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a; CERIANI; NAHAS, 2018). Em diversos casos, os sintomas remitem espontaneamente em alguns anos (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a).

QUADRO 18 – Critérios diagnósticos para síndrome da cabeça explosiva, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças De Sono

Os critérios diagnósticos da ICSD-III incluem a presença das manifestações de A – C:

- A. Queixa de ruído intenso e súbito ou de sensação de explosão na cabeça, tanto na transição vigília-sono ou ao acordar durante a noite;
- B. O indivíduo apresenta despertar súbito após o evento, geralmente associado a sensação de medo;
- C. A experiência não é associada a queixas significativas de dor.

Fonte: American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

Em decorrência da característica súbita do quadro, do mesmo associado e da manifestação em transições do sono, que podem ser associadas ao comprometimento da recordação dos detalhes clínicos, poderá ser necessário descartar cefaleia secundária. Exames de imagem, EEG e PSG são normais na síndrome da cabeça explosiva. Em casos em que a história é típica e não há achados anormais no exame neurológico, exames complementares não são necessários (STARLING, 2018).

Por ser uma condição benigna, na maioria dos casos não é necessário tratamento específico, além da orientação do paciente (CERIANI; NAHAS, 2018; PEARCE, 1988). Estima-se que menos de 5% dos indivíduos, por apresentarem resposta emocional importante aos episódios de síndrome da cabeça explosiva, haverá necessidade de tratamento específico. Não existem diretrizes ou estudos controlados para orientação do tratamento. Há relatos de casos de sucesso com uso de benzodiazepínicos (incluindo clonazepam e clobazam), antidepressivos (clomipramina e amitriptilina), nifedipina, flunarizina e topiramato. Drogas que se mostraram ineficazes em casos isolados incluem propranolol, valproato de sódio, gabapentina e oxicodona (CERIANI; NAHAS, 2018).

1.2.8. Sonolência Diurna Excessiva

Sonolência é um fenômeno ubíquo, que ocorre como um estado fisiológico normal ao longo do período de 24 horas, mas que também pode ser uma manifestação de um número de doenças médicas, neurológicas e psiquiátricas. De fato, a necessidade de dormir durante o dia, quando a intenção do indivíduo é de permanecer acordado, é uma das queixas mais comuns em clínicas de medicina do sono (DAUVILLIERS; LOPEZ; LECENDREUX, 2017).

Não há método ideal e universalmente aceito para a mensuração e para a avaliação de EDS. A medida ideal de sonolência seria um método objetivo, não invasivo e não limitante para as atividades diárias, com elevadas sensibilidade e especificidade. Obviamente este método não está disponível. No entanto, seguindo estes critérios, algumas medidas fisiológicas com base no EEG, em ressonância magnética funcional, poderiam se aproximar do ideal. Do ponto de vista operacional, medidas de sonolência devem refletir o nível de sono *per se* e também incluir avaliação do comprometimento de realizar tarefas e de funcionar eficientemente (BALKIN, 2011).

Sonolência excessiva é definida como a sensação indesejável ou inapropriada de sono que ocorre em momentos em que o indivíduo deveria estar acordado e alerta (BARBANTI et al., 2007; WISE, 2006). A EDS, por sua vez, é caracterizada por incapacidade em permanecer acordado e alerta durante períodos diurnos, resultando em lapsos não intencionais e sono durante o dia (WISE, 2006). EDS não é uma síndrome específica, mas um sintoma que pode ser associado com condições médicas e psiquiátricas, com uso de medicações, e com diversas doenças de sono, incluindo OSA, transtornos de ritmo circadiano, RLS, CID, narcolepsia e má higiene de sono (BARBANTI et al., 2013; DAUVILLIERS; LOPEZ; LECENDREUX, 2017; FERINI-STRAMBI et al., 2017). Desta forma, a EDS não é citada como entidade específica na ICSD-III (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Já o DSM-V considerada como Transtorno de hipersonolência indivíduos que apresentam sonolência excessiva durante o dia após período ≥ 7 horas de sono, associado a, pelo menos, um dos seguintes sintomas: episódios recorrentes de sono ou de sonecas indesejadas ao longo do dia, período de sono prolongado (> 9 horas) que não é reparador, dificuldade de se manter alerta quando abruptamente acordado. Há também critério de frequência e duração: os sintomas devem ocorrer, no mínimo, por 3 vezes por semana, em intervalo superior a 3 meses, resultando em impacto cognitivo, social, ocupacional e em outras áreas de funcionamento (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Termos como cansaço, fadiga, sonolência e exaustão são frequentemente empregados para descrever o comprometimento diurno do sono noturno ou de alterações de humor. A terminologia é importante para diferenciação entre EDS e fadiga, caracterizada por sensação de cansaço físico e/ou psicológico, seguidamente iniciando após algum esforço e necessitando a sua interrupção. Por outro lado, EDS também pode ser confundida com clinofilia, que designa indivíduos que permanecem em repouso todo o dia, sintoma frequentemente observado em pacientes com transtornos de humor, como, por exemplo, depressão. Hipersonolência refere-se à incapacidade de permanecer acordado e alerta durante o período de vigília, podendo estar associada a episódios de sono incontrolável ou não intencional. Sintomas adicionalmente associados com hipersonolência incluem bocejos frequentes, prurido ocular, estratégias para evitar sono e, seguidamente, queixas de atenção e de memória. O último conceito importante relacionado com EDS é o de inércia do sono, que ainda não é consensual na literatura. Inércia do sono implica em uma alteração importante da vigília nos primeiros minutos a horas após despertar na manhã ou após cochilo durante o dia. Este conceito também inclui tempo excessivo para que o indivíduo se sinta completamente operacional, tanto do ponto de vista físico como cognitivo. Casos mais graves de inércia do sono são eventualmente designados como “embriaguez do sono”, com sintomas de confusão mental (fala incoerente, desorientação, comportamentos inadequados e amnésia), que podem persistir por horas após o despertar (DAUVILLIERS; LOPEZ; LECENDREUX, 2017).

Do ponto de vista neurofisiológico, a sonolência é um estado de transição entre a vigília e o sono, caracterizado por uma maior tendência a dormir (elevada propensão para o sono). Se quantificada pelo EEG, a sonolência é caracterizada por fragmentação do ritmo alfa dominante posterior, com aumento de frequências mais lentas, teta. Neste estágio, denominado de Ia, ainda não se observam ondas agudas de vértex, que caracterizam o estágio N1 (NIEDERMEYER; SILVA, 1999).

A necessidade de dormir acima de 9 horas por dia é identificada em cerca de 8,0% (95% CI 8,0 – 8,8%) da população geral, sendo maior entre mulheres do que homens (9,2 versus 7,6%). O conceito da ICSD-III para dormidor longo, agrupado entre as variantes da normalidade e sintomas isolados, considera o limite de 10 horas, mas descreve que estudos epidemiológicos empregaram intervalo de 8 a 10 horas. Cerca de 2% dos homens e 1,5% das mulheres descrevem dormir, no mínimo, 10 horas por noite, conforme a ICSD-III. Estudos epidemiológicos evidenciaram aumento da mortalidade com sono prolongado. Eventualmente este aumento é associado a maior BMI, menor tolerância à glicose, maior prevalência de diabetes melito tipo 2 e doença coronariana isquêmica em comparação com pessoas que dormem número

menor de horas. A prevalência de dormidor longo diminui com a idade até os 65 anos, aumentando após este período. Em indivíduos com mais de 60 anos, sono prolongado está associado com sexo masculino, com menor nível educacional, sedentarismo e com maior prevalência de doenças orgânicas (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a; DAUVILLIERS; LOPEZ; LECENDREUX, 2017).

Estudos mais antigos, da década de 1990, apontavam para prevalência de EDS em 10 a 20% da população geral, com predomínio nos extremos de idade (**barbante, 2007**). Em uma amostra de 15.929 indivíduos (51,3% mulheres, idades variando entre 18 a 102 anos, com média de $45,8 \pm 17,9$ anos), submetidos a entrevista telefônica, Ohayon e colaboradores (OHAYON; DAUVILLIERS; REYNOLDS, 2012) descreveram prevalência de EDS em adultos norte-americanos de 27,8% (95%CI 21,7 – 28,5%). EDS associada a sintomas diurnos teve prevalência de 15,6% (95% CI 15,0 – 16,2%). Se a definição de EDS fosse associada a frequência ≥ 3 vezes por semana, por intervalo ≥ 3 meses, apesar do tempo adequado de sono, a prevalência reduziu-se para 4,7% da amostra (95% CI 4,4 – 5,0%). Nesta amostra, sonecas diurnas foram descritas por 7,8% dos indivíduos, enquanto que 4,7% descreveram dormir facilmente ou sem aviso durante suas atividades. A prevalência de transtorno de hipersonolência foi de 1,5% (95% CI 1,3 – 1,7%). As principais condições associadas foram transtornos de humor e abuso de substâncias (OHAYON; DAUVILLIERS; REYNOLDS, 2012).

Como vimos acima, não existe medida ou definição ideal de EDS. A EDS pode ser avaliada de forma subjetiva, com emprego de escalas e questionários, como, por exemplo, Escala de Sonolência de Stanford ou a Escala de Sonolência de Epworth (ESS). Métodos objetivos de quantificação de EDS incluem o teste das latências múltiplas de sono e teste de manutenção de vigília (DAUVILLIERS; LOPEZ; LECENDREUX, 2017; WISE, 2006).

A aplicação de escalas é uma das formas mais rápidas e baratas de avaliação de EDS. Neste contexto, a ESE é possivelmente a melhor conhecida e aplicada em todo o mundo. A ESS (BERTOLAZI et al., 2009; JOHNS, 1993) é um método simples e confiável de avaliar sonolência diurna excessiva em adolescentes e em adultos, sendo validada para o português do Brasil. Avalia a possibilidade subjetiva de um indivíduo de dormir ou de cochilar em 8 situações tediosas:

- (1) sentado e lendo;
- (2) vendo televisão;
- (3) sentado em lugar público sem atividade (sala de espera, cinema, teatro, reunião);
- (4) como passageiro em carro, ônibus, trem, em movimento durante 1 hora;

- (5) deitado para descansar a tarde quando as circunstâncias permitem;
- (6) sentado e conversando com alguém;
- (7) sentado calmamente, após almoço sem álcool; e
- (8) no carro, parado por alguns minutos no trânsito intenso.

O paciente é solicitado a responder às perguntas considerando o seu estilo de vida nas últimas semanas. Caso não tenha passado por alguma das situações, pede-se que considere como se comportaria se estas tivessem ocorrido. Para cada pergunta, deve-se graduar a resposta variando de 0 (nenhuma chance de cochilar) a 3 (grande chance de cochilar). Os escores irão variar de 0 a 24, considerando-se sonolência presente nos casos em que o valor é superior a 10 (JOHNS, 1993). A escala auxilia na discriminação entre EDS e fadiga (RAINS, 2018). ESS foi validada para avaliação e diferentes distúrbios de sono, sendo considerados os valores de $5,9 \pm 2,2$ para indivíduos assintomáticos, de $17,5 \pm 3,5$ para narcolepsia, de $6,5 \pm 3,0$ para roncadores (ronco primário), de $11,7 \pm 4,6$ para OSA e de $2,2 \pm 2,0$ para CID (JOHNS, 1993). Ainda que diversos pacientes insones tenham queixas de sonolência, pode-se observar que CID está associada a escores menores do que de indivíduos sem queixas de sono e do que roncadores, por exemplo. Isso é decorrente, possivelmente, da confusão de termos empregados na descrição, sendo fadiga mais comum nestes pacientes do que EDS propriamente dita (RAINS, 2018).

Há evidências de que em torno de metade dos pacientes com OSA tenham queixas de EDS. Evidências mais antigas apontaram que ESS permite a distinção entre OSA e ronco primário, com correlação entre os escores de sonolência e os índices de distúrbios respiratórios e de SATO2 mínima durante o sono (JOHNS, 1993). Entretanto, estudos posteriores não correlacionaram a gravidade de OSA com os escores de ES (CHERVIN; ALDRICH, 1999). Em indivíduos com EDS, com escore de ESS > 10 têm risco estimado em 2,5 vezes maior de ter OSA em relação àqueles com escore normal. A ESS apresenta sensibilidade de 48% e especificidade de 67% para OSA (ZANCANELLA et al., 2014a). É interessante observar que existe pouca correção entre os escores da escala e medidas mais objetivas de sonolência, como o teste de latências múltiplas de sono ou o teste de manutenção de vigília (DAUVILLIERS; LOPEZ; LECENDREUX, 2017).

Outras escalas para avaliação de EDS são eventualmente citadas na literatura, mas não são validadas para o português brasileiro, incluindo a escala de sonolência de Stanford e a de Karolinska. A Escala de Sonolência de Stanford (HODDES et al., 1973) foi um dos primeiros instrumentos empregados para quantificar o nível de sonolência do indivíduo em determinado momento. Consiste de sete descritores que caracterizam o nível de alerta ou de sonolência, variando de 1 (“sentindo-se ativo e vital, alerta e completamente acordado”) até 7 (“quase

dormindo, início de sono em breve, incapaz de permanecer acordado”). Os pacientes devem apontar qual o descritor que melhor define o seu estado de alerta no momento da avaliação.

A Escala de Sonolência de Karolinska é bastante semelhante à de Stanford, incluindo nove itens. Os escores variam de 1 (extremamente alerta) até 9 (extremamente sonolento, brigando para não dormir). Também avalia a tendência de dormir no momento da avaliação (ÅKERSTEDT; GILLBERG, 1990).

As medidas mais objetivas para avaliação de EDS incluem o teste de latências múltiplas do sono e o teste de manutenção de vigília. Ambos testes apresentam custo elevado, não sendo realizados em diversos laboratórios de sono. O teste de latências múltiplas do sono consiste de 5 oportunidades de dormir, em intervalo de duas horas. O primeiro episódio de soneca deve iniciar em 1,5 a 3 horas após o término da PSG à noite, com registro de, no mínimo, 6 horas de sono. Medicamentos estimulantes e supressores do sono REM devem ser interrompidos em intervalo superior a 2 semanas antes do teste. A montagem padrão recomendada inclui EEG (F3-A2; F4-A1; C3-A2, C4-A1; O1-A2, O2-A1), eletrooculograma esquerdo e direito, eletromiografia de mento e eletrocardiograma. Em cada tentativa de soneca, o paciente deve ser orientado: “Deite-se calmamente, em posição confortável para dormir, feche os olhos e tente dormir”. O início do sono é o intervalo entre apagar as luzes e a primeira época de sono, incluindo estágio 1 de sono não REM. Ausência de sono é considerada como latência de sono de 20 minutos ou mais. Esta latência é considerada no cálculo da média de latência de sono dos 5 episódios, que irá constar no laudo final. Para que se avalie a possibilidade de ocorrer sono REM, o registro deverá continuar por 15 minutos após o início do sono. A latência para o sono REM é determinada como o tempo entre a primeira época de sono e a primeira época de sono REM, independentemente da existência de outros estágios de sono ou de vigília intercalada com o sono. A soneca deve ser encerrada em 20 minutos caso o paciente não durma (LITTNER et al., 2005). No teste de latências múltiplas de sono, a latência média de sono de 10 a 15 minutos é geralmente considerada como indicativa de sonolência leve ou mesmo como valor normal; enquanto que valores de 5 a 10 minutos são considerados como sonolência moderada; e valores inferiores a 5 minutos, como sonolência grave ou patológica (SHEN; BARBERA; SHAPIRO, 2006). Uma das principais indicações do teste das latências múltiplas de sono é a narcolepsia (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a).

Já o teste de manutenção de vigília empregado para avaliar a capacidade o paciente de permanecer acordado em situações em que a vigília é importante em questão social ou de segurança pessoal. Contudo, não se estabeleceu o valor preditivo da latência média de sono para risco de acidentes ou segurança em circunstâncias reais, para ambos exames. O MWT consiste

de quatro tentativas realizadas em intervalo de duas horas, com o primeiro teste realizado em intervalo de 1,5 a 3 horas após o horário habitual de acordar do paciente. A realização de PSG antes de MWT deve ser de decisão do clínico, com base em critérios clínicos, não sendo obrigatória. A montagem recomendada é a mesma que empregada para o teste de latências múltiplas do sono. As instruções para o paciente devem incluir: “Sente-se quieto e permaneça acordado pelo maior tempo possível. Fique olhando diretamente a sua frente e não olhe para a luz”. Os pacientes não devem empregar medidas para permanecer acordados, como bater na face ou cantar. O início de sono é determinado pela primeira época de mais de 15 segundos de sono cumulativo em uma época de 30 segundos. A tentativa é interrompida após 40 minutos, se não dormir ou após início inequívoco de sono ocorrer, definido como três épocas de sono estágio 1 ou uma época de qualquer outro estágio de sono (LITTNER et al., 2005). Existem variações do protocolo do teste, com intervalos de 20, 30 ou 40 minutos. Em indivíduos normais, valor médio de latência de sono é de $18,1 \pm 3,6$ minutos, com limite inferior estabelecido em 10,9 minutos (SHEN; BARBERA; SHAPIRO, 2006).

1.3. Relações entre sono e cefaleia

*“(...) A sick headache generally commences in the morning on waking from a deep sleep, specially on a hot weather, or if sleeping on a close room (...) (pg. 30).
 (...) And, after a short sleep, the patient may awake perfectly well, or only a little debilitated (pg. 32).”*
 Headaches: their causes and their cures (WRIGTH, 1856)

Apesar da associação entre sono e cefaleia ser conhecida há mais de um século, a sua relação é bastante complexa e não bem esclarecida. Embora seguidamente um paciente poderá referir queixas de cefaleia e alterações de sono, a evidência de causalidade, em estudos científicos, ainda é bastante limitada (FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019; LOVATI et al., 2010; LOVATI, 2013a; PAIVA et al., 1997; PAIVA, 2011; PELLEGRINO et al., 2018). O sono e os diferentes padrões de cefaleia podem interagir das mais variadas formas, incluindo: (1) cefaleias podem ser provocadas pelo sono (alterações de sono como gatilho de cefaleias primárias, por exemplo); (2) cefaleias podem ter alívio com sono; (3) cefaleias podem ser associadas a transtornos de sono; (4) sono pode ser comprometido pela ocorrência de cefaleia; (5) cefaleias e transtornos de sono podem ser manifestações de uma mesma patologia; (6) o tratamento de uma condição pode influir na outra, seja por efeito direto da droga ou por melhora clínica da patologia tratada (AGUGGIA et al., 2011; NESBITT; LESCHZINER; PEATFIELD, 2014; PAIVA, 2011; PELLEGRINO et al., 2018). O diagnóstico diferencial de cefaleias associadas com o sono pode ser bastante complexo, exatamente em decorrência da associação entre ambas condições – ver TABELA 1.

Cefaleias associadas ao sono são seguidamente percebidas como decorrentes do comprometimento do sono ou relacionadas a estágios específicos de sono (LOVATI et al., 2010; (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Paiva (2011) defende que cefaleias sejam classificadas como relacionadas ao sono quando 75% ou mais dos episódios ocorrem durante o sono ou ao despertar. Dentro deste critério, podem ser incluídas tanto cefaleias primárias, como migrânea, cefaleia em salvas, hemicrania paroxística noturna, cefaleia hipócnica, bem como cefaleias secundárias, como a CAS (PAIVA, 2011).

TABELA 1 – Principais diagnósticos diferenciais de cefaleias associadas ao sono

Cefaleias primárias

- Migrânea;
- Cefaleia tipo tensão;
- Cefaleia em salvas;
- Cefaleia hipócnica.

Cefaleias secundárias a

- Abstinência de cafeína;
 - Cefaleia provocada pelo álcool;
 - Neoplasias encefálicas;
 - Transtornos respiratórios do sono, incluindo apneia obstrutiva do sono;
 - Insônia, fragmentação do sono, período prolongado ou reduzido de sono;
 - Síndrome das pernas inquietas ou movimentos periódicos dos membros inferiores no sono;
 - Uso de medicações e de drogas de abuso;
 - Depressão e ansiedade;
 - Transtorno de estresse pós-traumático;
 - Doenças neuromusculares;
 - Epilepsia;
 - Doenças cardiovasculares;
 - Doença pulmonar obstrutiva crônica.
-

Fonte: modificado de Jennun & Jensen, 2002.

1.3.1. Cefaleias provocadas e aliviadas pelo sono

Inicialmente, vamos avaliar o efeito de alterações do sono, tais como aumento ou redução do tempo total de sono, não relacionadas a patologias do sono propriamente ditas, sobre cefaleias.

O alívio de cefaleias pelo sono é fato bem documentado na literatura médica, sobretudo em crianças (FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019; RAINS; POCETA, 2012; SANCISI et al., 2010b). Por exemplo, em uma amostra de 1283 portadores de migrânea, Kelman e Rains (2005) evidenciaram que 85% dos indivíduos empregavam sono como método

para controle dos sintomas (KELMAN; RAINS, 2005). Por outro lado, comprometimento do sono (tanto na forma de transtornos de sono, como por privação ou aumento do tempo de sono) é um frequente gatilho para crises de cefaleia, especialmente de migrânea e de cefaleia tipo tensão (SONG et al., 2016; WANG et al., 2015).

Fragmentação do sono, alterações do padrão do sono, privação de sono, insônia e hipersonia estão associadas com cefaleia. Privação crônica de sono tem impacto fisiológico, não somente com aumento da fadiga e do sono ao longo do dia, mas também com alteração da tolerância à glicose, controle de pressão arterial, com modificação da ativação simpática e de mediadores inflamatórios. Restrição crônica de sono tem importantes efeitos neurocomportamentais, como comprometimento da atenção e da memória, com impacto cognitivo, alteração do humor e síndromes dolorosas, dentre as quais cefaleia é preponderante (BLAU, 1982; PAIVA, 2011; PAIVA et al., 1995).

A duração do sono pode influenciar a ocorrência de cefaleia. Mesmo indivíduos assintomáticos podem apresentar cefaleia após período de privação de sono, geralmente descrita como em pressão ou aperto, predominando na região frontal, bilateral (BLAU, 1982; GUILLEMINAULT et al., 1977b; PAIVA, 2011; PAIVA et al., 1995). Por exemplo, Blau (1990) observou que 38,8% de 327 estudantes de odontologia e medicina queixavam-se de cefaleia no período de privação do sono durante a universidade (Blau, 1990). Dormidores curtos apresentam uma maior tendência a desenvolverem crises de migrânea durante o sono noturno e ao despertar (BRENNAN; CHARLES, 2009). Na Austrália, um estudo transversal incluindo 403 indivíduos adultos identificou que a frequência tanto de migrânea como de cefaleia de outros padrões foram associadas com a menor duração de sono e com qualidade ruim de sono (SMITH et al., 2004).

Tipicamente, privação de sono induz, além de cefaleia, sonolência, fadiga, cansaço, ansiedade, déficit de atenção, confusão mental, alterações de percepção, aumento de riscos de acidentes e de traumatismos. Pacientes portadores de cefaleias primárias podem ter dor habitual desencadeada pelo padrão do sono noturno, o que é frequente na migrânea, que pode ser exacerbada tanto pelo excesso como pela falta de sono, explicando as crises mais frequentes em determinados indivíduos nos finais de semana, por modificação do padrão habitual de sono (KELMAN; RAINS, 2005; SAHOTA; DEXTER, 1990; SPIERINGS; RANKE; HONKOOP, 2001; WANG et al., 2013).

Adicionalmente, transtornos de sono podem contribuir para exacerbção de cefaleias. Boardman et al. evidenciaram que pacientes com transtornos de sono de intensidade moderada (não especificando o diagnóstico) tinham frequência quase 5 vezes superior de cefaleia em

comparação com controle (76 versus 24%; *odds ratio* (OR – em inglês, razão de chances) = 4,8). Em pacientes com transtornos graves de sono, a prevalência de cefaleia foi ainda maior (87 versus 13%; OR 13.0)(BOARDMAN et al., 2005).

Cefaleia tipo tensão é o padrão mais frequentemente associado a comprometimento do sono como gatilho de crises. Tanto a privação como o excesso de sono são descritos como gatilhos para cefaleia tipo tensão (FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019). Por exemplo, o estudo HUNT-3 descreveu que alterações graves do padrão de sono ocorrem três vezes mais comumente em portadores de cefaleia tipo tensional. Adicionalmente, os pesquisadores também relacionaram insônia como fator de risco para cefaleia tipo tensional (ØDEGÅRD et al., 2011). Em uma amostra de 394 indivíduos com diagnóstico de migrânea e 394 com diagnóstico de cefaleia tipo tensão, Wang et al. (2013) identificara queixas de sono como o principal gatilho para crises de migrânea (40,1%) e o segundo gatilho mais frequente para crises de cefaleia tipo tensão (28,8%) (WANG et al., 2015). Tanto a falta como o excesso de sono são gatilhos comuns para cefaleia tipo tensão. Privação de sono foi descrita como gatilho de cefaleia tipo tensão em 26 a 72% dos pacientes, enquanto que sono excessivo é citado em 13% dos casos (KARLI et al., 2005; KIM et al., 2017b; SPIERINGS; RANKE; HONKOOP, 2001). Entre 2695 indivíduos, da Coreia do Sul, 21,2% foram diagnosticados com cefaleia tipo tensão e 27,0% com sono insuficiente. Nesta amostra, sono insuficiente foi mais comum nos indivíduos com diagnóstico de cefaleia (28,8 versus 20,4%; $p = 0,048$) (OH et al., 2018). Dormir mais tempo do que o habitual foi um gatilho importante para cefaleia tipo tensão em uma amostra de 27 pacientes (74% mulheres; 74% com diagnóstico de cefaleia tipo tensão crônica), com confirmação por actigrafia e diários de sono (KIKUCHI et al., 2011).

Adicionalmente, a modificação do padrão de sono, pelo aumento ou pela redução do número de horas ou pela mudança dos horários de sono pode contribuir para desencadear cefaleias primárias, em especial migrânea (INAMORATO; MINATTI-HANNUCH; ZUKERMAN, 1993; PAIVA, 2011; RAINS; POCETA, 2006). Em um grupo de 159 pacientes ambulatoriais com diagnóstico de migrânea, Inamorato e colaboradores descreveram associação com sono em 121 (76,1%). Nesta amostra, 30% dos pacientes apresentam crises de migrânea desencadeadas pelo sono, enquanto que privação de sono era o fator desencadeante em 24% e excesso de sono, em 6% (INAMORATO; MINATTI-HANNUCH; ZUKERMAN, 1993). A redução do sono noturno foi relacionada com cronicidade de cefaleia, como evidenciado por Kelman & Rains (KELMAN; RAINS, 2005). De fato, dados epidemiológicos sugerem que doenças de sono ocorrem mais frequentemente em indivíduos com cefaleias mais graves (LOVATI et al., 2010).

Pacientes com cefaleia tipo tensão apresentam redução do tempo total de sono, diminuição da eficiência de sono, redução da latência do início do sono, aumento do número de despertares após o início do sono e redução do sono de ondas lentas (estágio N3), mas com preservação do sono REM (AGUGGIA et al., 2011; RAINS; DAVIS; SMITHERMAN, 2015). Transtornos de sono que ocorrem frequentemente em pacientes com cefaleia tipo tensão são bastante semelhantes aos observados em pacientes com ansiedade e com depressão, doenças musculoesqueléticas e fibromialgia (AGUGGIA et al., 2011; RAINS; POCETA, 2006).

Pacientes com migrânea frequentemente relacionam sono inadequado ou excessivo como fator desencadeante de crises de dor (BRENNAN; CHARLES, 2009). De fato, alterações de sono foram descritas como gatilhos de migrânea em cerca de metade de uma amostra de 1750 adultos com diagnóstico de migrânea (KELMAN, 2007). Na Coreia do Sul, Song e colaboradores avaliaram 2695 indivíduos adultos, com prevalência de migrânea de 5,3% (n = 143). Nesta amostra, observaram que a frequência de crises de migrânea foi superior nos indivíduos com menor duração de sono [2,0 (95% CI 1 – 12) versus 1,0 (95% CI 0,3 – 4,0) crises/mês; p = 0,048] e com pior qualidade de sono [2,0 (0,6 – 4,7) versus 1,0 (0,2 – 3,0) crises/mês; p = 0,009] (SONG et al., 2018).

Em um estudo incluindo 147 mulheres com diagnóstico de migrânea transformada (idade média de $39,5 \pm 11,3$ anos; duração mediana de cefaleia crônica de 66 meses; com $23,5 \pm 4,9$ dias de dor no intervalo de 28 dias; 41% das pacientes com cefaleia diária), Calhoun e colaboradores (2006) descreveram que 83,7% das pacientes queixava-se de cansaço ao acordar pela manhã. Neste grupo, a prevalência de insônia inicial foi de 66,0%, com uso de hipnóticos em 51,7% do total das pacientes. Hábito de assistir à televisão na cama foi observado em 78,9%. Tempo excessivo ($\geq 9,5$ horas) ou insuficiente ($\leq 6,5$ horas) na cama foi identificado em 18,4% das participantes. A prevalência de noctúria foi de 70,1%. Adicionalmente, os autores descreveram prevalência de RLS de 23,8% (CALHOUN et al., 2006).

O mesmo grupo de pesquisadores, avaliando 43 mulheres com migrânea transformada, sem diagnóstico de doença primária de sono, aplicou instruções comportamentais de sono ou instruções comportamentais placebo para avaliar o seu impacto na frequência de cefaleia. As instruções de sono consistiram em tempo de cama de 8 horas, eliminação de televisão, leitura e música na cama, emprego de técnica de visualização para reduzir o tempo de latência de sono, jantar em intervalo superior a 4 horas antes de deitar, limitar ingestão de líquidos no período de 2 horas antes de deitar, e evitar sonecas durante o dia. Em comparação com o grupo controle, as pacientes que receberam instruções comportamentais de sono tiveram redução da frequência

e da intensidade média de dor. No final do período de seguimento, 48,5% das mulheres do grupo de tratamento tiveram reversão para migrânea episódica (CALHOUN; FORD, 2007).

Em um estudo de caso-controle da Áustria, incluindo 370 pacientes com migrânea e 119 controles (com menos de 6 episódios de cefaleia no último ano), Seidel e colaboradores observaram que a redução da qualidade de sono, mas não fadiga e SDE, foi associada com crises de migrânea (SEIDEL et al., 2014). Duração de sono noturno reduzida (por duas noites) e aumento do estresse foram fatores preditivos de crises de cefaleia em pacientes com migrânea crônica (n = 33) e cefaleia tipo tensão crônica (n = 22) (HOULE et al., 2012).

Na Itália, Gori e colaboradores evidenciaram aumento da prevalência de migrânea realizada com o sono em 734 pacientes (70,7% mulheres) com a progressão da idade: 16% entre 20 – 30 anos; 27% entre 31 – 40 anos; 38% entre 41 – 50 anos; 45% entre 51 – 60 anos e 58% acima de 61 anos. Os autores cogitam envolvimento do núcleo supraquiasmático na etiologia da migrânea sem aura relacionada com o sono (GORI et al., 2012).

Comparando pacientes portadores de migrânea com três frequências diferentes de dor (8 ou mais episódios ao mês – n = 97; 5 a 7 episódios/mês – n = 77; 1 a 4 episódios/mês – n = 196) com 119 portadores de migrânea controlada, Seidel e colaboradores (2009) determinaram pior qualidade de sono naqueles com migrânea mais frequente (qualidade pobre de sono determinada por índice de Questionário de Pittsburgh ≥ 5 de 64,9; 64,0; 57,4 e 34,9%, respectivamente). A prevalência de depressão e de ansiedade diminuía significativamente de acordo com a menor frequência de dor. Estes indivíduos não foram avaliados para OSA e não foram submetidos a PSG (SEIDEL et al., 2009).

Portadores de cefaleia seguidamente dormem como forma de lidar com sua dor. Haque e colaboradores avaliaram gatilhos e fatores de alívio de cefaleia em uma amostra de 500 pacientes (66,7% mulheres; 58,6% com idades entre 21 e 30 anos), sendo metade da amostra portadora de migrânea e a outra metade de cefaleia tipo tensão. Neste grupo de indivíduos, sono (52% no grupo com cefaleia tipo tensão e 58% no grupo com migrânea) e uso de medicações analgésicas (50% no grupo de cefaleia tipo tensão e 61% no grupo com migrânea) foram os fatores de alívio mais frequentemente citados pelos participantes (HAQUE et al., 2012).

1.3.2. Efeito da cefaleia no sono

A relação entre sono e cefaleia é bidirecional: cefaleia também pode desencadear alterações do sono. Pacientes com cefaleias recorrentes durante o sono, especialmente migrânea, cefaleia em salvas, hemicrânia paroxística e cefaleia hipócnica, podem desenvolver

transtorno de insônia ou sintomas de insônia por medo de recorrência da dor (LOVATI et al., 2010; PAIVA, 2011; PAIVA et al., 1995; RAINS; PENZIEN, 2002). Cefaleia por abuso de medicação piora o padrão de sono do paciente, em associação com exacerbação da dor. A redução e retirada do analgésico pode aliviar a cefaleia e também o distúrbio de sono (HERINGHANIT; YAVETZ; DAGAN, 2000).

Em 245 pacientes com cefaleia tipo tensão crônica, o sono foi comprometido em um terço da amostra por mais de 10 dias por mês (HOLROYD et al., 2000). Em um estudo com avaliação de sono por PSG, 10 pacientes com cefaleia tipo tensão tiveram redução de eficiência e de duração do sono, despertares frequentes, aumento dos movimentos corporais durante o sono e redução importante do sono de ondas lentas (estágio N3). Adicionalmente, pacientes com padrão misto de dor, incluindo cefaleia tipo tensão e migrânea, houve redução do sono e do sono de ondas lentas, aumento dos despertares e redução percentual do sono REM e de sua latência (DRAKE et al., 1990).

A frequência de cefaleia é um fator de impacto no sono, como demonstrado por Sancisi et al. (2010), em um estudo de caso controle da Itália, que evidenciou que insônia, EDS, ronco e apneia do sono foram mais comuns em indivíduos com cefaleia crônica (n = 105) em comparação com cefaleia episódica (n = 102) (SANCISI et al., 2010c). Estes achados são corroborados pelo estudo de Lin e colaboradores (2016) de Taiwan, os quais evidenciaram que a frequência de migrânea está associada com piora qualidade de sono, determinada pelo *Pittsburgh Sleep Quality Index* (LIN et al., 2016).

Em um estudo de caso-controle, incluindo 20 portadores de cefaleia tipo tensão episódica e crônica, 53 indivíduos com diagnóstico de migrânea e 34 controles, Engstrøm e colaboradores (2014) evidenciaram maior ansiedade e maior prevalência de sintomas relacionados ao sono nos grupos com cefaleia. Pacientes com cefaleia tipo tensão descreveram maior cansaço pela manhã e apresentaram aumento do sono de ondas lentas na PSG, à semelhança do que é observado em indivíduos com privação crônica de (ENGSTRØM et al., 2014).

Em um estudo realizado em um grupo de enfermeiras (n = 1023) no norte da China, Wang et al. Observaram prevalência de qualidade pobre de sono em 34,1%, empregando o *Pittsburgh Sleep Quality Index*. Nesta amostra, qualidade pobre de sono foi associada com cefaleia, sendo a sua prevalência de 82,1% em indivíduos com cefaleia crônica; de 78,9%, com migrânea; e de 59,9%, com cefaleia tipo tensão. Em regressão logística multivariada, o trabalho em turnos alternados e a preexistência de cefaleia foram fatores associados com qualidade ruim de sono. Finalmente, os autores determinaram que, comparando-se com enfermeiras que

dormem bem, a qualidade de sono ruim está relacionada com aumento de cefaleia (OR 1,72; 95% CI 1,14 – 2,57) (WANG et al., 2013).

Migrânea foi associada ao aumento da prevalência de insônia (OR = 1,4 – 2,6) (UHLIG et al., 2014). Em um estudo retrospectivo e transversal, em um centro de cefaleia, de Dhaem e colaboradores identificaram que, entre 61 pacientes com migrânea de diagnóstico recente (75,4% de mulheres), 49,2% dos pacientes preenchia critérios para diagnóstico de insônia, com base no *Insomnia Severity Index* (BEGASSE DE DHAEM; SENG; MINEN, 2018). Em um estudo de caso-controle, incluindo 175 pacientes consecutivos com diagnóstico de migrânea, recrutados em centros terciários, comparados com 73 controles, pareados por idade e sexo, identificou-se aumento da latência média de início de sono superior a 30 minutos (41 versus 17%; $p < 0,001$); ≥ 3 noites de insônia ao mês (36 versus 10%; $p < 0,0001$); ≥ 3 noites com despertares noturnos (57 versus 25%; $p < 0,0001$) e ≥ 3 noites com dificuldade de retomar o sono após despertar noturno (37 versus 12%; $p < 0,001$) (SANCISI et al., 2010c).

Nos Estados Unidos da América, Strine e colaboradores (2006) avaliaram 28.828 adultos para a presença de cefaleias graves. Nesta amostra, eles evidenciaram que cerca de 15,1% dos indivíduos descrevera cefaleias graves nos últimos três meses. Tanto homens como mulheres com cefaleia grave tinham prevalências significativamente maiores de insônia (dificuldade de início de sono), EDS e sintomas depressivos e ansiosos nos últimos 12 meses (STRINE; CHAPMAN; BALLUZ, 2006).

Na Itália, Sancisi e colaboradores (2010) investigaram a prevalência de transtornos de sono em 105 pacientes com cefaleia crônica, definida por critério de frequência (dor diária ou quase diária), comparando-os com 102 controles com cefaleia episódica, pareados por sexo, idade e tipo de cefaleia na admissão do estudo. Os autores identificaram que indivíduos com cefaleia crônica tinham maior prevalência de transtornos de sono, incluindo insônia (67,7 versus 39,2%; $p < 0,001$), sendo que queixas diárias de insônia também eram mais frequentes neste grupo (54,3 versus 23,5%; $p = 0,02$; OR 2,71; 95% CI 1,15 – 6,36) (SANCISI et al., 2010a).

Sono não reparador, em estudos populacionais, é mais comum em pacientes com migrânea em comparação com a população geral, com OR de 2,98 (SCHER; LIPTON; STEWART, 2003). Analisando 8 pacientes com diagnóstico de migrânea, sem patologias do sono associadas, em noites com e sem cefaleia, Göder e colaboradores (2001), observaram que, nas noites precedendo crise de migrânea, os pacientes apresentavam uma redução do número de despertares e uma tendência à redução da densidade do sono REM. Os autores sugerem redução da ativação cortical nas noites que antecedem crises de migrânea como potencial fator (GÖDER et al., 2001).

EDS é uma queixa mais comum em pacientes com migrânea episódica e crônica. Em um estudo de caso controle, comparando 100 pacientes com migrânea episódica com 100 controles sem dor, EDS foi mais comum em pacientes com migrânea (14 versus 5%; OR 3,1; 95% CI 1,1 – 8,9) (BARBANTI et al., 2007). O mesmo grupo de pesquisadores, em 100 pacientes com migrânea crônica, comparados com 100 controles, pareados por sexo e por idade, identificou maior prevalência de EDS nos portadores de cefaleia (20 versus 6%; OR 3,92; 95% CI 1,5 – 10,2) (BARBANTI et al., 2013).

Em uso estudo prospectivo, transversal e observacional realizado na Índia, incluindo 83 pacientes (69,9% mulheres; idade média $31,6 \pm 10,3$ anos) com diagnósticos prévios de cefaleia crônica diária (cefaleia primária com frequência superior a 15 episódios por mês em intervalo > 3 meses), 50,6% dos pacientes apresentavam tanto insônia como EDS. Ronco foi descrito em 4 pacientes (5%). Houve predomínio de cefaleia tipo tensão crônica (60,2%), seguida de migrânea crônica (37,3%). EDS foi mais frequente entre os pacientes com cefaleia tipo tensão crônica em comparação com aqueles com migrânea (20 versus 1%; $p < 0,05$). Os autores não relacionaram índices de PSG com os diferentes padrões de cefaleia crônica (VERMA et al., 2016).

Na Noruega, em um estudo transversal incluindo 323 pacientes com cefaleia tipo tensão crônica ($n = 288$) ou migrânea crônica ($n = 35$), com idades entre 30 a 44 anos, Kristoffersen e colaboradores identificaram prevalência de EDS de 21,1%. Neste grupo de pacientes, diagnóstico específico de cefaleia, idade, sexo e uso excessivo de medicações não foram associados com EDS. No entanto, houve aumento de EDS nos pacientes com elevada frequência de cefaleia, dividindo-se a população naqueles com < 80 dias e com ≥ 80 dias de dor em intervalo de 90 dias: OR 2,02 (95% CI 1,07 – 3,82) (HAGEN et al., 2018a).

1.3.3. Cefaleia e transtorno de sono como parte do quadro clínico de outras condições

Transtornos psiquiátricos são frequentemente relacionados com alterações de sono e com cefaleia. A associação entre cefaleia, transtornos de sono e distúrbios psiquiátricos é relativamente comum e um grande desafio diagnóstico e terapêutico (RAINS, 2018). Depressão, por exemplo, pode ter impacto negativo sobre o sono, com desenvolvimento, exacerbação ou perpetuação de insônia, pode provocar alterações da arquitetura do sono, com redução do sono de ondas lentas (estágio N3) (ANDREA BACELAR, 2013). Adicionalmente, depressão pode estar associada com cefaleias, incluindo cefaleia tipo tensional e migrânea. Por

exemplo, em uma clínica de cefaleia, um estudo incluindo 289 pacientes evidenciou que doenças psiquiátricas estiveram associadas com insônia em 60% dos casos (MAIZELS; BURCHETTE, 2004). A comorbidade entre cefaleia, insônia e doenças psiquiátricas foi mais evidente entre os pacientes com migrânea (MAIZELS; BURCHETTE, 2004; SCHÜRKS et al., 2012). No entanto, a prevalência de transtornos psiquiátricos é igualmente comum em pacientes com migrânea e com cefaleia tipo tensão crônica (RAINS, 2018). O transtorno de estresse pós-traumático pode ser associado a alterações de sono (especialmente pesadelos, insônia) e a cefaleia (PAIVA, 2011).

Diversas condições de dor central estão associadas com queixas de sono, cognitivas e de humor. Fibromialgia é uma patologia crônica que se manifesta por dor musculoesquelética, pela presença de pontos dolorosos em diversas topografias. Não há exame complementar que seja considerado como padrão-ouro para o diagnóstico de fibromialgia. Na prática clínica, fibromialgia deve ser cogitada para o indivíduo com dor generalizada, que não é explicada por outra condição médica. Na grande maioria dos casos, dor musculoesquelética difusa é a manifestação mais comum. O exame físico é geralmente normal, exceto pela presença de diversos pontos dolorosos. O diagnóstico da condição é baseado em critérios diagnósticos, os quais vem sofrendo modificações desde 2010 – ver QUADRO (WOLFE et al., 2010), associando a presença de pontos dolorosos em diversas topografias, com outras queixas como cefaleia, sensação de sono não reparador, alterações cognitivas, depressão e dor e câibras no abdome (WOLFE et al., 2016). Esta condição está frequentemente associada a cefaleia (predominantemente cefaleia tipo tensional e migrânea) e a transtornos de sono, especialmente CID e RLS (PAIVA, 2011). Apesar da associação com estas condições, somente sensação de sono não reparador foi incluída entre os critérios de diagnóstico. Não foi definido diagnóstico específico de cefaleia nos últimos critérios (CLAUW, 2014; WOLFE et al., 2016). A prevalência global de fibromialgia em adultos varia de 0,4 a 9,3%, com média de 2,7% (QUEIROZ, 2013).

Tanto transtornos de sono como cefaleias podem ser relacionadas ao uso ou abstinência de substâncias. A exposição a solventes orgânicos, por exemplo, pode induzir cefaleias, insônia e agitação, tonturas, dificuldade de concentração e alterações de humor (PAIVA, 2011). Abuso crônico de analgésicos está associado a cefaleia crônica. Pacientes com cefaleias crônicas, incluindo cefaleia tipo tensional ou migrânea crônicas, por abuso de medicação, frequentemente desenvolvem transtornos de sono, principalmente insônia. Por outro lado, condições relacionadas a abstinência de substâncias, incluindo benzodiazepínicos e cafeína, estão associadas a insônia e a cefaleia entre seus sintomas (PAIVA, 2011).

QUADRO 19 – Critérios diagnósticos de fibromialgia

Critérios:

Paciente preenche critérios para diagnóstico de fibromialgia se preencher as três seguintes condições:

1. Índice de dor disseminada (WPI = widespread pain index) ≥ 7 e o escore da escala de gravidade de sintomas ≥ 5 ou WPI 3 – 6 e escore da escala de gravidade de sintomas ≥ 9 .
2. Sintomas estiveram presentes, em nível semelhante, por, no mínimo, 3 meses;
3. Paciente não apresenta outra patologia que explique a dor.

Avaliação:

WPI: anote o número de áreas nas quais o paciente teve dor na última semana. Em quantas topografias o paciente teve dor? O escore pode variar de 0 – 19.

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Cintura escapular direita | <input type="checkbox"/> Perna direita |
| <input type="checkbox"/> Cintura escapular esquerda | <input type="checkbox"/> Perna esquerda |
| <input type="checkbox"/> Braço direito | <input type="checkbox"/> Mandíbula direita |
| <input type="checkbox"/> Braço esquerdo | <input type="checkbox"/> Mandíbula esquerda |
| <input type="checkbox"/> Antebraço direito | <input type="checkbox"/> Tórax |
| <input type="checkbox"/> Antebraço esquerdo | <input type="checkbox"/> Abdome |
| <input type="checkbox"/> Quadril (glúteo e trocânter) direito | <input type="checkbox"/> Dorso |
| <input type="checkbox"/> Quadril (glúteo e trocânter) esquerdo | <input type="checkbox"/> Região lombar |
| <input type="checkbox"/> Coxa direita | <input type="checkbox"/> Pescoço |
| <input type="checkbox"/> Coxa esquerda | |

Escore de escala de gravidade de sintomas

Fadiga;
Sono não reparador;
Sintomas cognitivos.

Para cada um destes sintomas, indique o nível de gravidade na última semana, usando a seguinte escala:

- 0 = ausência de sintomas;
- 1 = poucos sintomas;
- 2 = Número moderado de sintomas;
- 3 = sintomas intensos.

O escore de escala de gravidade dos sintomas é a soma da gravidade dos três sintomas, mais a gravidade dos sintomas somáticos em geral. O escore final varia entre 0 a 12.

- (1) Cefaleia (0 – 1)
- (2) Dor e câibras no abdome inferior (0 – 1)
- (3) E depressão (0 – 1)**

Fonte: Wolfe et al., 2010.

1.3.4. Influência de medicações no sono e na cefaleia

Os primeiros agentes profiláticos para migrânea empregados em adultos foram os betabloqueadores. Agentes mais lipofílicos, como propranolol, parecem ser mais associados a efeitos colaterais, incluindo insônia, pesadelos, sonhos vívidos e cansaço ao despertar pela manhã (NESBITT; LESCHZINER; PEATFIELD, 2014). Betabloqueadores podem aumentar a lembrança de sonhos, o que parece ser relacionado com maior fragmentação do sono REM por redução do limiar de despertar neste estágio. Houve um relato de caso de exacerbação de RLS, com consequente insônia de início de noite, em pacientes com uso de betabloqueadores (MORGAN, 1975).

Antidepressivos podem tanto melhorar como piorar o padrão de sono e podem ser empregados como agentes profiláticos no tratamento cefaleias, especialmente as crônicas. Antidepressivos tricíclicos (TAD) são classicamente os mais empregados e investigados neste contexto, sendo o agente mais antigo, a amitriptilina, útil tanto no tratamento de migrânea como de cefaleia tipo tensão crônicas. Estas drogas têm ação em múltiplos receptores neuronais e apresentam efeito antagonista de receptores H₁, bem como de bloqueio de receptores α 1 e 5-HT₂, responsável pela sedação. Estudos dos efeitos destas drogas no sono, com PSG, evidenciam redução da latência de sono, aumento da latência de início do sono REM, diminuição do tempo percentual em sono REM e aumento do tempo total de sono. Por outro lado, antidepressivos inibidores de recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores de recaptação da serotonina e noradrenalina, como venlafaxina e desvenlafaxina, têm efeitos de redução do sono REM e de aumento da latência para o sono REM. TAD e ISRS não têm efeitos clinicamente relevantes em redução do estágio N3. Trazodona, um antidepressivo hipnótico antagonista e inibidor de recaptação de serotonina, tem efeitos conhecidos de aumento do estágio N3 e pode ter efeito profilático de migrânea em crianças (NESBITT; LESCHZINER; PEATFIELD, 2014).

Com exceção da bupropiona, os demais antidepressivos apresentam propensão para piora ou precipitação de sintomas de RLS, a qual pode estar associada com migrânea – ver adiante (FROHLICH et al., 2015; NESBITT; LESCHZINER; PEATFIELD, 2014). Além disso, podem desencadear PLMS, com maior fragmentação do sono, redução da eficiência de sono em decorrência da ocorrência de movimentos periódicos dos membros durante o sono (NESBITT; LESCHZINER; PEATFIELD, 2014).

Diversos antiepiléticos, incluindo topiramato, divalproato de sódio, carbamazepina, pregabalina, gabapentina, podem ser empregados no tratamento de cefaleias primárias

(GIACOMOZZI et al., 2013; KOWACS et al., 2019; NESBITT; LESCHZINER; PEATFIELD, 2014). EDS, especialmente na introdução do tratamento, é um efeito colateral frequentemente descrito para estas medicações. Entretanto, o efeito destas drogas no sono não foi avaliado objetivamente para a maioria dos agentes. Agentes alfa-delta ligantes (pregabalina e gabapentina) tiveram seus efeitos no sono melhor estudados, com aumento do tempo percentual do estágio N3, redução da latência para o sono REM, aumento da eficiência de sono, com redução dos despertares e com redução do PLMS (NESBITT; LESCHZINER; PEATFIELD, 2014).

1.3.5. Cefaleias primárias e patologias do sono

Outra possibilidade de associação entre sono e cefaleia é que o transtorno do sono pode exacerbar padrões prévios de cefaleias primárias, como migrânea ou cefaleia tipo tensão. A seguir, vamos analisar a associação dos principais transtornos do sono com cefaleias, com especial atenção para OSA.

1.3.5.1. Ronco primário e apneia obstrutiva do sono

Para determinar de que modo estas condições estão relacionadas, duas estratégias foram empregadas em estudos prévios: avaliação de cefaleia em portadores de OSA e avaliação de OSA em pacientes com diagnóstico de cefaleia (PAIVA, 2011). A primeira abordagem foi preferentemente empregada nas duas últimas décadas (ALDRICH; CHAUNCEY, 1990; BOUTROS, 1989; GÖDER et al., 2003; GREENOUGH; NOWELL; SATEIA, 2002; IDIMAN et al., 2004; JENNUM et al., 1992; KRISTIANSEN et al., 2012; LUCCHESI et al., 2010; NEAU et al., 2002; POCETA; DALESSIO, 1995b; SAND; HAGEN; SCHRADER, 2003; ULFBERG et al., 1996). Indicações dos prováveis mecanismos envolvidos na associação entre cefaleia e OSA provêm das frequentes comorbidades observadas nestes indivíduos. Por exemplo, obesidade é um importante fator de risco para OSA e também está associada com cefaleia, podendo ser fator de risco para migrânea crônica (BIGAL et al., 2002b; STARK; STARK, 2015).

O único distúrbio de sono que é reconhecido oficialmente por uma das classificações como associado a padrão de cefaleia secundária é a OSA, com a CAS. No entanto, esta não é a única forma com que as duas condições (OSA e cefaleias) estão associadas. Neste sentido, são possíveis outras possibilidades:

- (1) Transtornos respiratórios do sono podem exacerbar cefaleias primárias, preexistentes antes do início dos sintomas de sono, como, por exemplo, migrânea, cefaleia em salvas. Estes padrões de cefaleia primária podem melhorar com o tratamento da OSA (CHERVIN et al., 2000; GRAFF-RADFORD; NEWMAN, 2004; HARNOD; WANG; KAO, 2015; KUDROW et al., 1984; LOVATI, 2013b; LUDEMANN et al., 2001; MITSIKOSTAS; VIKELIS; VISKOS, 2008; NOBRE; LEAL; FILHO, 2005; WAHNER-ROEDLER et al., 2007);
- (2) A OSA é o fator etiológico da MH, que se resolve com o tratamento do transtorno respiratório. Como anteriormente descrito, este padrão recebe o nome de CAS (OLESEN, 2013);
- (3) MH pode ser manifestação de OSA, porém sem possibilidade de se determinar associação etiológica, uma vez que o indivíduo não foi tratado ou não foi observada exacerbação do transtorno respiratório. Desta forma, apesar da suspeita clínica, não é possível determinar o diagnóstico de CAS. A maioria dos estudos que emprega a definição de MH possivelmente se refere a este terceiro grupo.

Pela dificuldade clínica em se diferenciar as três situações, há importante confusão entre as mesmas, o que é percebido nas publicações que serão discutidas a seguir. Nesta seção, iremos discutir especificamente sobre a associação entre cefaleias primárias e ronco ou OSA. Ao final da introdução, discutir-se-á MH.

Ronco já foi relacionado como fator de risco para migrânea em mulheres. Já para cefaleia tipo tensão, a ausência de ronco foi associada com maior prevalência de dor (RASMUSSEN, 1993a). Em uma amostra de 3323 homens, com idades variando entre 54 a 74 anos, Jennum e colaboradores (1994) descreveram OR para cefaleia de 1,5 (95% CI 1,3 – 1,8), mesmo após ajuste para potenciais confundidores, como idade, IMC, uso de álcool e tabaco. Este estudo, entretanto, não empregou PSG para diagnóstico de OSA ou de ronco primário (JENNUM et al., 1992). Chen et al. (2011) observaram que 12% dos 268 roncoadores descreveram MH com padrão semelhante ao de migrânea, sendo este diagnóstico um dos principais preditores de ocorrência de MH nesta amostra (OR ajustado de 6,5; 95% CI = 3,1 – 13.7) (CHEN et al., 2011).

Ronco habitual já foi descrito como fator de risco para cefaleia crônica diária. Scher e colaboradores, comparando pacientes adultos com cefaleia crônica diária (mais de 15 episódios por mês; n = 206) com cefaleia episódica (n = 507), determinaram que ronco habitual foi mais frequente naqueles com a forma crônica (24 versus 14%; p < 0,05). Neste estudo, não foi realizada classificação do padrão temporal da cefaleia. Também não foi realizada PSG, não

sendo possível diagnóstico de OSA. Portanto, há possibilidade de que alguns dos participantes, ao invés de ronco primário, fossem portadores de OSA. Os diagnósticos considerados foram cefaleia tipo tensional, migrânea ou padrão não classificável. O risco de cefaleia crônica entre roncadores habituais permaneceu elevado mesmo após correção para outros fatores de risco para OSA, como sexo, idade, hipertensão arterial sistêmica, uso de álcool e IMC (OR = 2,86; IC 95% = 1,7 – 5,0; $p < 0,005$) (SCHER; LIPTON; STEWART, 2003).

Apesar da prevalência elevada, a associação entre cefaleia tipo tensional com OSA foi pouco estudada e ainda permanece controversa (ENGSTRØM et al., 2013; KRISTIANSEN et al., 2012; MITSIKOSTAS; VISKOS; PAPADOPOULOS, 2010; RUSSELL et al., 2013; WANG et al., 2013). Na Noruega, Kristiansen e colaboradores selecionaram 533 adultos, com idades entre 30 a 65 anos (45,4% de mulheres), de uma amostra de 40.000 indivíduos da população geral. A prevalência de cefaleia tipo tensão episódica frequente foi de 18,7% e de cefaleia tipo tensão crônica, de 2,1%. Não houve associação entre ambas formas de cefaleia tipo tensão com OSA (AHI ≥ 5 /hora), com OR para forma episódica frequente de 0,95 (95% CI 0,55 – 1,62) e forma crônica de 1,91 (95% CI 0,37 – 9,85). Da mesma forma, não houve associação entre a prevalência de cefaleia tipo tensão e os diferentes graus de OSA (KRISTIANSEN et al., 2011a). Corroborando este achado, estudos transversais demonstram melhora de diferentes tipos de cefaleia com tratamento de OSA com uso de CPAP, não evidenciando a mesma resposta para cefaleia tipo tensão (JOHNSON; ZIEMBA; GARB, 2013). Por outro lado, em Taiwan, Chiu e colaboradores identificaram maior prevalência de cefaleia tipo tensão entre portadores de OSA ($n = 4759$) em comparação com indivíduos sem transtornos respiratórios do sono ($n = 19.036$), pareados por idade e sexo (10,2 versus 7,7%; $p < 0,001$; *hazard ratio* 1,18; 95% CI 1,06 – 1,31)(CHIU et al., 2015).

Da mesma forma, a associação entre migrânea e OSA foi pouco investigada em adultos. Um estudo de coorte populacional, em uma grande amostra de indivíduos descreveu maior risco para desenvolvimento de migrânea em portadores de OSA em comparação com aqueles sem o diagnóstico (OR 2,5; 95%CI = 2,0 – 3,1) (HARNOD; WANG; KAO, 2015). Outros estudos, envolvendo comprovação com PSG, e com pequeno número de indivíduos, que estabelecem que migrânea é mais comum em OSA do que na população geral, especialmente entre as mulheres (MITSIKOSTAS; VISKOS; PAPADOPOULOS, 2010).

Em um estudo para avaliação de diferenças entre homens e mulheres, não especificamente desenhado para avaliação de cefaleias, Wahner-Roedler e colaboradores (2007) avaliaram 406 indivíduos adultos com OSA. Houve predomínio de OSA entre os

homens. Mulheres apresentaram maior número de comorbidades, incluindo migrânea (20,9 versus 5,6%; $p < 0,001$) (WAHNER-ROEDLER et al., 2007).

Na Noruega, analisando uma amostra de 533 adultos, selecionados na população geral (45,4% mulheres), com idades entre 30 – 65 anos, observou-se prevalência de migrânea sem aura em 12,5% e de migrânea sem aura em 6,8%. Definindo OSA como $AHI \geq 5$ eventos/hora, observou-se OR de 1,15 (95 CI 0,65 – 2,06) para migrânea sem aura e de 1,15 (95% CI 0,95 – 2,39) para migrânea com aura. Não houve associação de ambos padrões de migrânea com a gravidade de OSA (KRISTIANSEN et al., 2011b).

Migrânea pode melhorar com tratamento com CPAP em pacientes com OSA. No entanto, não há evidências para indicar esse tratamento como terapêutica única e não há motivos para não indicar profilaxia nos casos em que o paciente é candidato para tanto (RAINS, 2018).

De todas as cefaleias primárias, cefaleia em salvas é o padrão com melhor definição de associação significativa com OSA (CHERVIN et al., 2000; GRAFF-RADFORD; TERUEL, 2009; KUDROW et al., 1984; LOVATI et al., 2010; LUDEMANN et al., 2001; MITSIKOSTAS; VIKELIS; VISKOS, 2008; NOBRE; LEAL; FILHO, 2005), estimando-se que portadores de cefaleia em salvas tem risco superior a três vezes de apresentar OSA em relação à população geral (GRAFF-RADFORD; NEWMAN, 2004).

Desde os anos 1980, Kudrow e colaboradores (1984) já descreviam que a forma episódica de cefaleia em salvas estava associada com OSA e que as crises seriam desencadeadas por queda da saturação de oxi-hemoglobina, no sono REM (KUDROW et al., 1984). A partir de então, diversos estudos replicaram e confirmaram estes achados, determinando forte associação entre cefaleia em salvas em OSA e estimando a sua comorbidade entre 31 a 80% (MITSIKOSTAS; VISKOS; PAPADOPOULOS, 2010; PROVINI et al., 2006).

A relação é bidirecional: estima-se que portadores de cefaleia em salvas tenham um risco 8 vezes superior de OSA. Este risco eleva-se para 24 nos portadores de sobrepeso ou obesidade e até 13 vezes mais naqueles com idade superior a 40 anos (MITSIKOSTAS; VISKOS; PAPADOPOULOS, 2010; PROVINI et al., 2006).

Mesmo com a associação epidemiológica bem determinada, nem todos pacientes com cefaleia em salvas apresentam transtornos respiratórios de sono. Assim sendo, OSA não é condição nem necessária, nem suficiente para explicar todos os casos de cefaleia em salvas. Diversos achados sugerem que OSA seria, na realidade, um fator de exacerbação da cefaleia em salvas (JENNUM; JENSEN, 2002). Chervin e colaboradores, por exemplo, avaliaram achados de PSG em 25 pacientes com cefaleia em salvas (22 homens), com monitorização adicional do dióxido de carbono expirado ($n = 22$) e de pressão esofágica ($n = 20$). Nesta

amostra, 20 participantes tiveram AHI > 5 eventos/hora, preenchendo critérios de OSA (80%). Oito pacientes com cefaleia em salvas ativa no momento do estudo (em comparação com aqueles com cefaleia inativa) tiveram maiores níveis máximos de CO₂ expirado (50 ± 6 versus 44 ± 5 mmHg; $p < 0,0007$). Observou-se dessaturação da oxi-hemoglobina mais intensa nos pacientes com crises de cefaleia em salvas ocorrendo tipicamente na primeira metade da noite ($p < 0,008$). Os autores concluíram ser importante avaliação de transtornos respiratórios de sono nos pacientes com diagnóstico de cefaleia em salvas (CHERVIN et al., 2000).

Hemicrania paroxística crônica parece ser associada com OSA, porém não há evidência tão contundente como ocorre com cefaleia em salvas, restringindo-se a relatos de casos. Da mesma forma que ocorre na cefaleia em salvas, as crises de hemicrania paroxística parecem ser fortemente associadas com o sono REM (MITSIKOSTAS; VISKOS; PAPADOPOULOS, 2010).

Cefaleia hipócnica já foi descrita em associação com OSA, com remissão dos sintomas após tratamento com CPAP ou associação deste com lítio (FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019; MITSIKOSTAS; VIKELIS; VISKOS, 2008). Aumento do AHI já foi registrado em pacientes com cefaleia hipócnica, mas não foi possível documentar a relação entre a queda dos níveis de saturação de oxi-hemoglobina e a ocorrência das crises de cefaleia (FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019). Da mesma forma como ocorre com hemicrania paroxística, recomenda-se realização de PSG para descartar OSA nos pacientes com cefaleia hipócnica (MITSIKOSTAS; VISKOS; PAPADOPOULOS, 2010).

Cefaleia crônica ocorre sete vezes mais frequentemente em pacientes com OSA em comparação com a população geral (SAND; HAGEN; SCHRADER, 2003). Cefaleias crônicas evoluem frequentemente de padrão de cefaleia primária episódica, especialmente em pacientes com migrânea. Uma hipótese interessante em relação à cronificação de migrânea e alterações do sono relaciona hipersensibilidade ao óxido nítrico. O óxido nítrico circulante aumenta no final do ciclo do sono. Os níveis de óxido nítrico podem aumentar ainda mais em associação com estresse e com aumento da idade, associados à redução da continuidade do sono. A fragmentação do sono dependente de óxido nítrico é provavelmente mediada pelo cortisol. A vasodilatação dependente de óxido nítrico, em associação com transtornos do sono, pode ser um mecanismo relevante para manter cefaleia ou para promover a progressão de migrânea episódica para a forma crônica (ELI; FASCIANO, 2006; LOVATI, 2013b).

Em relação ao tratamento de cefaleias em pacientes com OSA, deve-se manter em mente que determinadas medicações têm potencial de exacerbação de apneia durante o sono. Nesta situação, até que o tratamento de OSA esteja garantido, recomenda-se evitar o uso de relaxantes

musculares, narcóticos e de medicações sedativo-hipnóticas, em especial, benzodiazepínicos (RAINS, 2018).

Há evidências de que tratamento de OSA resulta em melhora de dor física e reduz o consumo de analgésicos (CHAROKOPOS et al., 2018). No entanto, para pacientes com cefaleias primárias associadas com OSA, o tratamento do transtorno respiratório nem sempre leva à melhora sintomática da dor. Mitsikostas e colaboradores (2007) avaliaram 72 indivíduos (70,8% do gênero feminino) com história de cefaleia crônica e refratária, que ocorria durante o sono, e com queixas de roncos, submetidos a PSG. Empregando critério de $AHI \geq 10$ /hora, identificaram 29,2% de OSA ($n = 21$) nesta amostra (13,7% das mulheres e 66,6% dos homens). Cefaleia manifestava-se predominantemente pela manhã ou durante o sono em 66,7% dos indivíduos com OSA. Nos pacientes com OSA ($n = 21$), cefaleia crônica com abuso de medicação foi diagnosticada em 42,8% (provavelmente por viés de seleção), cefaleia em salvas em 28,5% e cefaleia tipo tensional em 14,3%. Nesta amostra, CPAP foi efetivo em reduzir em mais de 50% da cefaleia por mês em cerca de 23,8% ($n = 5$), não havendo tipo característico de dor que respondesse ao tratamento. Em 2/3 dos casos houve aumento da frequência da cefaleia quando tratados somente com CPAP, necessitando de uso de profilaxia. Os Autores destacam a frequente associação entre cefaleia em salvas e OSA (MITSIKOSTAS; VIKELIS; VISKOS, 2008).

Johnson et al. conduziram uma coorte retrospectiva, com seguimento entre 18 a 42 meses, que incluiu 82 pacientes adultos (85,3% de mulheres) encaminhados para clínica neurológica por queixa de cefaleia, submetidos a PSG. Diagnóstico de OSA foi determinado em 63% da amostra. Os diagnósticos de cefaleia incluíram migrânea sem aura crônica em 17%, migrânea episódica sem aura em 22%; migrânea com aura em 32%, cefaleia tipo tensão em 21%, cefaleia crônica pós-traumatismo craniano em 6%, cefaleia crônica por abuso de medicação em 11%. Dos pacientes com OSA, 63% foram tratados com CPAP, com taxa de adesão de 82%. Cerca de 49% dos pacientes tratados com CPAP apresentaram melhora da cefaleia. A resposta ao tratamento foi maior nos pacientes com boa adesão (77,8 versus 33,3%; $p = 0,045$) (JOHNSON; ZIEMBA; GARB, 2013).

1.3.5.2. Transtorno de insônia crônica

Em pacientes com cefaleias primárias, especialmente em suas formas crônicas, CID parece ser a doença de sono mais frequente (AGUGGIA et al., 2011; LOVATI et al., 2010; NAVARRO-PARDO, 2018; TRAN; SPIERINGS, 2013; YANG; WANG, 2017). Insônia e cefaleia são queixas bastante comuns na população geral, o que torna a análise de sua associação mais complicada. Como tanto insônia como cefaleia podem representar sintomas ou transtornos crônicos e como ambas não dispõem de marcadores biológicos, a sua definição é variável em diferentes estudos. CID é mais comum nas mulheres, como ocorre com a grande maioria das cefaleias primárias. Tanto CID como diversas cefaleias primárias, são associadas a transtornos de humor, especialmente depressão e ansiedade (PAIVA et al., 1997). Insônia é particularmente comum em pacientes com migrânea episódica com predomínio matinal e parece influenciar o padrão circadiano da cefaleia, com maior frequência dos episódios ao despertar do sono noturno (LOVATI et al., 2010).

CID é associada a diversas queixas somáticas e mentais, incluindo sintomas de depressão, de ansiedade, sensação de sono não reparador, dores musculares e articulares, bem como com cefaleia. Assim como cefaleia, insônia pode estar associada a diferentes condições, podendo essa relação ser causal em algumas situações. A associação entre insônia e cefaleia é bastante complexa, longe de ser completamente elucidada (AGUGGIA et al., 2011; JENNUM; JENSEN, 2002; LOVATI et al., 2010; NAVARRO-PARDO, 2018; TRAN; SPIERINGS, 2013; YANG; WANG, 2017). Estudos transversais que avaliaram cefaleia não especificada e insônia descrevem OR ajustado de 1,7 (UHLIG et al., 2014). Essa associação parece ser mais intensa quando somente cefaleias graves são incluídas na análise, com OR variando entre 2,5 a 2,6 (LATEEF et al., 2011; STRINE; CHAPMAN; BALLUZ, 2006).

Um estudo populacional norueguês, incluindo 24.715 adultos, identificou insônia como fator de risco para cefaleia (não especificando diagnóstico) com OR de 1,5 (95% CI 1,16 – 1,95), mesmo após controle de fatores de confusão (SIVERTSEN et al., 2014). Ainda na Noruega, os estudos HUNT-2 e HUNT-3 avaliaram um grupo de 26.197 adultos, relacionando questões sobre sono e cefaleia. Nestes estudos, observou-se que, após ajuste para fatores de confusão (idade, sexo, uso de hipnóticos), insônia em indivíduos inicialmente livres de cefaleia foi associada com aumento do risco de dor em 11 anos de seguimento. Este estudo determinou aumento do risco para cefaleia em geral (OR 1,5; 95%CI 1,2 – 1,7), para cefaleia tipo tensão (OR 1,4; 95% CI 1,2 – 1,8) e para migrânea (OR 1,4; 95%CI 1,0 – 2,0) (ØDEGÅRD et al., 2011, 2013).

Nos Estados Unidos, em uma amostra de 29.828 sujeitos, com mais de 18 anos, 15,1% afirmaram ter apresentado cefaleia intensa ou migrânea nos últimos três meses. Homens que tinham diagnóstico de cefaleia nos últimos três meses tinham maior chance de ter dificuldade de iniciar a dormir sono (OR 2,4; 95% CI 2,0 – 2,9) e EDS (OR 2,4; 95% CI 1,9 – 2,9) em comparação com controles. Resultados semelhantes foram identificados nas mulheres, com maior prevalência de dificuldade de início de sono (OR 2,3; 95% CI 2,0 – 2,6) e EDS (OR 2,1; 95% CI 1,8 – 2,4) (SPIERINGS; VAN HOOFF, 1997).

Em um estudo dinamarquês prospectivo, de 12 anos de seguimento, incluindo 549 participantes com idades variando entre 37 a 76 anos, identificou-se que a redução do tempo de sono noturno (diminuição de uma hora) estava relacionada como fator de risco para cefaleia tipo tensão (ORS 1,4; 95% CI 1,1 – 2,0) (LYNGBERG et al., 2005).

Em um estudo observacional, nos Estados Unidos, realizado entre 2001 – 2002, incluindo 5484 adultos, Lateef e colaboradores (2010) identificaram associação entre cefaleias graves, incluindo migrânea com e sem aura, com insônia. Indivíduos com cefaleia tinham mais frequentemente queixas de insônia, como dificuldade de iniciar o sono (1,85 versus 0,64%; OR 2,0; 95% CI 1,6 – 2,5); dificuldade de manter o sono (2,11 versus 0,70%; OR 2,5; 95% CI 2,1 – 3,0); despertar precoce (2,02 versus 0,69%; OR 2,0; 95% CI 1,7 – 2,5) e fadiga ao longo do dia (2,4 versus 1,07%; OR 2,6; 95% CI 2,2 – 3,2) (LATEEF et al., 2011).

Na China, avaliando 310 mulheres, com idades variando entre 40 a 60 anos, Yeung et al. (2010), após ajuste para idade e menopausa, observaram que migrânea, cefaleia tipo tensão e cefaleia não especificada estavam associadas com sintomas de insônia, tanto de dificuldade de iniciar o sono (33,7 versus 20,1%; OR 2,1; 95% CI 1,2 – 3,5); dificuldade em manter o sono (41,1 versus 21,7%; OR 2,5; 95% CI 1,5 – 4,4) e despertar precoce (43,6 versus 22,6%; OR 2,7; 95% CI 1,6 – 4,6). Empregando critérios de diagnóstico do DSM – IV, os autores determinaram que a prevalência de transtorno de insônia era superior em mulheres com diagnóstico de cefaleia (19,9 versus 5,3%; $p < 0,001$). A associação era mais forte para pacientes com cefaleias mais frequentes. Após controle para ansiedade e depressão, essa associação provou-se mais intensa em mulheres com frequência de cefaleia >1 episódio/semana. Nesta análise por regressão logística, mulheres com transtorno de insônia apresentaram aumento do risco de cefaleia recorrente de 2,2 vezes; de migrânea, de 3,2 vezes; e de cefaleia tipo tensão de 2,3 vezes (YEUNG; CHUNG; WONG, 2010).

Insônia é comum em portadores de migrânea, sendo identificada em metade a dois terços dos casos (BEGASSE DE DHAEM; SENG; MINEN, 2018; LATEEF et al., 2011; LOVATI et al., 2010). Uma das grandes dúvidas relacionadas a esta associação é se a insônia é parte do

pródromo de migrânea ou se a insônia provoca crise de migrânea (VGONTZAS; PAVLOVIĆ, 2018). De fato, ataques de migrânea são frequentemente relacionados com comprometimento do sono noturno, ainda que não se determine uma relação de causa-efeito. Acordar em decorrência da cefaleia é descrita pela maioria dos pacientes com migrânea. A privação do sono é um dos fatores desencadeantes de migrânea mais comuns, descrito em 44% dos pacientes com migrânea com aura e em 39% dos pacientes com migrânea sem aura (BOKHARI et al., 2008; LOVATI et al., 2010). Indivíduos com migrânea crônica, em particular, apresentam CID mais seguidamente do que aqueles com migrânea episódica, indicando uma provável relação entre gravidade e prevalência de insônia e frequência de cefaleia (FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019).

Sintomas de insônia (dificuldade de iniciar o sono, comprometimento da qualidade do sono, redução do tempo total de sono ou mesmo sono não reparador) são frequentes em indivíduos com migrânea crônica (FERINI-STRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019; KELMAN; RAINS, 2005; LOVATI, 2013b). Kelman & Rains identificaram que cerca de metade dos pacientes com migrânea queixava-se de sintomas de insônia ocasionais, 38% referiam dormir menos de 6 horas por noite e, em metade dos casos, insônia era responsável por desencadear crises de migrânea (KELMAN; RAINS, 2005).

Na Dinamarca, Rasmussen et al. identificaram que insônia foi associada com migrânea, mas não com cefaleia tipo tensão, tanto em mulheres como em homens, em uma amostra de 975 indivíduos, com idades variando entre 25 a 64 anos. Neste estudo, homens com cefaleia tipo tensão tinham maior prevalência de despertar precoce em relação aos homens sem cefaleia. Nas mulheres, por outro lado, cefaleia tipo tensão foi associada a sensação de sono não reparador e a menor número de horas diárias de sono (RASMUSSEN, 1993b).

A relação entre migrânea e insônia pode ser bidirecional, como sugerem os resultados de dois estudos transversais que apontaram aumento do risco de migrânea com desenvolvimento de insônia e vice-versa. Em uma amostra de 26.197 adultos de mais de 20 anos, selecionada de duas coortes consecutivas do Nord-Trøndelag Health Study (HUNT-2 e HUNT-3), Ødegård e colaboradores identificaram que a presença de insônia prévia estava associada ao aumento de 40% do risco para cefaleia em indivíduos sem queixa prévia de dor (risco relativo (RR) = 1,4 [95%CI = 1,2 – 1,7]). Em indivíduos com incapacidade para trabalhar decorrente de insônia, o risco para cefaleia era de 60% (RR = 1,6 [95%CI = 1,3 – 2,1]). Este risco foi maior em pacientes com migrânea (RR = 2,0 [95% CI = 1,3 – 3,1]) do que com cefaleia tipo tensão (RR = 1,5 [95%CI = 1,1 – 2,1]). Além disto, indivíduos com insônia tiveram RR de 2,2 (95% CI = 1,4 – 3,7) para desenvolvimento de cefaleia crônica em comparação naqueles

sem insônia (ØDEGÅRD et al., 2011). Este mesmo grupo avaliou o impacto de cefaleia e de dor musculoesquelética no desenvolvimento de insônia, incluindo 19.271 indivíduos das mesmas coortes. Em comparação com aqueles sem queixas de cefaleia ou de dor musculoesquelética, houve um aumento do risco de insônia nos indivíduos com cefaleia ≥ 7 dias por mês (OR = 2,2 [95%CI = 1,9 – 2,6]). A associação de ambas condições (cefaleia e dor musculoesquelética) aumentou ainda mais o risco para desenvolvimento de insônia em comparação com pacientes com cefaleia somente (OR = 1,5 [95% CI = 1,3 – 1,6]) (ØDEGÅRD et al., 2013).

Por outro lado, Kim e colaboradores, na Coreia do Sul, em um estudo transversal incluindo 2695 participantes (10,8% com insônia e 5,3% com migrânea), descreveram aumento de migrânea e de cefaleia de outro padrão, em portadores de insônia. A prevalência de insônia foi maior nos participantes com migrânea em comparação com aqueles com cefaleia não migrânea e sem cefaleia. Nos participantes com insônia, o escore do *Insomnia Severity Inventory* não foi significativamente diferente nos três grupos. No entanto, a cefaleia não teve impacto na gravidade de insônia (KIM et al., 2018).

Insônia é um fator de risco para cefaleia tipo tensão e está associada com cronificação da dor (KELMAN; RAINS, 2005; MITSIKOSTAS; VISKOS; PAPADOPOULOS, 2010; NAVARRO-PARDO, 2018). Não somente insônia, mas hipersonia e alterações de ritmo circadiano também estão associadas com cefaleia tipo tensão. Adicionalmente, transtorno psiquiátricos, como ansiedade e depressão, comuns em indivíduos com insônia, são frequentes comorbidades em pacientes com cefaleia tipo tensão (AGUGGIA et al., 2011).

Em um estudo longitudinal, pacientes com diagnóstico de insônia apresentaram risco de 40% maior de desenvolverem cefaleia tipo tensão após 12 anos de seguimento (ØDEGÅRD et al., 2011). Uhlig e colaboradores observaram prevalência de insônia 1,8 maior em pacientes com cefaleia tipo tensão em comparação com controles sem cefaleia (UHLIG et al., 2014). Na Coreia do Sul, um estudo populacional identificou maior prevalência de insônia (definida como escore de *Insomnia Severity Index* ≥ 10) foi maior entre portadores de cefaleia tipo tensional em comparação com indivíduos sem cefaleia. Nesta amostra, os fatores associados com insônia foram ansiedade (OR 3,0; 95% CI 1,4 – 6,7), depressão (OR 5,8; 95% CI 2,0 – 16,3) (KIM et al., 2017a). Insônia esteve associada a maior risco de cefaleia tipo tensão (OR 2,3; 95% CI 1,1 – 5,0), como evidenciado em um estudo populacional realizado em Hong-Kong, mesmo após ajuste para doenças psiquiátricas (YEUNG; CHUNG; WONG, 2010). Em um pequeno estudo de caso-controle (32 mulheres com cefaleia tipo tensão e 33 mulheres com mínima cefaleia), Ong e colaboradores evidenciaram que as portadoras de cefaleia descreveram que problemas

de sono eram fatores desencadeantes para dor. Estes autores ainda relatam que dormir foi o método de alívio de dor mais frequentemente empregado (81%) e mais eficaz nesta amostra. Em suas conclusões, o artigo cogita a possibilidade de que o comportamento de procurar dormir como forma de lidar com a dor pode ser um fator para desenvolvimento de insônia nesta população (ONG et al., 2012).

No entanto, os dados da literatura não são consensuais neste sentido. Por exemplo, existência ou gravidade de insônia não foram relacionadas com a chance de remissão ou de persistência de cefaleia crônica em uma amostra de 1266 adultos, com prevalência de 2,6% de cefaleia crônica (HAGEN et al., 2018b), na Noruega.

Sono também influencia a cronicidade de cefaleias primárias, como foi identificado em alguns estudos já publicados. EDS é uma queixa mais comum em indivíduos com forma crônica de migrânea ($n = 128$) em comparação com a forma episódica ($n = 72$), como descrito por Peres et al. (PERES et al., 2005)p. A sensação de sono não reparador é considerada como um dos fatores importantes para progressão de migrânea episódica para crônica (BIGAL; LIPTON, 2009). Comparando 150 pacientes com migrânea crônica e 100 com migrânea episódica, entre diversas diferenças sociodemográficas, Ferrari e colaboradores (2007) identificaram que a qualidade de sono era inferior em indivíduos com a forma crônica (FERRARI et al., 2007). Em um estudo de caso-controle, comparando 113 pacientes com diagnóstico de cefaleia primária crônica (definido como cefaleia de mais de mês de duração) com 110 controles pareados por idade e sexo observou-se que o número de horas diárias de sono foi inferior entre os casos ($6,7 \pm 1,1$ versus $7,0 \pm 1,0$; $p = 0,033$). Os casos de cefaleia também referiram maior tempo para início do sono ($31,4 \pm 37,4$ versus $21,1 \pm 21,1$; $p = 0,013$) e maior tempo de vigília após início do sono ($28,5 \pm 37,1$ versus $14,6 \pm 21,7$; $p = 0,002$) (SPIERINGS; RANKE; HONKOOP, 2001).

Da mesma forma, migrânea e insônia crônica também são frequentemente comorbidades em um mesmo indivíduo (MITSIKOSTAS; VISKOS; PAPADOPOULOS, 2010) Avaliando 489 pacientes austríacos adultos, com diagnóstico de migrânea, Seidel e colaboradores (2009) observaram que os escore do Índice de qualidade de sono de Pittsburgh foram significativamente mais elevados em portadores de migrânea crônica em comparação com controles. Controlando para depressão e ansiedade, os autores concluíram que a diminuição de qualidade de sono em migranosos é consequência da cefaleia propriamente dita e não pode ser explicada pela associação com transtornos mentais (SEIDEL et al., 2009).

O tratamento de insônia crônica com medidas comportamentais, em comparação com tratamento placebo, foi capaz de reverter migrânea transformada em episódica em uma amostra de 43 mulheres, após período de tratamento de seis semanas. O grupo de tratamento ativo

mostrou tanto redução de frequência como de intensidade de cefaleia no período de seguimento (CALHOUN; FORD, 2007).

1.3.5.3. Síndrome das pernas inquietas/doença de Willis-Ekbom

RLS é uma síndrome sensitivo-motora, caracterizada pela necessidade de mover as pernas, que ocorre em repouso, aliviando com o movimento, com nítido padrão circadiano e exacerbação dos sintomas à noite (ALLEN et al., 2014b; WALTERS et al., 2014a). Desta forma, não é surpreendente que a RLS, provocando redução da qualidade e/ou quantidade do sono, resulte em maior frequência de cefaleia em comparação com a população geral (FERINISTRAMBI; GALBIATI; COMBI, 2019; FREEDOM; EVANS, 2013). De fato, a prevalência de cefaleia, seja matinal ou diurna, foi de 3 a 5 vezes mais frequente em indivíduos com RLS ou PLMS em comparação com a população geral (ULFBERG et al., 2001).

A grande maioria dos estudos que relaciona cefaleias primárias com RLS foca-se em migrânea. Em pacientes com diagnóstico de migrânea, a prevalência de RLS – avaliada frequentemente em estudos de caso-controle – parece ser aumentada em comparação com a população geral, variando de 7,7 até 39,0% (COLOGNO et al., 2008; D'ONOFRIO et al., 2011; LUCCHESI et al., 2012; RHODE et al., 2007b; SUZUKI et al., 2013; TRENKWALDER et al., 2016; YOUNG; PIOVESAN; BIGLAN, 2003). Além de a prevalência de RLS ser maior em pacientes com migrânea em comparação com a população geral, também é superior a identificada em indivíduos com outras formas de cefaleias primárias. Não parece haver diferença entre sexos para migrânea com ou sem aura (SCHÜRKS et al., 2014; WINTER et al., 2013).

A associação de migrânea com RLS parece ser bidirecional. Estimando-se prevalência de migrânea ao longo da vida em 14% e de RLS, em países ocidentais, de 5 a 10%, a chance teórica de comorbidade entre as duas é de 0,7 a 1,4% (MITSIKOSTAS; VISKOS; PAPADOPOULOS, 2010). No entanto, em uma meta-análise incluindo 24 estudos, Schurks e colaboradores descreveram grande heterogeneidade na prevalência de RLS em portadores de migrânea, variando entre 8,7 a 39,0%. Por outro lado, a prevalência de migrânea entre indivíduos com diagnóstico de RLS foi de 15,1 a 62,6%. Em estudo de coorte, o OR para migrânea em portadores de RLS foi de 1,22 (95% CI 1,14 – 1,30) (SCHÜRKS et al., 2012). Entre asiáticos, nos quais a prevalência de RLS costuma ser inferior em comparação com populações ocidentais, a prevalência de RLS naqueles com migrânea foi superior em relação aos controles (13,7 versus 1,8%) (TRENKWALDER et al., 2016).

A maioria dos estudos que relaciona migrânea com RLS é de caso-controle, com algumas poucas avaliações populacionais publicadas até o momento. Pontos em comum nestes estudos, são o fato de RLS ser mais comum em pacientes com migrânea (mas não naqueles com cefaleia tipo tensão), com aumento de 20 a 80% da prevalência. Na Itália, um estudo populacional, incluindo 1567 participantes, identificou aumento da prevalência de RLS entre indivíduos com migrânea, [OR 1,79 (95%CI 1,00 – 3,19)], após controle para sexo, idade, depressão maior, ansiedade e qualidade de sono. Neste mesmo estudo, RLS não foi associada com cefaleia tipo tensão (ZANIGNI et al., 2014). Um estudo de coorte, incluindo 31.370 mulheres como parte do *Women's Health Study*, com período de seguimento de 9 anos, identificou prevalência de migrânea de 21,9%. Nesta amostra, o OR ajustado para variáveis de confusão foi de 1,22 (95%CI 1,13 – 1,32), semelhante para migrânea com ou sem aura (SCHÜRKS et al., 2012). Em um estudo transversal incluindo 22.926 homens, participantes do *Physicians' Health Study*, Winter e colaboradores descreveram associação entre migrânea e RLS, mesmo após controle para variáveis de confusão, com OR de 1,2 (95% CI 1,04 – 1,38) (WINTER et al., 2013).

Um estudo de caso-controle alemão, que incluiu 411 pacientes com diagnóstico de migrânea e 411 controles, pareados por idade e sexo, Rhode et al. observaram maior prevalência de RLS nos pacientes com migrânea (17,3% versus 5,6%; $p < 0,001$; OR 3,5; 95%CI 2,2 – 5,8). RLS não foi associada com depressão, avaliada pelo escore de BDI, comparando-se pacientes e controles. No entanto, avaliando pacientes com migrânea com e sem diagnóstico de RLS, o escore de BDI foi superior no primeiro grupo ($12,1 \pm 7,7$ versus $8,0 \pm 7,3$; $p < 0,001$). Entretanto, a prevalência de depressão (diagnóstico estabelecido por ponto de corte de BDI ≥ 18) foi semelhante entre os pacientes com migrânea com e sem RLS (13,6 versus 8,7%; $p = 0,312$) (RHODE et al., 2007).

Na Itália, um estudo de caso-controle, incluiu 200 adultos, com idades entre 18 – 65 anos (74,5% mulheres), selecionados em três centros de cefaleia, comparados com 120 controles, assintomáticos, pareados para sexo e idade, evidenciou aumento da prevalência de RLS nos pacientes com cefaleia (22,4 versus 8,3%; $p = 0,002$). Mais de 60% dos portadores de RLS tinha diagnóstico de migrânea sem aura e 30% tinha diagnóstico de mais de um tipo de cefaleia, com baixa frequência de RLS nos demais grupos de cefaleia (D'ONOFRIO et al., 2008).

Chen et al., em Taiwan, investigaram a frequência de RLS em pacientes adultos (idades entre 18 a 93 anos; 76,9% mulheres) oriundos de uma clínica de cefaleia, incluindo migrânea ($n = 772$), cefaleia tipo tensão ($n = 218$) e cefaleia em salvas ($n = 51$). A prevalência de RLS

foi maior entre os pacientes com migrânea (11,4%) em comparação com cefaleia tipo tensão (4,6%) e com cefaleia em salvas (2,0%) ($p = 0,002$). Analisando-se isoladamente os pacientes com migrânea, este grupo identificou maior gravidade de migrânea determinada pelo escore de MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) ($42,9 \pm 52,2$ versus $30,8 \pm 39,6$; $p = 0,04$) e maior escore do *Hospital Anxiety and Depression Scale* ($16,7 \pm 7,9$ versus $14,4 \pm 7,8$; $p = 0,01$) nos pacientes com RLS em comparação com aqueles sem o diagnóstico (CHEN et al., 2010).

Suzuki et al., no Japão, avaliaram uma amostra de 262 portadores de migrânea e de 163 controles assintomáticos, determinando maior prevalência de RLS nos portadores de cefaleia (13,7% versus 1,8%). Pacientes com migrânea e RLS tiveram maiores escores do MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) ($30,0 \pm 37,0$ versus $17,1 \pm 24,8$; $p = 0,016$), BDI-II ($18,9 \pm 11,0$ versus $12,2 \pm 9,2$; $p = 0,0003$) e de ESS ($10,8 \pm 4,9$ versus $8,1 \pm 4,8$; $p = 0,002$). Nesta amostra, não houve associação com cefaleia crônica ou abuso de medicação e RLS (SUZUKI et al., 2013).

Lin e colaboradores, em Taiwan, avaliaram, em um estudo transversal, de caso-controle, 404 pacientes em tratamento ambulatorial para cefaleia. Os participantes foram separados em grupos conforme a frequência de migrânea: baixa frequência (1 – 8 episódios/mês; $n = 224$), alta frequência (9 – 14 episódios por mês; $n = 91$) e crônica (≥ 15 episódios/mês; $n = 57$). Estes pacientes foram comparados com grupo controle ($n = 133$) pareado por sexo e por idade. Foi observado aumento da prevalência de RLS em indivíduos com migrânea crônica (12,3%) em comparação com o grupo controle, de baixa e elevada frequência e migrânea episódica (3,8; 4,9%; e 6,6%; $p = 0,026$). No entanto, após controle para sexo, idade, BMI, nível educacional, tabagismo, consumo de álcool e de café, ansiedade e depressão, não houve diferença estatística de prevalência de RLS entre os grupos (LIN et al., 2013).

Na Coreia do Sul, Cho e colaboradores identificaram associação idade-dependente entre RLS e migrânea. Avaliando 2.695 participantes com idades superiores a 5 anos, eles identificaram prevalência de migrânea de 5,3% ao longo da vida. Dos indivíduos com migrânea, a prevalência de RLS foi de 9,1%, em comparação com os controles sem cefaleia ($n = 1422$; 3,6%) e sem migrânea, mas com outros padrões de cefaleia ($n = 1130$; 6,9%). Indivíduos com migrânea tiveram aumento da prevalência de RLS nas faixas etárias entre 19 – 29 anos (OR 6,6; 95% CI 1,2 – 36,8) e 40 a 49 anos (OR 6,7; 95% CI 1,5 – 33,5) (CHO et al., 2015).

Comparando 180 pacientes com diagnóstico de migrânea com 180 controles, pareados por idade e sexo, Valente et al. identificaram prevalência de migrânea em 16,1% dos casos em comparação com 6,1% dos controles (OR 2,95; 95% CI 1,42 – 6,11). História familiar (OR 3,86; 95% CI 1,08 – 13,87) e uso de drogas serotoninérgicas (17,8 versus 0,6%; $p < 0,001$; OR

3,54; 95% CI 1,35 – 9,92) foram associadas com maior prevalência de RLS nesta amostra (VALENTE et al., 2017).

O aumento de RLS entre portadores de cefaleia parece ser restrito à migrânea. Comparando indivíduos com diferentes diagnósticos de cefaleia, Chen e colaboradores (2010) descreveram maior prevalência de RLS naqueles portadores de migrânea (11,4% de 772 pacientes) em comparação com cefaleia tipo tensão (4,6% e 218 participantes) e cefaleia em salvas (2,0% de 51 indivíduos) (CHEN et al., 2011).

Alguns estudos sustentam a suposição de relação bidirecional entre cefaleia (em especial, de migrânea) com RLS). Em um estudo de prevalência de migrânea em um estudo de caso-controle, incluindo 47 pacientes com diagnóstico de RLS (57,4% mulheres, idades entre 18 e 65 anos) e 47 controles, pareados por sexo e idade, na Espanha. A prevalência de migrânea ao longo da vida foi maior no grupo RLS (53,2 versus 25,5%; $p = 0,005$; OR 1,3; 95% CI 1,1 – 1,6). Em análise multivariada, após controle para sexo, idade, qualidade de sono, BMI, presença de depressão e de ansiedade, RLS manteve associação significativa com migrânea (OR 3,8; 95% CI 1,1 – 13,3) (FERNÁNDEZ-MATARRUBIA et al., 2014).

Estes achados foram corroborados por um estudo turco que incluiu 265 pacientes consecutivos com diagnóstico de RLS (51,7% homens, com idade média de $50,4 \pm 12,8$ anos). A prevalência de migrânea foi de 9,4% entre os homens e de 21,1% entre as mulheres, superior ao esperado para a população geral daquele país. A gravidade de RLS foi superior nos pacientes com migrânea em comparação com aqueles sem cefaleia (*IRLSSG severity score* $23,8 \pm 7,5$ versus $16,0 \pm 6,5$; $p = 0,072$) (GOZUBATIK-CELIK et al., 2014).

Na Índia, Gupta e colaboradores avaliaram 99 pacientes consecutivos com diagnóstico de RLS, identificando cefaleias primárias em 51,5% dos casos. Nesta amostra, 44,4% dos pacientes eram portadores de migrânea. Não houve associação entre gravidade de RLS e insônia com diagnóstico de cefaleia ou de migrânea (GUPTA; LAHAN; GOEL, 2012).

Cronicidade de migrânea não parece associada com RLS em alguns estudos (CHEN et al., 2011; RHODE et al., 2007a). No entanto, um estudo de caso-controle italiano, incluindo 277 pacientes consecutivos com diagnóstico de migrânea, comparados com 200 controles, pareados por idade e sexo, RLS foi diagnosticada em 22,7% dos pacientes em comparação com 7,5% dos controles ($p < 0,0001$). Comparando-se os pacientes com migrânea, a forma crônica da cefaleia foi associada a maior prevalência de RLS em relação com a episódica (34,3 versus 16,0%; $p = 0,0006$) (LUCCHESI et al., 2012). Além disso, um estudo incluindo 147 mulheres com diagnóstico de migrânea transformada, Calhoun e colaboradores descreveram prevalência

de RLS de 23,8%, não muito diferente do que observado nas formas episódicas de cefaleia (CALHOUN et al., 2006).

Além da maior frequência de RLS em portadores de migrânea, há evidências de que essa possa contribuir também com maior gravidade do transtorno de sono. Von Oosterhout e colaboradores descreveram que RLS era mais grave em pacientes com migrânea e que estava associada a qualidade de sono pobre, a qual relacionaram como gatilho das crises de dor (VAN OOSTERHOUT et al., 2016).

Em uma amostra de 164 pacientes com diagnóstico de migrânea, Cologno et al. identificaram prevalência de 25,6% de RLS. Este estudo teve por objetivo a avaliação de sintomas dopaminérgicos (como bocejos, náuseas, sonolência e aumento do apetite) em pacientes com migrânea e sua associação com RLS. Pacientes com migrânea sem aura (n = 114) tiveram maior prevalência de sintomas dopaminérgicos em comparação com pacientes com migrânea com aura (n = 10) e com cefaleias mistas (migrânea com cefaleia tipo tensão; n = 40) (26,3 versus 12,0; $p < 0,05$). Esta diferença foi ainda maior analisando-se pacientes com cefaleia associada com RLS (63,0 versus 20,0%; $p < 0,001$). Os autores sugerem que estes achados apontam para desequilíbrio dopaminérgico envolvido na etiopatogenia tanto da migrânea como da RLS e que esta alteração poderia explicar a maior prevalência de RLS em pacientes com migrânea (COLOGNO et al., 2008).

Portadores de RLS apresentam risco de 2 a 4 vezes maior de desenvolverem sintomas depressivos (GUPTA; LAHAN; GOEL, 2012; MITSIKOSTAS; VISKOS; PAPADOPOULOS, 2010; SEVIM et al., 2004). Adicionalmente, há evidências de que a gravidade da RLS esteja relacionada com maior impacto tanto de depressão como de ansiedade (SEVIM et al., 2004). Migrânea, da mesma forma, está associada com depressão. Adicionalmente, indivíduos com RLS associada a migrânea apresentam maior gravidade dos sintomas depressivos do que pacientes com RLS sem migrânea. Algumas evidências apontam que a sua comorbidade possa estar relacionada a fatores genéticos (MITSIKOSTAS; VISKOS; PAPADOPOULOS, 2010).

O impacto do tratamento de RLS sobre a frequência ou intensidade de cefaleia recebeu pouca atenção na literatura. Há evidências de que MH em pacientes com RLS pode responder ao tratamento com pramipexol (TRENKWALDER et al., 2016). Por outro lado, alguns autores questionam a possibilidade de o tratamento para cefaleia (tanto tratamento sintomático, com analgésicos, antieméticos, como o tratamento profilático) possam ter impacto no aumento da prevalência dos sintomas de RLS (LEUTGEB, 2009; VALENTE et al., 2017).

1.3.6. Cefaleia matinal

“E virando-se para mim, ele [Critias] disse: Chame Charmides, E o avise de que quero que ele venha e consulte um médico a respeito Da doença da qual me falou no dia antes de ontem. E, novamente falando comigo [Sócrates] Ele adicionou: ele tem se queixado ultimamente de dor de cabeça ao se levantar pela manhã; Agora, porque não permitir que ele acredite que você conheça a cura para a dor?”
Platão, Diálogos

MH não é um diagnóstico distinto pela ICHD-3 (OLESEN, 2013), mas um padrão temporal preferencial de dor, geralmente definido como cefaleia de ocorrência exclusiva ou predominante pela manhã, ao acordar do sono noturno. Portanto, MH pode ser um padrão temporal de ocorrência de cefaleias primárias, como migrânea ou cefaleia tipo tensão, ou pode ocorrer como manifestação de cefaleias secundárias, como CAS ou cefaleia por hipertensão intracraniana (OLESEN, 2013; RUSSELL; KRISTIENSEN; KVÆRNER, 2014).

Como manifestação de cefaleias primárias, MH foi descrita em associação com migrânea, cefaleia tipo tensão, cefaleia hipócnica ou em salvas (OLESEN, 2013). Até o momento, somente um estudo (LOH et al., 1999) tentou classificar MH em distintas categorias reconhecidas pela IHS. Neste estudo, classificação não foi possível em pouco mais da metade da amostra (52%). De fato, em um estudo avaliando 3.582 crises de migrânea em 1689 adultos, os episódios ocorreram predominantemente pela manhã (FOX; DAVIS, 1998).

Por outro lado, em clínicas especializadas em cefaleia, entre 12 a 41,7% dos pacientes que se queixaram de cefaleia com predomínio durante o sono noturno ou ao despertar pela manhã preencheram critérios diagnósticos clínicos para OSA (NEAU et al., 2002). Em condições relacionadas, espera-se que a gravidade de ambas seja proporcional. Os estudos que associam gravidade de OSA com MH são conflitantes. Ainda que alguns estudos apontem para associação entre gravidade de OSA e MH (ALBERTI et al., 2005; GOKSAN et al., 2009; LOH et al., 1999), a maioria das pesquisas não confirma correlação entre parâmetros respiratórios e MH, incluindo AHI, saturação da oxi-hemoglobina mínima e média durante o sono e tempo percentual com saturação da oxi-hemoglobina < 90% (ALDRICH; CHAUNCEY, 1990; GREENOUGH; NOWELL; SATEIA, 2002; IDIMAN et al., 2004; KRISTIENSEN et al., 2012; NEAU et al., 2002; SAND; HAGEN; SCHRADER, 2003). Para aumentar ainda mais a confusão em relação a esta associação, MH em pacientes com OSA pode manifestar-se como migrânea, cefaleia tipo tensão, cefaleia em salvas ou cefaleia não classificada, representando exacerbação de cefaleia preexistente em decorrência de OSA (ALBERTI et al., 2005).

MH não é específica de OSA e sua relação com padrões respiratórios noturnos ou com arquitetura do sono não é adequadamente esclarecida (NEAU et al., 2002). De fato, MH pode ser associada a outras patologias do sono, como insônia, RLS, síndrome de movimentos periódicos dos membros inferiores no sono ou narcolepsia (ALBERTI et al., 2005; ALDRICH; CHAUNCEY, 1990; FREEDOM; EVANS, 2013; GÖDER et al., 2003; PAIVA, 2011; POCETA; DALESSIO, 1995b; ULFBERG, 1995). No entanto, a associação entre estas patologias e MH também não é tão direta, como ocorre com OSA. Por exemplo, em um estudo com 50 pacientes com insônia crônica, 48% dos indivíduos tinham queixa de cefaleia, com predomínio matinal em 10% da amostra. (ALBERTI et al., 2005). Das doenças do sono, só há critérios específicos de diagnóstico de cefaleia em relação à OSA. Não há critérios diagnósticos da ICHD-3 para doenças de sono frequentes, como CID ou RLS (OLESEN, 2013).

MH pode ocorrer em outras condições clínicas, que não doenças do sono, como, por exemplo patologias associadas a comprometimento ventilatório, tanto diurno como noturno, como doença pulmonar obstrutiva crônica. Também já foi associada com outras condições, como hipertensão intracraniana e depressão (OHAYON, 2004b).

Como não existem critérios diagnósticos específicos para MH, estudos epidemiológicos apresentam diferentes definições de MH, bem como metodologias variadas (estudos retrospectivos ou prospectivos; avaliação de populações específicas em centros terciários de sono ou de cefaleia ou população geral), nem sempre permitindo comparação adequada (PROVINI et al., 2006). Ainda assim, apesar das inconsistências, MH tem sido apontada como um sintoma comum na população geral, não somente em indivíduos com patologias de sono, com prevalência oscilando entre 4 a 7,6% (OHAYON, 2004b; RAINS; POCETA, 2012; SEIDEL et al., 2014; ULFBERG et al., 1996). A prevalência de MH em portadores de OSA é estimada em 18 a 60%; em pacientes com insônia crônica, em torno de 18%; e em associação com depressão, em 21% (RAINS; POCETA; PENZIEN, 2008).

Analisando a metodologia, observa-se que os critérios para definição de MH foram distintos nestes estudos. Por exemplo, Seidel et al. aplicaram questionários telefônicos, considerando presente MH para os participantes que respondessem afirmativamente à pergunta "Você tem cefaleia ao acordar pela manhã"? Neste estudo, os autores não consideram critérios de frequência, duração ou demais características semiológicas da dor (SEIDEL et al., 2014). Rains & Poceta (RAINS; POCETA, 2012) consideram que MH distingue-se da cefaleia crônica, de ocorrência diária ou praticamente diária, pelo fato de que a MH tende a melhorar após intervalo de tempo depois do despertar.

Dois estudos populacionais sobre prevalência de MH foram publicados até 2019. Cronologicamente, o primeiro dos estudos populacionais foi realizado em diversos países da Europa, incluindo Grã-Bretanha, Itália, Espanha, Portugal e Alemanha, por entrevista telefônica, transversal, incluindo 18.980 indivíduos com mais de 15 anos (OHAYON, 2004b). O principal instrumento de pesquisa foi o *Sleep-EVAL expert system*, um software especificamente desenhado para avaliação de sono em estudos epidemiológicos. MH foi considerada presente quando os indivíduos respondessem “sempre”, “frequentemente” ou “eventualmente” para a pergunta “Você sente dor de cabeça ao acordar pela manhã?”. Nesta amostra, houve predomínio de mulheres (51.3%). Ao total, a prevalência de MH foi de 7,6%. MH ocorreu diariamente em 1,3%; frequentemente em 4,4% e eventualmente em 1,9%. A duração mediana de cefaleia foi de 42 meses. Mulheres descreveram MH mais frequentemente do que homens (8,4 versus 6,7%; OR = 1,3 [CI95% = 1,1 – 1,4]). Em relação à idade, MH predominou na faixa de 45 a 64 anos (9,0 – 9,4%; $p < 0,01$). Houve associação significativa de MH com IMC inferior a 20 kg/m² (9,0%) ou superior a 27 kg/m² (8,1%) em comparação com IMC na faixa normal (20 – 25 kg/m²; 7,0%; $p < 0,005$). Doenças prévias relacionadas com MH incluíram doenças musculoesqueléticas (14,1 versus 7,1%; $p < 0,001$); doenças cardíacas (10,0 versus 7,5%; $p < 0,05$), hipertensão arterial sistêmica (11,0 versus 7,2%; $p < 0,001$), doenças da tireoide (13,1 versus 7,6%; $p < 0,05$) e doenças de vias aéreas superiores (11,3 versus 7,5%; $p < 0,05$). Entre as doenças de sono, insônia (18,4% versus 6,9%; $p < 0,001$), transtornos de ritmo circadiano (20,0 versus 7,5%; $p < 0,001$) e transtornos respiratórios de sono (15,2 versus 7,5%; $p < 0,001$) foram significativamente associados com MH. Entre as doenças de sono, dissonias não especificadas (que incluíram RLS, PLMS e transtornos de sono de múltiplas causas) tiveram a maior associação com MH (17,1 versus 6,9%; $p < 0,001$). Depressão (21,3 versus 5,5%; $p < 0,001$) e ansiedade (10,8 versus 5,5; $p < 0,001$) foram associadas a maior prevalência de MH. A associação entre doenças orgânicas, mentais e de sono foi associada com prevalência de 20,1% de MH (ver FIGURA 17). O uso de álcool foi superior nos participantes com MH: indivíduos que consumiam ≥ 6 doses diárias de álcool tinham frequência de MH de 12,6% em comparação com 7,7% de prevalência nos participantes que negaram uso de álcool (7,7%) ou que bebiam menos de 1 a 2 doses por dia (6,5%) ($p < 0,01$). Consumo de, no mínimo, uma xícara de café por dia esteve associada a frequência de MH (7,1%) em comparação com aquelas que não bebem café (8,8%; $p < 0,005$). Tabagismo não foi associado com MH. Indivíduos com MH fazem mais uso de hipnóticos (13,1 versus 7,5%; $p < 0,01$); de ansiolíticos (20,1 versus 7,3%; $p < 0,001$), de antidepressivos (17,5 versus 7,5%; $p < 0,001$) ou de neurolépticos (17,7 versus 7,6%; $p < 0,05$).

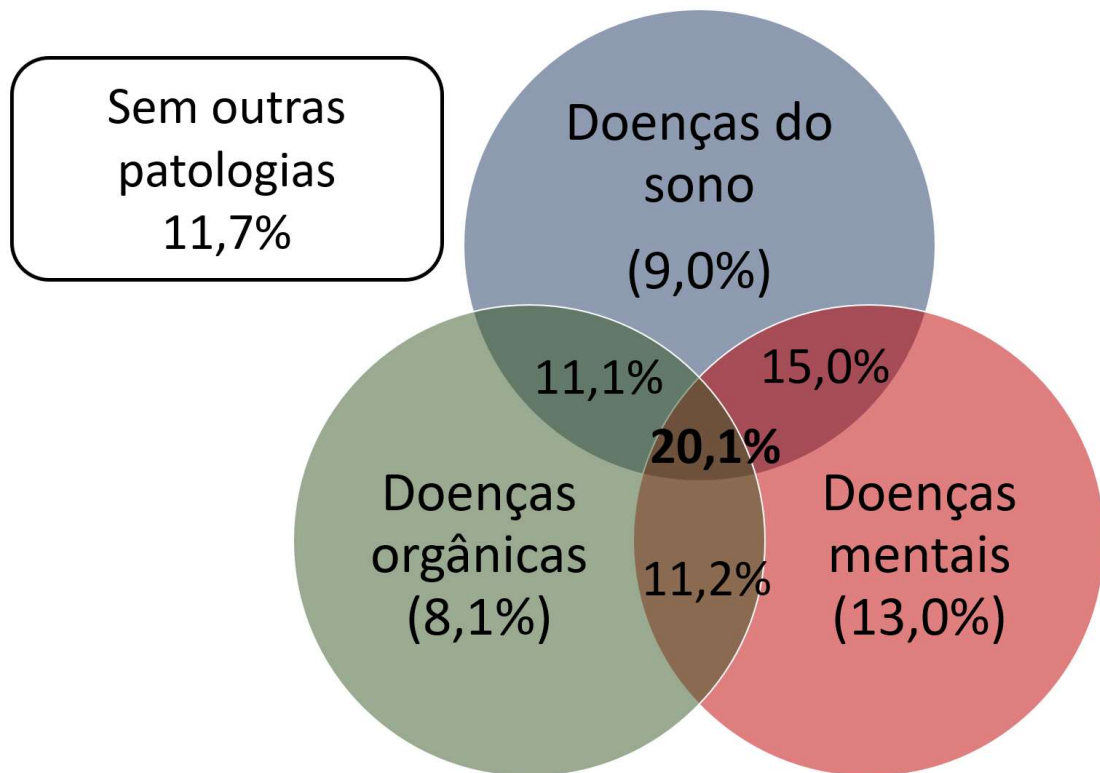


FIGURA 15 - Associação entre doenças orgânicas, mentais e de sono e prevalência de cefaleia matinal, segundo Ohayon (2004).

O segundo estudo populacional foi conduzido na Áustria, por Seidel e colaboradores, que recrutaram, em uma avaliação nacional, 1000 adultos (478 homens e 522 mulheres, idade superior a 14 anos), no período de fevereiro a março de 2007, através de entrevista telefônica. O critério de definição de MH foi resposta positiva à pergunta “você tem dor de cabeça ao acordar pela manhã?”, independente da frequência do sintoma. A prevalência de MH foi de 5% (n = 48). Os portadores de MH foram comparados com grupo controle (n = 48), pareados por sexo, idade, índice de massa corporal (BMI). Desta forma estas variáveis não puderam ser avaliadas em relação à sua associação com MH. Pouco mais da metade da amostra era de mulheres (56,3%) e 2/3 tinham idade superior a 45 anos (66,7%). Não houve diferença entre os grupos em relação ao uso de álcool e de tabaco, bem como de patologias prévias, incluindo hipertensão arterial, diabetes melito ou neoplasias. Indivíduos portadores de MH queixaram-se mais de EDS (50 versus 18%), tinham maior dificuldade de permanecer acordados (48 versus 20%; p = 0,005) e tinham maior risco de dormir involuntariamente (30 versus 8%; p = 0,019). Não houve diferença entre os grupos de sintomas depressivos e ansiosos, com a ressalva de que estes foram avaliados em uma única questão. Neste estudo, não foi possível associação com doenças respiratórias do sono, já que os indivíduos foram avaliados por telefone e não foram

submetidos a PSG. Entretanto, queixa de ronco foi mais comum nos indivíduos com MH, ainda que não atingindo diferença significativa (8,3 versus 0%; $p = 0,117$). Demais sinais e sintomas de OSA não foram avaliados neste estudo. Os principais achados relacionados com MH, neste estudo, foram relacionados a sintomas de insônia. Por exemplo, a latência subjetiva para início de sono foi maior nos pacientes do grupo MH ($26,5 \pm 27,5$ versus $13,5 \pm 13,5$; $p = 0,005$). Adicionalmente, outros sintomas sugestivos de insônia, como comprometimento da manutenção do sono (65 versus 23%; $p < 0,0001$), presença de sono não reparador (31 versus 52%; $p = 0,062$), sono perturbado (56 versus 13%; $p < 0,001$) e queixa de se mover muito após deitar (*tossing and turning*) (50 versus 8%; $p < 0,001$) foram mais comuns entre participantes com MH. Sintomas de pernas inquietas (critérios não bem esclarecidos na metodologia, mas que não incluíram critérios recomendados pela IRLSSG) foram mais frequentemente descritos no grupo MH (20,8 versus 2,1%; $p = 0,01$). Além disso, houve tendência a maior prevalência de pesadelos (16,7 versus 4,2; $p = 0,091$) e de bruxismo (10,4 versus 0; $p = 0,066$) no grupo com MH. Participantes com MH fizeram uso mais frequente de medicações hipnóticas (31,2 versus 4,2%; $p = 0,002$) e de medicações de uso crônico (64,6 versus 29,2%; $p = 0,019$) (SEIDEL et al., 2010).

Estudos que avaliam associação entre cefaleia e ronco frequente ou primário apontam para maior prevalência do que na população geral, porém menor do que em pacientes com OSA (NEAU et al., 2002) (JENNUM; JENSEN, 2002; NEAU et al., 2002; THOMAN, 1997; ULFBERG, 1995). Ronco primário também é mais frequente em indivíduos com cefaleia crônica em comparação com controles (24 versus 14%) (SCHER; LIPTON; STEWART, 2003).

MH é comum tanto em pacientes com ronco primário como em portadores de OSA, como demonstrado por Ulfberg (1995), em uma amostra de 632 adultos (20,4% mulheres). Nesta amostra, em comparação com controles o OR para MH entre roncoadores do sexo feminino foi de 5,5 (95% CI 2,9 – 10,3) e do sexo masculino de 7,8 (95% CI 3,5 – 17,4). Já entre os portadores de OSA do sexo feminino o OR para MH foi de 2,8 (95% CI 1,0 – 7,5) e do sexo masculino foi de 8,7 (95% CI 3,9 – 19,7) (ULFBERG, 1995).

Em uma amostra de 3323 homens, com idades variando entre 54 a 74 anos, Jennum e colaboradores (1994) avaliaram a presença de cefaleia de acordo com ocorrência de ronco habitual (1670 roncoadores versus 1653 não roncoadores). Nesta amostra, cefaleia ao longo da vida (56,1 versus 44,7%; $p < 0,0001$) e MH (10,7 versus 8,2%; $p < 0,05$) foram mais comuns em roncoadores. Os autores observaram ainda associação entre cefaleia e MH com sonolência excessiva diurna (JENNUM; HEIN; SUADICANI, 1994; JENNUM; JENSEN, 2002).

Além do próprio paciente, companheiros de cama de roncadores também apresentam maior risco para desenvolvimento de MH (SEIDEL et al., 2012; ULFBERG, 1995; ULFBERG et al., 1996). Na Suécia, Ulfberg et colaboradores (2000) avaliaram um grupo de 1032 mulheres, com idades entre 30 a 64 anos, determinado que a queixa de ronco do companheiro esteve associada a OR para MH de 1,7 (95%CI = 1,2 – 2,4). O risco para MH foi significativamente maior nas mulheres que dormiam no mesmo quarto do que seus companheiros (OR = 2,2; 95%CI = 1,6 – 3,0) (ULFBERG et al., 2000).

Em Viena, Áustria, uma amostra de 67 roncadores (37,3% mulheres) e 41 parceiros de cama (75,6% mulheres) foi avaliada para a presença de MH, empregando diários de cefaleia. Entre os roncadores, 42% da amostra preencheu critérios para OSA, com AHI \geq 5 eventos por hora. Os parceiros de cama não foram submetidos a PSG. MH esteve presente, por, no mínimo, um dia em 7,2% dos roncadores e em 3,6% dos parceiros de cama. No total da amostra, a prevalência de MH, no intervalo de 90 dias, foi de 5,6%. Não houve associação entre MH e intensidade de OSA. Analisando os diários de cefaleia, os autores demonstraram que mais da metade dos episódios de MH for antecedido de cefaleia na noite anterior. Empregando critérios da 2ª edição da classificação internacional de cefaleia, MH poderia ser classificada como migrânea provável (em, no mínimo, uma ocasião) em 56% dos roncadores e em 52% dos parceiros de cama ou como cefaleia tipo tensional (ao menos em uma crise) em todos roncadores e parceiros de cama. Aplicando os critérios para cefaleia da apneia do sono, somente um dos roncadores (com AHI $<$ 5 eventos por hora) preencheu parte dos critérios. Os fatores associados a MH nos roncadores foram frequência de cefaleia anterior à pesquisa, transtorno de ansiedade, despertar em decorrência da cefaleia e despertar antes de desejado pela manhã. Nos parceiros de cama, os fatores associados com MH foram antecedentes de migrânea, dificuldades respiratórias durante o sono, despertar em decorrência da cefaleia e despertar precoce pela manhã (SEIDEL et al., 2012).

Queixas de cefaleia – independentemente do padrão temporal – são comuns entre portadores de OSA, com prevalência oscilando entre 32,9 a 58,5%, com frequência mais elevada do que na população geral (PAIVA, 2011). Aldrich e Chauncey, em uma revisão retrospectiva de 592 pacientes submetidos a PSG, incluindo 304 indivíduos com OSA (índice de eventos respiratórios $>$ 5 eventos/hora; 51,3%), avaliaram a presença de MH em comparação com indivíduos sem OSA (narcolepsia, n = 66; RLS ou PLMS n = 40; sonolência excessiva diurna, n = 52; insônia, n = 36; parassonias, n = 33; sem patologias de sono, n = 37). Entre os portadores de OSA, a frequência de MH foi de 18%, menor do que nos demais grupos, variando

de 21 a 38%. A maior prevalência de MH foi no grupo de pacientes sem doenças de sono (ALDRICH; CHAUNCEY, 1990).

Göder e colaboradores analisaram, de forma prospectiva e transversal, 400 pacientes submetidos a PSG, comparando-os com 30 controles saudáveis. o grupo de pacientes apresentava diagnósticos diversos de doenças mentais e de sono: OSA (n = 152), insônia primária (n = 118), transtornos de ansiedade e de humor (n = 57), RLS e PLMS (n = 26), narcolepsia ou hipersonia idiopática (n = 34), parassonias ou ronco primário (n = 26) e outros transtornos do sono (n = 19). Identificaram que 34% dos portadores de patologias de sono apresentavam mais de dois dias ao mês de cefaleia, em comparação com 7% dos controles ($p < 0,05$). MH foi mais comum no grupo com transtornos de sono em comparação com os controles (25 versus 3%; $p < 0,05$). Houve predomínio de MH entre as mulheres (33,5 versus 19,9%; $p < 0,05$). A incidência de MH no laboratório de sono variou de 15 a 38%, dependendo do transtorno de sono, não sendo mais comum em pacientes com OSA: 22% na OSA; 26% na insônia primária; 32% em transtornos de humor; 19% na SPI; 38% na hipersonia. Posteriormente, os autores compararam resultados de PSG de 50 pacientes em noites em que os pacientes apresentaram cefaleia na manhã seguinte ao exame e sem cefaleia no dia seguinte. Nesta avaliação, observou-se aumento da latência para início de sono, maior tempo percentual de N1 e WASO e redução do tempo total de sono, da eficiência de sono e do tempo percentual do sono REM nas noites precedendo cefaleia. No entanto, nos pacientes com OSA, não houve diferença entre as variáveis respiratórias, incluindo AHI e índices de saturação da oxihemoglobina, nas noites com e sem cefaleia. Concluindo, estes Autores sugerem que MH possa ser decorrente de distúrbios de sono que levam à redução e fragmentação do sono e à redução do tempo percentual de sono REM. (GÖDER et al., 2003).

Em um estudo populacional, transversal e prospectivo, na Noruega, 533 adultos, selecionados com base no Questionário de Berlim (157 indivíduos de baixo risco versus 376 de alto risco para OSA), foram submetidos a PSG e avaliados para a presença de cefaleia. Mais da metade da população avaliada (55,5%) era portadora de OSA (AHI ≥ 5 eventos por hora). Na amostra avaliada, MH esteve presente em 8.6% do total da amostra (4.6% nos indivíduos sem OSA e 11.8% nos indivíduos com OSA, que preencheram os critérios de CAS adotados). Comparando-se pacientes com MH e CAS, não houve diferenças significativas em relação à topografia, ao caráter, à intensidade, à duração, à frequência e aos sintomas associados. Tanto participantes com MH como com CAS apresentaram maior prevalência de EDS (54.4 versus 54.3%). Os autores não identificaram associação entre gravidade de OSA e prevalência de cefaleia. Na PSG, a única diferença entre os grupos foi a ocorrência de maior tempo com $O_2 <$

90% (23.1 versus 1.9 minutos; $p = 0.002$), maior percentual de dessaturação da oxihemoglobina (5,9 versus 4,5%; $p < 0,0001$) e menor nadir médio de saturação de oxihemoglobina (80,9 versus 88,5%; $p < 0,0001$) nos pacientes com CAS em comparação com MH. No entanto, comparando-se pacientes com OSA com e sem cefaleia, não houve diferença nos parâmetros de PSG, incluindo as características relacionadas com saturação de oxihemoglobina e os parâmetros de arquitetura de sono. Em análise multivariada ajustada, os fatores de associação com MH observados foram OSA (OR = 2,92 [95%CI = 1,31 – 6.51]) e sexo (OR para sexo masculino = 0,49 [0,26 – 0,94]). Idade, obesidade e depressão não foram associadas com MH neste estudo (KRISTIANSEN et al., 2011a).

Na Suécia, Ulfberg e colaboradores identificaram que 5% dos indivíduos descreveram cefaleia frequente ou muito frequente ao despertar ($n = 1045$; 44,6% do gênero feminino; idades entre 30 a 64 anos). Na amostra de estudo ($n = 908$; 18,3% do gênero feminino; com mesma faixa etária), incluíram-se pacientes admitidos por suspeita de OSA, com prevalência de MH foi de 18%. Estes indivíduos não foram submetidos a PSG, mas a uma avaliação com 4 horas de sono em decúbito dorsal em uma cama com cargas estáticas positivas e oximetria de pulso. MH foi mais comum entre as mulheres (OR = 4,3; IC 95% = 1,6 – 11). Determinou-se, entre os homens, OR para cefaleia de 7,9 (IC 95% = 3,5 – 18) naqueles com ronco primário e de 8,6 (IC 95% = 3,8 – 20) no grupo OSA. Já entre as mulheres, o OR para MH entre roncadoras foi de 5,8 (3,0 – 11) e de 3,7 (2,3 – 11) nas com OSA (ULFBERG et al., 1996).

Em um estudo retrospectivo, incluindo 80 pacientes consecutivos, admitidos para realização de PSG – comparados com grupo de 22 controles, com movimentos periódicos dos membros inferiores e sem distúrbios ventilatórios do sono, no período de dezembro de 1996 e março de 1997, Loh e colaboradores identificaram queixa de cefaleia no último ano em 60% da amostra, sendo descrita como MH em 48% do total. MH não foi verificada no grupo controle. De acordo com a classificação da IHS, houve predomínio de cefaleia tipo tensão (25%), seguida de migrânea (12%), cefaleia cervicogênica (10%), cefaleia em salvas (2%). Ainda assim, 52% dos pacientes apresentavam cefaleia que não foi classificada em nenhuma destas categorias, sendo o seu predomínio matinal na grande maioria ($n = 23$; 92%). Houve predomínio da MH nos indivíduos com OSA. Empregando classificação de OSA com base no AHI e na saturação da oxihemoglobina, os autores descrevem que houve maior prevalência de MH conforme a gravidade ascendente do distúrbio ventilatório do sono (OSA leve: 22%; OSA moderada: 44%; OSA grave 62%). Por outro lado, esta associação, entre gravidade de OSA e prevalência de MH, não foi verificada se a classificação de OSA fosse baseada unicamente no AHI. Em relação à semiologia e manifestações da dor, a MH não apresentou características específicas.

Verificou-se importante melhora sintomática da MH e da cefaleia em salvas, em cerca de 80% dos casos, com tratamento com CPAP ou com uvulopalatofaringoplastia. Os demais padrões de cefaleia – migrânea, cefaleia tipo tensional, cefaleia cervicogênica – não apresentaram modificação com tratamento da OSA (LOH et al., 1999)

Sand e colaboradores, na Noruega, no período de 1995 a 1998, avaliaram 324 indivíduos submetidos a PSG (21,8% do gênero feminino), comparados com amostra de população geral (n = 41.430; 54,9% do gênero feminino), parte de um grande estudo populacional (*Nord-Trøndelag Health Study*). Os pacientes submetidos a PSG eram mais obesos, fumavam mais, tinham maior prevalência de hipertensão arterial, de doença cardíaca (entre os homens) e de epilepsia. No grupo submetido a PSG, a prevalência de OSA (definida por AHI ≥ 5 eventos/hora) foi de 40%. Verificou-se uma maior prevalência de MH nos indivíduos submetidos a PSG em comparação com a população geral: 57% versus 30% (p < 0,00001). Houve predomínio de MH entre os homens no grupo submetido a PSG (76% versus 47%; p < 0,00001). Em análise multivariada, a associação entre a cefaleia em pacientes submetidos a PSG ficou restrita àqueles com frequência de dor superior a 14 episódios por mês (OR = 6,8; IC 95% = 4,7 – 10). A prevalência de cefaleia crônica (mais de 14 episódios por mês) foi ainda maior nos indivíduos com AHI entre 5 a 10/hora (78,3%) em comparação com aqueles com índice superior (25,6%) (p = 0,0001). Não houve diferença de prevalência de MH em pacientes com AHI < 5 e ≥ 5 /hora (15 versus 23%; p = 0,08). Duração, intensidade e localização da cefaleia não foi diferente entre estes dois grupos. Nessa amostra, os investigadores não identificaram associação entre MH, gravidade de OSA ou nível de saturação da oxi-hemoglobina (SAND; HAGEN; SCHRADER, 2003).

Doufas e colaboradores conduziram um estudo para avaliar a relação entre hipóxia e dor em 634 pacientes com OSA, dentro de um estudo maior para avaliação genética de transtornos respiratórios do sono (*Cleveland Family Study*). Estes autores identificaram que a menores valores de saturação da oxi-hemoglobina noturnos foram associados com aumento da prevalência de MH (OR ajustado por desvio padrão 1,36; 95% CI 1,08 – 1,71) e para cefaleia que acordava o paciente do sono (OR 1,29; 95% CI 1,10 – 1,51). A redução da saturação da oxi-hemoglobina mínima de 92 para 75% foi associada com o dobro da prevalência de dor (DOUFAS et al., 2013).

Goskan e colaboradores (2009), no período de dezembro de 2005 a maio de 2007, na Turquia, avaliaram 563 indivíduos consecutivos admitidos para avaliação de ronco e de OSA em laboratório de sono, excluindo aqueles com comorbidades psiquiátricas. Empregando AHI ≥ 5 /hora para diagnóstico de OSA, estes pesquisadores identificaram prevalência de MH de

8,9% nos pacientes sem OSA em comparação com 33,6% naqueles com o transtorno respiratório do sono ($p < 0,00001$). Houve predomínio de MH no sexo feminino (37,8% do grupo com MH era composto de mulheres em comparação com 18,3% do grupo sem cefaleia; $p < 0,0001$). Antecedente de cefaleias primárias foi maior no grupo com MH (41,7 versus 12,3%; $p < 0,0001$), tanto de migrânea 19,2 versus 6,1%) como de cefaleia tipo tensão (20,5 versus 6,1%). A prevalência de MH foi crescente de acordo com a gravidade de OSA: 8,9% nos casos leves; 36,8%, moderados; 38,4%, graves ($p = 0,000$). Em acordo com estes achados, analisando somente os portadores de OSA, identificou-se maior AHI nos pacientes com MH: $38,7 \pm 25,7$ versus $34,1 \pm 24,6$ /hora; $p = 0,030$). Da mesma forma, saturação da oxihemoglobina mínima em sono REM e não REM, bem como o valor médio de saturação da oxihemoglobina foram inferiores nos indivíduos com MH. No entanto, em análise multivariada, não foi possível associar nenhum destes fatores com MH (AHI, saturação da oxihemoglobina mínima em REM e não REM, saturação da oxihemoglobina média, percentual de tempo em sono REM e N3), de forma que os autores apontam não ser possível considerar hipoxemia como potencial fator etiológico de cefaleia. Nesta amostra, dos 156 pacientes com MH, 76 foram encaminhados para tratamento com CPAP, observando-se remissão da cefaleia ao final de um mês em 92,1% dos casos, compatível, portanto, com diagnóstico de CAS (GOKSAN et al., 2009).

Em São Paulo, a presença de cefaleia após despertar de sono noturno, com frequência mínima de uma vez por semana, foi observada em 8,4% de uma amostra de 1101 adultos, com idades entre 20 a 80 anos. Nesta amostra, a cefaleia teve predomínio entre as mulheres (OR 4,5; 95% CI 2,8 – 7,3), obesos (OR 1,9; 95% CI 1,1 – 3,3) e indivíduos com idades entre 50 a 59 anos (OR 2,4; 95% CI 1,2 – 4,7). Não foi observada associação entre cefaleia e OSA (OR 0,8; 95% CI 0,5 – 1,3). No entanto, os autores identificaram associações entre MH e insônia (OR 4,5; 95% CI 1,9 – 5,3), RLS (OR 2,6/ 95% CI 1,7 – 4,0), pesadelos (OR 4,6; 95% CI 3,4 – 6,3) e bruxismo (OR 1,7; 95% CI 1,0 – 2,7). Houve associação entre MH relacionada com a gravidade de ansiedade, com crescente prevalência em graus mais elevados de ansiedade: OR em ansiedade leve de 3,6 (95% CI 2,0 – 6,5); em ansiedade moderada de 6,0 (95% CI 3,2 – 11,0) e em ansiedade grave de 10,8 (95% CI 5,2 – 22,6). Em relação à depressão, houve associação entre MH e quadros moderados (OR 4,3; 95% CI 2,6 – 7,7) e graves (OR 5,4; 95% CI 2,1 – 14,0), mas não com casos mais leves (OR 1,4; 95% CI 0,8 – 2,6). Neste estudo, todos indivíduos foram submetidos a PSG, não se identificando associação entre MH e eficiência de sono, latência de início de sono, latência para o sono REM, tempo percentual dos estágios de sono não REM ou índice de despertar. Houve, entretanto, associação entre MH e tempo

percentual do sono REM, com tempo inferior a 20% com OR para MH de 2,04 (95% CI 1,13 – 3,70) (LUCCHESI et al., 2010).

Chen et al., em Taiwan, avaliaram uma amostra de 284 indivíduos com queixas de ronco habitual (diário ou quase diário) para determinar a prevalência de MH, definida como cefaleia presente ao despertar ≥ 1 dia por semana por ≥ 6 meses. Nesta amostra, foi determinado diagnóstico de OSA em 68,7% (n = 184); transtorno de movimento periódicos dos membros inferiores no sono em 12,3% (n = 33) e de insônia em 43,3% (n = 116; critérios para o diagnóstico não foram descritos). MH esteve presente em 23,5% (n = 63). Nestes roncadores, OSA foi um importante fator preditivo de MH, com OR ajustado para fatores de confusão de 2,6 (95% CI = 1,0 – 6,7). Outros fatores preditivos relevantes de MH foram antecedentes de migrânea (OR = 2,6), insônia (OR = 4,2), estresse psicológico (escore de *Hospital Anxiety and Depression Scale* ≥ 8 ; OR = 3,9) (CHEN et al., 2011).

No Japão, Suzuki et al., no período de julho de 2012 a março de 2013, incluíram 235 pacientes adultos (190 homens; idade média de $54,8 \pm 11,6$ anos), com diagnóstico de OSA, estabelecido por PSG (AHI ≥ 5 eventos por hora) e em tratamento com CPAP. Foram excluídos pacientes em tratamento para OSA, bem como portadores de distúrbio de comportamento do sono REM, RLS e doenças neurodegenerativas (n = 38). Nesta amostra, 20,4% tinham queixas de MH (n = 48). De acordo com critérios da ICHD-3, dos pacientes com MH, 25% preenchiam critérios para migrânea; 39,6%, para cefaleia tipo tensão; 2,1%, para cefaleia em salvas; e em 33,3% não foi possível classificação. Na amostra, 81,3% dos pacientes com MH preenchiam critérios para CAS. Comparando-se os pacientes com CAS com os demais, observou-se que aqueles tinham idade inferior ($49,3 \pm 10,1$ versus $55,9 \pm 11,6$ anos) e BMI mais elevado ($31,5 \pm 9,0$ versus $28,1 \pm 7,4$ kg/m²). O escore de depressão do inventário de Becker, 2ª edição, foram superiores nos indivíduos com CAS ($11,5 \pm 5,1$ versus $8,9 \pm 7,3$). Não houve diferença entre sexo, AHI, índice de despertares. Apesar de ser um estudo elegante, criterioso e bem desenhado, os próprios autores reconhecem que o fato de os pacientes estarem em tratamento prévio com CPAP pode ter contribuído para redução da prevalência de MH e de CAS (SUZUKI et al., 2015).

No entanto, a associação entre MH e transtornos respiratórios do sono não é consensual, de forma que alguns grupos não identificaram maior prevalência de MH em portadores de OSA (ALDRICH; CHAUNCEY, 1990; LUCCHESI et al., 2010; MITSIKOSTAS; VIKELIS; VISKOS, 2008; NEAU et al., 2002). Mitsikostas et al. cogitam a possibilidade de que OSA não tenha associação etiológica com cefaleia, mas que seja um cofator que desencadeia crise de dor

em portadores de cefaleia em salvas e cefaleia crônica com abuso de medicamentos (MITSIKOSTAS; VIKELIS; VISKOS, 2008). Corroborando esta hipótese, um estudo norueguês prospectivo, incluindo 477 indivíduos com OSA e 292 pacientes com outros transtornos de sono, não foi possível estabelecer vínculo dentre cefaleia e OSA. Neste estudo, não houve maior prevalência de cefaleia nos portadores de OSA, bem como associação entre intensidade de OSA e prevalência de cefaleia no último ano. Adicionalmente, a presença de OSA não esteve relacionada com maior frequência ou intensidade de cefaleia. Em comparação com a população geral (grupo controle, $n = 287$), observou-se que os indivíduos submetidos a PSG, para investigação de transtornos de sono, o OR para cefaleia no último ano foi de 3,51 (95%CI 2,29 – 5,38) entre os portadores de OSA e de 3,56 (95%CI 2,20 – 5,76) para indivíduos com PSG normal. Não houve diferença entre prevalência de cefaleia no último ano entre portadores dos diferentes graus de OSA e pacientes com $AHI < 5$ eventos/hora (BEISKE; RUSSELL; STAVEM, 2013).

No período de abril de 1996 e julho de 1999, Neau e colaboradores avaliaram 312 adultos admitidos para avaliação de ronco (idade média $54,6 \pm 8,7$ anos; 17,9% gênero feminino), identificando queixa de cefaleia em 25% destes. O grupo foi dividido em duas categorias: ronco primário ($n = 148$) e OSA ($n = 164$ – definida com AHI superior a 15 eventos/hora). Não foi observada diferença de prevalência de MH entre os grupos, afetando 18,9% do grupo OSA e 16,2% daqueles com ronco primário. Aplicando os critérios da IHS, migrânea sem aura foi o diagnóstico de cefaleia mais prevalente nos dois grupos: 9,1% do grupo OSA e 14,9% no grupo de ronco primário. Excluindo estes pacientes com migrânea da análise, entretanto, os pesquisadores verificaram que a prevalência de MH era significativamente maior no grupo com OSA. Mesmo assim, não foi determinada associação entre a gravidade de OSA e presença de MH. Análise univariada de toda a amostra determinou que maiores índices de depressão (escala de Zerssen), menor AHI , menor percentagem de estágio N1 e maior tempo percentual de estágio N3 e menor valor de saturação da oxi-hemoglobina ao despertar correlacionaram-se com ocorrência de cefaleia. Entretanto, análise multivariada mostrou que somente a presença de depressão e os escores da escala de Zerssen tiveram associação com a presença de cefaleia (sem associação com idade, sexo, EDS, hipertensão arterial ou alterações da estrutura do sono na PSG). Em relação à evolução, verificou-se que houve importante melhora em 70,6% dos casos após algumas semanas, mas que esta melhora não esteve associada com a forma de tratamento (incluindo CPAP) ou com o AHI inicial, comparando-se os dois grupos de estudo. Apesar disto, os pesquisadores identificaram que houve alívio completo significativamente mais frequente (70,6%) nos pacientes com OSA ($p < 0,05$) e entre os

indivíduos – de ambos grupos – tratados com CPAP ou uvulopalatofaringoplastia – ou com perda importante de peso ($p < 0,02$). Em sua conclusão, os Autores alertam para o fato de que, embora cefaleia seja frequente entre portadores de OSA, a associação entre MH e OSA é ambígua e que depressão parece ser um fator etiológico mais importante do que hipóxia ou distúrbios do sono (NEAU et al., 2002).

Greenough e colaboradores conduziram um estudo retrospectivo, avaliando 116 adultos, com diagnóstico de OSA, tratados com CPAP, com idades entre 18 a 80 anos, no período de março de 1997 a março de 1998. Nesta amostra, os Autores determinaram prevalência de MH em 25%. Houve predomínio do sexo feminino no grupo com cefaleia: 38 versus 19% ($p = 0,05$). Não foi identificada associação entre a presença de MH e os níveis de saturação da oxi-hemoglobina durante o tempo total de sono ou período em sono REM. Também não foi descrita associação de cefaleia com outros parâmetros respiratórios, incluindo RDI. Apesar de não haver diferenças entre o uso de medicamentos capazes de suprimir sono REM (amitriptilina, nortriptilina, sertralina, paroxetina, fluoxetina, nefazadona, olanzapina, bupropiona, doxepina, venlafaxina, metilfenidato), identificou-se que portadores de cefaleia apresentavam redução significativa do tempo percentual de sono REM (10 ± 7 versus $14 \pm 7\%$; $p = 0,01$) (GREENOUGH; NOWELL; SATEIA, 2002).

Da mesma forma, Idiman e colaboradores, na Turquia, em análise de 75 pacientes com diagnóstico de OSA (29,3% do sexo feminino, média de idade de 47,9 anos), determinado por PSG (OSA com $AHI \geq 5$ eventos/hora), foram incapazes de estabelecer associação entre a presença de MH e o AHI ou níveis de saturação da oxi-hemoglobina. Nesta amostra, a prevalência de cefaleia foi de 60%, sendo que MH esteve presente em 19% dos pacientes com OSA. Em relação ao diagnóstico específico, houve predomínio de migrânea (25%) nesta amostra, sendo que 36% dos pacientes com MH tinham diagnóstico de migrânea. Desta forma, os Autores concluíram por haver um aumento da prevalência de MH em indivíduos com migrânea (IDIMAN et al., 2004).

Na Noruega, Jensen et al. avaliaram 904 pacientes encaminhados a clínica de cefaleia para avaliação com neurologista. Nesta amostra, 8% ($n = 75$) descreveram ronco e episódios de pausas ventilatórias durante o sono. Estes pesquisadores submeteram 43 indivíduos com queixas de ronco e apneia testemunhada a PSG, identificando 14 (1,5% do total da amostra) com $AHI \geq 5$ /hora. A prevalência de MH nos indivíduos com OSA foi de 79% (11/14) em comparação com 64% dos demais (566/889) – diferença não significativa. A prevalência de cefaleia crônica não foi diferente nestes grupos. Os Autores concluem que, dada a baixa prevalência de OSA (1,5%) em pacientes avaliados em clínica de cefaleia, não há dados para

considerar que cefaleia frequente seja uma manifestação clínica comum de OSA. Apesar de ser um estudo prospectivo, destacam-se várias falhas metodológicas, uma vez que nem todos os indivíduos foram submetidos a PSG, sendo a triagem para OSA realizada com base em dados de anamnese (destaca-se que 17% dos indivíduos dormiam desacompanhados, sem queixas de ronco ou de apneia testemunhada, portanto) e que houve um importante número de perda de seguimento (especialmente no grupo com relato de roncos e de apneias testemunhadas – 32/75) (JENSEN et al., 2004a).

Em uma análise retrospectiva de pacientes com cefaleia crônica, com diagnósticos de OSA (n = 72), de PLMS (n = 28) e de insônia psicofisiológica (n = 42), submetidos a PSG noturna, Poceta e Dalessio identificaram prevalência de MH frequente em 24% dos portadores de OSA, semelhante à dos indivíduos com PLMS (25%) ou insônia (28%). Em uma análise separada deste estudo, 19 pacientes com cefaleia crônica foram avaliados, com diagnóstico de OSA em 89%. Estes pacientes foram posteriormente tratados com CPAP, evidenciando-se melhora importante da cefaleia em 37% dos casos (POCETA; DALESSIO, 1995b).

Olson e colaboradores (1995) avaliaram as manifestações clínicas de pacientes com ronco e com transtornos respiratórios do sono, incluindo indivíduos sem ronco ou OSA (n = 73), com ronco primário (n = 289) e com OSA (definida por AHI > 15 eventos/hora; n = 79). Observaram associação negativa entre MH e transtornos respiratórios do sono, com prevalência de MH em 29% dos pacientes sem alterações respiratórias, em 16% dos roncadores e em 4% dos portadores de OSA. O OR comparando MH entre OSA e ronco primário foi de 0.2 (0.06 – 0.7) e entre OSA e não roncadores foi de 0.1 (0.03 – 0.3) (OLSON et al., 1995).

1.4.Objetivos

1.4.1. Objetivos primários

- Descrever associação de OSA com outras comorbidades, como RLS, MH, depressão e ansiedade.

1.4.2. Objetivos secundários

- Descrever as manifestações clínicas de roncoadores habituais encaminhados para avaliação com PSG para diagnóstico de OSA.
- Estimar a sensibilidade e especificidade do Questionário de Berlim como método de diagnóstico entre roncoadores habituais.
- Determinar a ocorrência de sintomas de depressão e de ansiedade em pacientes com OSA e os fatores de associação da comorbidade.
- Descrever prevalência e associação entre RLS e OSA, bem como os fatores relacionados com essa comorbidade.
- Determinar prevalência de MH em portadores OSA, bem como os fatores de associação entre as duas condições.
- Determinar prevalência de cefaleias primárias em associação com OSA.
- Descrever as características semiológicas da MH relacionada com OSA.
- Determinar associação entre MH e índices de saturação de oxi-hemoglobina e AHI em portadores de OSA.

1.5. Material e Métodos

Com o objetivo de facilitar a leitura dos artigos que compõem a tese a seguir, a metodologia será explicada na introdução, evitando repetições desnecessárias.

1.5.1. População e desenho do estudo

No momento da admissão para realização de PSG noturna, no Laboratório de Sono, do serviço de Neurofisiologia do Hospital São José, da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, no período de março de 2014 até março de 2015, pacientes foram convidados a fazer parte da pesquisa. O termo de consentimento foi explicado oralmente e preenchido por todos os participantes do estudo (APÊNDICE 1).

Este foi um estudo prospectivo, transversal, em amostra de conveniência, incluindo pacientes adultos encaminhados para investigação de OSA no referido laboratório de sono (n = 627). Os critérios de inclusão do estudo foram:

- (1) diagnóstico de OSA, de acordo com os critérios da 3ª Classificação internacional de doenças do sono (ver adiante),
- (2) aceitação de participar do estudo,
- (3) idade superior a 18 anos e
- (4) dados completos dos instrumentos de avaliação.

Após realizar PSG, pacientes com AHI < 5 eventos por hora foram excluídos (n = 118). Critérios de exclusão adicionais incluíram idade inferior a 18 anos (n = 10), recusa da participação do estudo (n = 4), deficiência mental (n = 3) e demência (n = 2). Nenhum participante foi excluído em decorrência de dados incompletos dos instrumentos de avaliação. Não foi estabelecido diagnóstico de apneia central do sono na amostra em estudo.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Número do Parecer: 839.497). Todos os participantes leram e assinaram termo de consentimento de pesquisa (APÊNDICE 1).

1.5.2. Instrumentos de pesquisa

Como parte do exame de PSG, pacientes, independente da participação deste estudo, preenchem questionário pré-exame, que consta de uma série de perguntas referentes à indicação do exame, aos hábitos de sono, às patologias de diagnóstico prévio, às medicações em uso

(APÊNDICE 2). Após aceitar participar da pesquisa, os participantes foram submetidos a um questionário médico, aplicado por neurologista ou por médicos residentes em neurologia (APÊNDICE 3).

O protocolo de entrevista incluiu dados demográficos, antecedentes médico e neurológico, medicamentos em uso, hábitos de sono, padrões de uso de tabaco, álcool e cafeína e de atividade física. Além da entrevista, todos os pacientes foram submetidos a exame físico geral e neurológico. No que diz respeito a bebidas cafeinadas, foi investigado o volume aproximado, padrão e frequência de uso de café, chimarrão (*Ilex paraguariensis*), refrigerantes à base de cafeína, bebidas energéticas e chá preto. Para bebidas alcoólicas, questionou-se sobre o tipo e frequência de uso. O consumo de álcool foi considerado presente quando a frequência era superior a uma por mês. Quanto à prática de atividades físicas, foi definido sedentarismo quando o indivíduo praticava atividades físicas com regularidade inferior a 2 dias por semana. Noctúria foi definida como despertar noturno para urinar com frequência superior a 2 vezes por noite. Foi estimada a duração subjetiva do sono, com base no último mês (em horas).

Os participantes foram questionados sobre antecedentes patológicos, incluindo doenças cardiovasculares, pulmonares e neurológicas. Foi classificado como cardiopatia, o indivíduo portador de arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio prévio. Os participantes foram questionados quando ao uso de medicações psicotrópicas, com especial ênfase em hipnóticos, antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos e carbonato de lítio.

O exame físico incluiu medidas antropométricas. Circunferência cervical foi medida ao nível da proeminência da cartilagem tireoide. Circunferência abdominal foi medida no ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca. Foram registrados escores de Mallampati modificado e de tonsilas palatinas. Obesidade foi considerada presente com índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$.

Os questionários incluíram inventário de ansiedade de Beck (BAI), inventário de depressão de Beck – 2ª edição (BDI-II), versão adaptada para o português brasileiro da ESS (BERTOLAZI et al., 2009; JOHNS, 1991) e questionário de Berlim para determinação de risco para OSA.

A ESS já consta do questionário pré-exame, sendo a escala preenchida pelo paciente independentemente da participação do estudo (APÊNDICE 2). Este instrumento consta de avaliação da possibilidade de dormir, em oito situações específicas, incluindo:

- Sentado, assistindo à TV;
- Sentado, lendo;
- Sentado após almoço, sem uso de álcool, quando a situação permitir;

- Deitado, após refeição;
- Sentado em ambiente público, como sala de espera, igreja, etc.;
- No carro, quando parado no trânsito;
- No carro, como passageiro, ou em outro meio de transporte, como ônibus;
- Sentado, conversando com alguém.

Para cada situação, pede-se que seja graduada a possibilidade de dormir, considerando-se escores de 0 a 3. Assim, os escores variam de 0 a 24, sendo os maiores indicativos de maior sonolência. Considera-se que sonolência diurna excessiva esteve presente nos casos de escore superior a 10.

BAI foi empregado para determinar o nível de ansiedade (APÊNDICE 3). Esta escala é composta por 21 itens com graduação de 0 a 3, com escores mais elevados indicando maior grau de ansiedade. Cada item da escala descreve um sintoma comum de ansiedade, como, por exemplo, alteração do ritmo e frequência cardíaca, tonturas subjetivas ou incapacidade de relaxar. Esta escala foi desenhada com objetivo de distinguir ansiedade de depressão. É considerada como um instrumento confiável e amplamente empregada para triagem de sintomas de ansiedade, além de ser sensível como parâmetro de resposta ao tratamento. Não é considerada como apropriada para avaliação de transtorno de ansiedade generalizada, no entanto. Escores de 0 a 7 representam ansiedade mínima; de 8 a 15, ansiedade leve; de 16 a 25 ansiedade moderada; e de 26 a 63, ansiedade grave. Para o protocolo de pesquisa, o ponto de corte de ≥ 16 foi estabelecido para diagnóstico de ansiedade clinicamente relevante (LAM, RAYMOND W; MICHALAK, ERIN E.; SWINSON, 2010).

Para avaliação dos sintomas depressivos, foi utilizado BDI-II (APÊNDICE 3). BDI-II é um instrumento de rápida aplicação, considerado como uma triagem segura e sólida para depressão. Críticos deste inventário destacam que permite uma discriminação ruim entre depressão e ansiedade. Esta escala é composta por 21 itens que devem ser graduados de 0 a 3, com maiores escores indicando maior sintomatologia. Esta pontuação é aplicada para 19 itens. A escala ainda contém dois itens adicionais que permitem ao indivíduo avaliado indicar aumento ou redução do apetite, aspecto que distingue da primeira edição do inventário. BDI – II é considerada por alguns como o padrão-ouro entre as escalas de autoavaliação de sintomas depressivos. O humor e o comportamento do paciente são avaliados nas duas últimas semanas. Pode ser empregada como instrumento de triagem ou para avaliação de resposta ao tratamento. Os escores de 0 a 13 indicam depressão mínima; de 14 a 19, depressão leve; de 20 a 28, depressão moderada; e de 29 a 63, depressão grave. Para determinação de depressão, foi

empregado ponto de corte ≥ 20 (LAM, RAYMOND W; MICHALAK, ERIN E.; SWINSON, 2010).

O questionário de Berlim, validado para o português brasileiro (ZANCANELLA et al., 2014a), é um método de triagem para OSA desenvolvido para uso em atenção primária (APÊNDICE 3). Consiste de um inventário em três categorias: (1) questões sobre ronco, apneia testemunhada; (2) investigação sobre fadiga ou sonolência diurna excessiva; e (3) determinação de diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica ou de obesidade. O indivíduo é considerado como de alto risco para OSA em caso de resposta positiva em duas categorias.

1.5.3. Definições e critérios diagnósticos

1.5.3.1. Cefaleias

Os participantes foram questionados sobre a ocorrência de cefaleia ao longo da vida e no último ano. Aqueles que não apresentaram cefaleia no último ano foram considerados como não portadores de cefaleia. Os demais participantes (com, no mínimo, um episódio de cefaleia nos últimos 12 meses) foram questionados sobre o padrão semiológico de dor, incluindo frequência, duração, topografia, caráter, horário preferencial, fatores desencadeantes e de alívio, fatores associados (náuseas, vômitos, fonofobia, fotofobia, osmofobia, diarreia), ocorrência e características de auras, relação com atividade física e com período menstrual, uso de analgésicos (tipo, frequência de uso), tratamento profilático prévio ou atual, investigação diagnóstica de cefaleia.

Diagnóstico de cefaleia foi baseado nas respostas ao questionário semiestruturado, empregando-se os critérios da ICHD-3. Nos casos em que mais de um diagnóstico era possível (por exemplo, coexistência de cefaleia tipo tensão e migrânea), ambos diagnósticos eram registrados.

Além dos diagnósticos específicos de cefaleia, os pacientes foram classificados como portadores de cefaleias primárias ou secundárias. A cefaleia foi ainda classificada, de acordo com sua frequência, como episódica (episodes com frequência inferior a 15/mês) ou crônica (frequência ≥ 15 episódios/mês). A definição de abuso de analgésicos também foi determinada conforme critérios da ICHD-3A.

MH, não considerada como um diagnóstico específico (padrão temporal de dor), foi diagnosticada nos pacientes que referiram que a dor ocorria exclusiva ou predominantemente no período matinal, ao despertar, independente da frequência ou de outras características

semiológicas da cefaleia. Cefaleia com desenvolvimento ao final da manhã, não ocorrendo ao despertar, não foi considerada como MH. Para trabalhadores de turno noturno, foi considerada como MH a cefaleia presente ao despertar do maior período de sono, que, eventualmente, ocorria durante o dia, com despertar à tarde ou à noite.

Considerando-se que os pacientes não foram seguidos para avaliação de tratamento, não foi possível determinar diagnóstico de cefaleia por OSA. No entanto, pacientes com OSA com padrão de MH típico (bilateral, em pressão, com duração inferior a 4 horas; frequência superior a 15 dias por mês, não associada a náuseas, fono ou fotofobia) foram enquadrados na categoria de cefaleia relacionada a AOS provável.

1.5.3.2.Fibromialgia

Ainda que não seja objetivo direto deste estudo, participantes foram triados para a possibilidade de diagnóstico de fibromialgia, com base na presença de dor física, sua topografia, intensidade e duração, bem como na presença de pontos dolorosos à palpação. Todos os participantes foram inicialmente questionados sobre conhecimento prévio do diagnóstico de fibromialgia. Os critérios empregados foram descritos acima (WOLFE et al., 2010).

1.5.3.3.Ronco primário

Indivíduos com queixas de ronco, de mais de três meses de evolução, ocorrendo com frequência igual ou superior a 3 noites por semanas, mas que, na PSG, tinham AHI inferior a 5 eventos por hora, foram considerados como portadores de ronco primário. Portanto, o diagnóstico de OSA impede a inclusão do participante na categoria de ronco primário (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a).

Denominou-se de ronco habitual o quadro de presença da queixa de ronco, ocorrendo mais de três dias por semana, por mais de três meses, independente do diagnóstico de OSA. Desta forma, um roncador habitual poderá ser portador de ronco primário ou de OSA, na dependência do resultado da PSG.

1.5.3.4.Apneia obstrutiva do sono

Por definição, todos os participantes incluídos neste estudo eram portadores de OSA, com diagnóstico estabelecido conforme critérios da ICDS – III. Portanto, $AHI \geq 5$ eventos/hora de sono foi associado a, no mínimo, um dos seguintes:

- (1) queixa de SDE, sono não reparador, fadiga e sintomas de insônia;
- (2) presença de episódios de interrupção da respiração, engasgos durante o sono;
- (3) relato do acompanhante de ronco habitual, apneia testemunhada ou ambos durante o sono;
- (4) diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica (HAS), transtorno de humor, disfunção cognitiva, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial ou diabetes melito tipo II (DM).

A gravidade de OSA foi determinada conforme o escore de AHI em leve ($5 < AHI < 14.9$ /hora), moderada ($15 < AHI < 29.9$ /hora) e grave ($AHI \geq 30$ /hora) (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a).

1.5.3.5.Sintomas de insônia crônica

O diagnóstico de transtorno de insônia crônica não foi possível neste contexto, uma vez que todos os participantes, por critérios de admissão, eram portadores de OSA. No entanto, foi realizada investigação da presença de sintomas de insônia, adaptados a partir dos critérios da ICDS-III para transtorno de insônia crônica (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014a). Três padrões distintos de sintomas de insônia foram identificados:

- (1) dificuldade de iniciar o sono (insônia inicial);
- (2) dificuldade em manter o sono, com despertares recorrentes ao longo da noite (insônia de manutenção); e
- (3) despertar precoce, antes do horário desejado (insônia terminal).

Os critérios temporais para que se considerassem presentes os sintomas clinicamente relevantes de insônia foram a presença de sintomas por, no mínimo, 3 meses no último ano, com frequência superior ou igual a 3 episódios por semana. A frequência dos sintomas foi estimada no último mês, como “diariamente ou quase diariamente”; “no mínimo, três vezes por semana”; “uma a duas vezes por semana”; “uma a duas vezes por mês”; “nunca ou quase nunca”. Portanto, sintomas de insônia foram considerados presentes quando ao menos um dos padrões de interrupção do sono era descrito pelo participante, com frequência superior a três episódios por semana, com duração maior do que três meses, apesar de condições adequadas de dormir. Participantes em uso de hipnóticos foram considerados como portadores de insônia quando os

sintomas estivessem presentes caso o indivíduo não fizesse uso do fármaco. Portanto, o uso de fármacos não foi considerado como critério de exclusão.

Padrão de sono não reparador não é considerado como padrão de insônia pela ICDS-III, sendo analisado à parte. Assim como para os sintomas de insônia, também foram levados em consideração critérios temporais para determinação da presença de sono não reparador: ≥ 3 vezes por semana por, no mínimo, três meses no último ano.

1.5.3.6. Síndrome das pernas inquietas ou doença de Willis-Ekbom

Sensações desagradáveis dos membros inferiores foram avaliadas para diagnóstico de RLS. Os critérios empregados foram os recomendados pelo *International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG):

- (1) necessidade ou premência para mover as pernas, geralmente acompanhada ou causada por sensação desconfortável ou desagradável dos membros;
- (2) os sintomas iniciam-se ou pioram quando em repouso ou inatividade;
- (3) os sintomas são parcial ou totalmente abolidos pelo movimento, enquanto esse persistir;
- (4) os sintomas são piores à tarde ou à noite ou ocorrem exclusivamente neste período;
- (5) ausência de outra condição que pudesse justificar os sintomas (ALLEN et al. 2014).

A gravidade dos sintomas de RLS foi quantificada pela escala de gravidade do IRLSSG, validada para o português brasileiro (WALTERS et al., 2003; MASUKO et al., 2008) (APÊNDICE 3). A escala consiste de um questionário autoaplicado, com escore máximo de 40 pontos, indicando maior gravidade da RLS. Se o escore é inferior a 10, RLS é considerada como leve; entre 11 a 20, moderada; entre 21 a 30, grave; e acima de 31, muito grave.

Participantes com diagnóstico de RLS foram classificados em dois grupos, conforme a frequência dos sintomas: (a) forma crônica-persistente (sintomas ocorrendo ≥ 2 vezes por semana no último ano) ou (b) forma intermitente (sintomas < 2 vezes por semana no último ano, mas com mais de 5 eventos ao longo da vida) (ALLEN et al. 2014).

O uso de medicamentos psicotrópicos foi investigado em todos os participantes do estudo. Naqueles com diagnóstico de RLS, avaliou-se o emprego de medicamentos que potencialmente induzem os sintomas (antidepressivos (com exceção da bupropiona), todas as classes de antipsicóticos, carbonato de lítio), tempo de evolução, história familiar, antecedente

de diagnóstico e de tratamento prévio. Estar em tratamento para RLS não foi considerado como critério de exclusão do estudo.

1.5.4. Polissonografia

Todos os participantes foram submetidos a PSG, como critério de admissão ao estudo, realizada e analisada de acordo com os parâmetros recomendados pela AASM, vigentes no momento da realização da avaliação (2014). Os exames foram realizados em aparelhos de nível 1, Sonolab (Meditron Equipamentos Médicos, Brasil), em laboratório de sono, com registro simultâneo de vídeo e acompanhamento técnico. Todos os exames foram analisados exclusivamente pelo aluno de pós-graduação.

As variáveis analisadas incluíram EEG (seis canais, com colocação de eletrodos de acordo com o Sistema internacional 10-20: F3–M2; F4–M1; C3–M2; F4–M1; O1–M2; O2–M1); dois canais de eletrooculograma; dois canais de eletromiografia de superfície (região submentoniana e nos músculos tibiais anteriores bilateralmente); um canal de eletrocardiograma (D II); dois canais para análise de fluxo aéreo nasal e oral, com cânula de pressão e termistor; dois canais para esforço respiratório torácico e abdominal por pletismografia por indutância; um canal de microfone para registro de ronco; canal para saturação da oxi-hemoglobina; canal de frequência cardíaca e um canal para posição corporal.

Apneias foram registradas quando havia queda do sinal do termistor oronasal, superior ou igual a 90% em relação à linha de base, com duração superior ou igual a 10 segundos. Hipopneias foram definidas com queda do sinal superior ou igual a 30% em relação à linha de base, no sensor de pressão nasal, com duração superior ou igual a 10 segundos, associada a queda da saturação da oxi-hemoglobina superior ou igual a 3% ou presença de despertar. Movimentos periódicos dos membros inferiores foram definidos como série de, no mínimo, 4 eventos consecutivos, com período variando entre 5 a 90 segundos, não precedida por evento respiratório (em intervalo de 5 segundos) (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b).

Todos os exames foram avaliados pelo mesmo médico, especialista em medicina do sono com certificação pela Associação Médica Brasileira e pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica, de acordo com os critérios da AASM (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014b). Os parâmetros de PSG analisados neste estudo incluíram:

- Latência de início de sono (minutos);
- Latência para o sono REM (minutos);

- Eficiência de sono (%);
- Tempo total de sono (minutos);
- Índice de despertares breves (eventos/hora);
- Tempo percentual dos estágios de sono (N1, N2, N3 e REM);
- Índice de apneia-hipopneia (AHI – eventos/hora);
- Saturação de oxi-hemoglobina (%) basal, mínima, máxima durante o sono;
- Tempo percentual de sono com saturação inferior a 90%;
- Índice de movimentos periódicos dos membros inferiores (PLMS – eventos/hora).

1.5.5. Análise estatística

Análise estatística foi realizada com software *SPSS for Windows*TM, versão 20. Estatística descritiva foi apresentada em frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas. Resultados de variáveis contínuas com distribuição normal foi expressa em média e desvio-padrão (codificado por \pm) e, para aquelas sem distribuição normal, em mediana e valores mínimo e máximo, entre parênteses ou colchetes. A avaliação de normalidade foi realizada pelo teste de Kolmogorov-Smirnof, considerando-se o tamanho da presente amostra. Variáveis qualitativas foram comparadas pelo teste do Chi quadrado, enquanto que variáveis contínuas, pelo teste t de Student para aquelas com distribuição normal e pelo teste de Mann Whitney para as sem distribuição normal. Correlação entre variáveis quantitativas foi determinada pelo teste de correlação de Pearson. Para estudos com variáveis dicotômicas, foi realizada análise por regressão logística, com determinação da razão de chances (do inglês *odds ratio* [OR]), estipulando-se o intervalo de confiança de 95% (CI95%). Análise por regressão logística multivariada foi realizada para compensar fatores de confusão potenciais. Nível de significância foi estabelecido em 0,05. Detalhes específicos de análise estatística de cada estudo serão oportunamente explicados nas seções de metodologia.

References

- AGUGGIA, M. et al. Sleep and primary headaches. *Neurological Sciences*, [s. l.], v. 32, n. SUPPL. 1, p. 51–54, 2011.
- ÅKERSTEDT, T.; GILLBERG, M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *International Journal of Neuroscience*, [s. l.], v. 52, n. 1–2, p. 29–37, 1990.
- ALBERTI, A. et al. Headache characteristics in obstructive sleep apnea syndrome and insomnia. *Acta Neurologica Scandinavica*, [s. l.], v. 111, n. 5, p. 309–316, 2005
- ALBERTI, A. Headache and sleep. *Sleep Medicine Reviews*, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 431–437, 2006.
- ALDRICH, M. S.; CHAUNCEY, J. B. Are Morning Headaches Part of Sleep Apnea Syndrome? *Archives of internal medicine*, [s. l.], v. 150, p. 1265–1267, 1990.
- ALFRED L. LOOMIS, E. NEWTON HARVEY, G. H. Potencial rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science*, [s. l.], v. 81, n. 2111, p. 597–598, 1935. a.
- ALFRED L. LOOMIS, E. NEWTON HARVEY, G. H. Further observations on the potencial rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science*, [s. l.], v. 88, n. 2288, p. 430–433, 1935. b.
- ALLEN, R. P. et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 860–873, 2014. a.
- ALLEN, R. P. et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 860–873, 2014. b.
- ALLEN, R. P. et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 41, p. 27–44, 2018.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd. ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014. a.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. *AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Version 2. ed. Chicago, IL.: American Academy of Sleep Medicine, 2014. b.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE BOARD OF DIRECTORS. *Introduction to Sleep Disorders*. 1st editio ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM - V. 5th. ed. [s.l.] : American Psychiatric Publishing, 2013.

ANDREA BACELAR, L. R. P. J. Insônia: do diagnóstico ao tratamento. III consenso brasileiro de insônia. São Paulo: Omnifarma Ltda., 2013.

ASERINSKY, E.; KLEITMAN, N. Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep. *Science*, [s. l.], v. 118, n. 3062, p. 273–274, 1953.

BACELAR, A.; JUNIOR, L. R. P. Insônia: do diagnóstico ao tratamento. 1st. ed. São Paulo: Difusão Editora, 2019.

BAGLIONI, C. et al. Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies, 2011.

BALKIN, T. J. Behavioral biomarkers of sleepiness. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, [s. l.], v. 7, n. 5, p. 5–8, 2011.

BARBANTI, P. et al. A case-control study on excessive daytime sleepiness in episodic migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache*, [s. l.], v. 27, n. 10, p. 1115–9, 2007.

BARBANTI, P. et al. A case-control study on excessive daytime sleepiness in chronic migraine. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 278–281, 2013.

BECKMANN, Y. Y. et al. Headaches related to psychoactive substance use. *Clinical neurology and neurosurgery*, [s. l.], v. 114, n. 7, p. 990–9, 2012.

BEGASSE DE DHAEM, O.; SENG, E.; MINEN, M. T. Screening for Insomnia: An Observational Study Examining Sleep Disturbances, Headache Characteristics, and Psychiatric Symptoms in Patients Visiting a Headache Center. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, [s. l.], v. 19, n. 5, p. 1067–1076, 2018.

BEISKE, K. K.; RUSSELL, M. B.; STAVEM, K. Prevalence and predictors of headache in patients referred to polysomnography. *The journal of headache and pain*, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 90, 2013.

BENDTSEN, L. et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 1318–1325, 2010.

BENDTSEN, L. et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *The journal of headache and pain*, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 91, 2018.

BERRY, R. B. et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 597–619, 2012.

- BERTISCH, S. M. et al. National Use of Prescription Medications for Insomnia: NHANES 1999-2010. *Sleep*, [s. l.], v. 37, n. 2, p. 343–349, 2014.
- BERTOLAZI, A. N. et al. Portuguese-language version of the epworth sleepiness scale: Validation for use in Brazil | Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s. l.], v. 35, n. 9, p. 877–883, 2009.
- BIANCHI, M. T.; GOPARAJU, B.; MORO, M. Sleep apnea in patients reporting insomnia or restless legs symptoms. *Acta Neurologica Scandinavica*, [s. l.], v. 133, n. 1, p. 61–67, 2016.
- BIBER, M. P. Nocturnal neck movements and sleep apnea in headache. *Headache*, [s. l.], v. 28, n. 10, p. 673–4, 1988.
- BIGAL, M. E. et al. Chronic daily headache: Identification of factors associated with induction and transformation. *Headache*, [s. l.], v. 42, n. 7, p. 575–581, 2002. a.
- BIGAL, M. E. et al. Chronic daily headache: Identification of factors associated with induction and transformation. *Headache*, [s. l.], v. 42, n. 7, p. 575–581, 2002. b.
- BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Current opinion in neurology*, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 269–76, 2009.
- BINS, S. et al. No evidence for diagnostic value of mallampati score in patients suspected of having obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, [s. l.], v. 145, n. 2, p. 199–203, 2011.
- BLAU, J. Resolution of migraine attacks: sleep and the recovery phase. *Journal of Neurology Neurosurgery, and Psychiatry*, [s. l.], v. 45, p. 223–226, 1982.
- BOARDMAN, H. F. et al. Psychological, sleep, lifestyle, and comorbid associations with headache. *Headache*, [s. l.], v. 45, n. 6, p. 657–669, 2005.
- BOKHARI, F. A. et al. Clinical characteristics of 226 college-going female migraineurs in Lahore, Pakistan - putting ICHD-2 to the road test. *Neuro endocrinology letters*, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 965–70, 2008.
- BORDINI, C. A. et al. Recomendações para o tratamento da crise migranosa - Um consenso brasileiro. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [s. l.], v. 74, n. 3, p. 262–271, 2016.
- BOUSCOULET, L. T. et al. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 579–585, 2008.
- BOUTROS, N. N. Headache in sleep apnea. *Texas medicine*, [s. l.], v. 85, n. 4, p. 34–35, 1989.
- BRENNAN, K. C.; CHARLES, A. Sleep and Headache. *Seminars in Neurology*, [s. l.], v. 29, n. 04, p. 406–418, 2009.
- BRESLAU, N. et al. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*, [s. l.], v. 60, n. 8, p. 1308–1312, 2003.

- BRODSKY, L. Modern Assessment of Tonsils and Adenoids. *Pediatric Clinics of North America*, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 1551–1569, 1989.
- BURISH, M. J.; CHEN, Z.; YOO, S.-H. Emerging relevance of circadian rhythms in headaches and neuropathic pain. *Acta Physiologica*, [s. l.], v. 225, n. 1, p. e13161, 2019.
- BURWELL, C. S. et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation--a Pickwickian Syndrome. 1956. *Obesity research*, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 390–7, 1994.
- BUSE, D. C. et al. Sleep Disorders Among People With Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 32–45, 2019.
- BUYSSE, D. J. Insomnia. *JAMA*, [s. l.], v. 309, n. 7, p. 706, 2013.
- CALEM, M. et al. Increased prevalence of insomnia and changes in hypnotics use in England over 15 years: analysis of the 1993, 2000, and 2007 National Psychiatric Morbidity Surveys. *Sleep*, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 377–84, 2012.
- CALHOUN, A. H. et al. The prevalence and spectrum of sleep problems in women with transformed migraine. *Headache*, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 604–10, 2006.
- CALHOUN, A. H.; FORD, S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache*, [s. l.], v. 47, n. 8, p. 1178–1183, 2007.
- Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis: Supplement 2. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, [s. l.], v. 39, n. S2, p. i–63, 2012.
- CAPLES, S. M. et al. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*, [s. l.], v. 33, n. 10, p. 1396–407, 2010.
- CASTRO, L. S. et al. Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. *Annals of Neurology*, [s. l.], v. 74, n. 4, p. 537–546, 2013.
- CERIANI, C. E. J.; NAHAS, S. J. Exploding Head Syndrome: a Review. *Current Pain and Headache Reports*, [s. l.], v. 22, n. 10, p. 2014–2016, 2018.
- CHAROKOPOS, A. et al. The Association of Obstructive Sleep Apnea and Pain Outcomes in Adults: A Systematic Review. *Pain Medicine*, [s. l.], v. 19, n. suppl_1, p. S69–S75, 2018.
- CHEN, P.-K. et al. Association between restless legs syndrome and migraine. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, [s. l.], v. 81, n. 5, p. 524–528, 2010.
- CHEN, P.-K. K. et al. Morning headache in habitual snorers: frequency, characteristics, predictors and impacts. *Cephalalgia: an international journal of headache*, [s. l.], v. 31, n. 7, p. 829–836, 2011.

- CHERVIN, R. D. et al. Sleep disordered breathing in patients with cluster headache. *Neurology*, [s. l.], v. 54, n. 12, p. 2302–6, 2000.
- CHERVIN, R. D.; ALDRICH, M. S. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology*, [s. l.], v. 52, n. 1, p. 125–31, 1999.
- CHIU, Y.-C. et al. Tension-type headache associated with obstructive sleep apnea: a nationwide population-based study. *The journal of headache and pain*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 34, 2015.
- CHO, S. J.; SONG, T. J.; CHU, M. K. Sleep and Tension-Type Headache. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, [s. l.], v. 19, n. 7, 2019.
- CHO, Y. W. et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with restless legs syndrome with painful symptoms. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 775–778, 2015
- CLAUW, D. J. *Fibromyalgia: A clinical review*, American Medical Association, 2014.
- COCCAGNA, G. et al. Restless legs syndrome: an historical note. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 279–283, 2004.
- COLOGNO, D. et al. High prevalence of Dopaminergic Premonitory Symptoms in migraine patients with Restless Legs Syndrome: A pathogenetic link? *Neurological Sciences*, [s. l.], v. 29, n. SUPPL. 1, p. S166–S168, 2008.
- D'ONOFRIO, F. et al. Restless legs syndrome and primary headaches: A clinical study. *Neurological Sciences*, [s. l.], v. 29, n. SUPPL. 1, p. 169–172, 2008.
- D'ONOFRIO, F. et al. Restless legs syndrome is not associated with migraine with aura: A clinical study. *Neurological Sciences*, [s. l.], v. 32, n. SUPPL. 1, p. 10–13, 2011.
- DAUVILLIERS, Y.; LOPEZ, R.; LECENDREUX, M. French consensus. Hypersomnolence: Evaluation and diagnosis. *Revue Neurologique*, [s. l.], v. 173, n. 1–2, p. 19–24, 2017.
- DAVIS-MARTIN, R. E.; POLK, A. N.; SMITHERMAN, T. A. Alcohol Use as a Comorbidity and Precipitant of Primary Headache: Review and Meta-analysis. *Current Pain and Headache Reports*, [s. l.], v. 21, n. 10, 2017.
- DE TOMMASO, M.; DELUSSI, M. Circadian rhythms of migraine attacks in episodic and chronic patients: a cross sectional study in a headache center population. *BMC Neurology*, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 94, 2018.
- DEARY, V. et al. Simple snoring: not quite so simple after all? *Sleep medicine reviews*, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 453–62, 2014.
- DEXTER, J. D.; WEITZMAN, E. D. The relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns. *Neurology*, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 513–8, 1970.
- DODICK, D. W. Polysomnography in Hypnic Headache Syndrome. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [s. l.], v. 40, n. 9, p. 748–752, 2000.

- DOUFAS, A. G. et al. Nocturnal intermittent hypoxia is independently associated with pain in subjects suffering from sleep-disordered breathing. *Anesthesiology*, [s. l.], v. 119, n. 5, p. 1149–1162, 2013.
- DRAKE, M. E. et al. Nocturnal Sleep Recording with Cassette EEG in Chronic Headaches. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [s. l.], v. 30, n. 9, p. 600–603, 1990.
- DUELAND, A. N. Important Questions and Alcohol. *Headache*, [s. l.], p. 1045–1049, 2015.
- ECKELI, A. L. et al. Prevalence of restless legs syndrome in the rural town of Cassia dos Coqueiros in Brazil. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 762–767, 2011.
- ELI, R.; FASCIANO, J. A. A chronopharmacological preventive treatment for sleep-related migraine headaches and chronic morning headaches: Nitric oxide supersensitivity can cause sleep-related headaches in a subset of patients. *Medical Hypotheses*, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 461–465, 2006.
- ENGSTRØM, M. et al. Sleep-related and non-sleep-related migraine: interictal sleep quality, arousals and pain thresholds. *The journal of headache and pain*, [s. l.], v. 14, p. 9, 2013.
- ENGSTRØM, M. et al. Sleep quality and arousal in migraine and tension-type headache: the headache-sleep study. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, [s. l.], n. 198, p. 47–54, 2014.
- EPSTEIN, L. J. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 263–276, 2009. a.
- EPSTEIN, L. J. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults, 2009. b.
- ESPINOSA, J.; MEJÍA, S. Caffeine and headache: specific remarks. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, [s. l.], 2015.
- FEINSTEIN, A. R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, [s. l.], v. 23, n. 7, p. 455–468, 1970.
- FERINI-STRAMBI, L. et al. Daytime sleepiness: more than just Obstructive Sleep Apnea (OSA). *La Medicina del lavoro*, [s. l.], v. 108, n. 4, p. 260–266, 2017.
- FERINI-STRAMBI, L.; GALBIATI, A.; COMBI, R. Sleep disorder-related headaches. [s. l.], 2019.
- FERNANDA HADDAD, L. B. *Recomendações para o diagnóstico e tratamento de síndrome de apneia obstrutiva do sono no adulto*. 1a. ed. São Paulo: Estação Brasil, 2013.

- FERNÁNDEZ-MATARRUBIA, M. et al. Prevalence of Migraine in Patients With Restless Legs Syndrome: A Case-Control Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [s. l.], v. 54, n. 8, p. 1337–1346, 2014.
- FERRARI, A. et al. Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine. *Headache*, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 65–72, 2007.
- FISCHERA, M. et al. The Incidence and Prevalence of Cluster Headache: A Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 614–618, 2008.
- FOX, A. W.; DAVIS, R. L. Migraine chronobiology. *Headache*, [s. l.], v. 38, n. 6, p. 436–41, 1998. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1526-4610.1998.3806436.x>>. Acesso em: 5 out. 2019.
- FRARY, C. D.; JOHNSON, R. K.; WANG, M. Q. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *Journal of the American Dietetic Association*, [s. l.], v. 105, n. 1, p. 110–3, 2005.
- FREEDOM, T.; EVANS, R. W. *Headache and sleep*, 2013.
- FROHLICH, A. C. et al. Brazilian consensus on guidelines for diagnosis and treatment for restless legs syndrome. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, [s. l.], v. 73, n. 3, p. 260–280, 2015.
- GARCIA-BORREGUERO, D. et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 21, p. 1–11, 2016
- GIACOMOZZI, A. R. E. et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [s. l.], v. 71, n. 7, p. 478–486, 2013.
- GISLASON, T. et al. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men—an epidemiological study. *Journal of Clinical Epidemiology*, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 571–576, 1988.
- GLOOR, P. Hans Berger and the discovery of the electroencephalogram. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, [s. l.], p. Suppl 28:1-36, 1969.
- GÖDER, R. et al. Polysomnographic Findings in Nights Preceding a Migraine Attack. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 31–37, 2001.
- GÖDER, R. et al. Morning headaches in patients with sleep disorders: A systematic polysomnographic study. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 4, n. 5, p. 385–391, 2003.
- GOKSAN, B. et al. Morning headache in sleep apnoea: Clinical and polysomnographic evaluation and response to nasal continuous positive airway pressure. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 635–641, 2009.

- GORDON, N. History of cluster headache. *Current Pain and Headache Reports*, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 132–134, 2005.
- GORI, S. et al. Sleep-related migraine occurrence increases with aging. *Acta Neurologica Belgica*, [s. l.], v. 112, n. 2, p. 183–187, 2012.
- GOUVERIS, H. et al. First-night-effect on polysomnographic respiratory sleep parameters in patients with sleep-disordered breathing and upper airway pathology. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, [s. l.], v. 267, n. 9, p. 1449–1453, 2010.
- GOZUBATIK-CELIK, G. et al. The prevalence of migraine in restless legs syndrome. *Headache*, [s. l.], v. 54, n. 5, p. 872–877, 2014.
- GRAFF-RADFORD, S. B.; NEWMAN, A. Obstructive sleep apnea and cluster headache. *Headache*, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 607–610, 2004.
- GRAFF-RADFORD, S. B.; TERUEL, A. Cluster headache and obstructive sleep apnea: are they related disorders? *Current pain and headache reports*, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 160–3, 2009.
- GREENOUGH, G. P.; NOWELL, P. D.; SATEIA, M. J. Headache complaints in relation to nocturnal oxygen saturation among patients with sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 361–364, 2002.
- GUILLEMINAULT, C. et al. Sleep Apnea Syndrome Due to Upper Airway Obstruction: A Review of 25 Cases. *Archives of Internal Medicine*, [s. l.], v. 137, n. 3, p. 296–300, 1977. a.
- GUILLEMINAULT, C. et al. Sleep Apnea Syndrome Due to Upper Airway Obstruction. *Archives of Internal Medicine*, [s. l.], v. 137, n. 3, p. 296, 1977. b.
- GUILLEMINAULT, C. et al. Upper Airway Sleep-Disordered Breathing in Women. *Annals of Internal Medicine*, [s. l.], v. 122, n. 7, p. 493, 1995.
- GUPTA, R.; LAHAN, V.; GOEL, D. Primary headaches in restless legs syndrome patients. *Annals of Indian Academy of Neurology*, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 104, 2012.
- H. DAVIS, P. A. DAVIS, A. L. LOOMIS, E. N. HARVEY, G. H. Changes in human brain potentials during the onset of sleep. *Science*, [s. l.], v. 86, n. 2237, p. 448–450, 1937.
- HAGEN, C.; PATEL, A.; MCCALL, W. V. Prevalence of insomnia symptoms in sleep laboratory patients with and without sleep apnea. *Psychiatry Research*, [s. l.], v. 170, n. 2–3, p. 276–277, 2009.
- HAGEN, K. et al. Remission of chronic headache: An 11-year follow-up study. Data from the Nord-Trøndelag Health Surveys 1995–1997 and 2006–2008. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 38, n. 14, p. 2026–2034, 2018. a.
- HAGEN, K. et al. The epidemiology of headache disorders: a face-to-face interview of participants in HUNT4. *Journal of Headache and Pain*, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 2–7, 2018. b.

- HAQUE, D. B. et al. Precipitating and relieving factors of migraine versus tension type headache. *BMC Neurology*, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 82, 2012.
- HARNOD, T.; WANG, Y. C.; KAO, C. H. Association of migraine and sleep-related breathing disorder: A population-based cohort study. *Medicine (United States)*, [s. l.], v. 94, n. 36, 2015.
- HERING-HANIT, R.; YAVETZ, A.; DAGAN, Y. Effect of withdrawal of misused medication on sleep disturbances in migraine sufferers with chronic daily headache. *Headache*, [s. l.], v. 40, n. 10, p. 809–812, 2000.
- HODDES, E. et al. Quantification of Sleepiness: A New Approach. *Psychophysiology*, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 431–436, 1973.
- HOFFMANN, J.; MAY, A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *The Lancet. Neurology*, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 75–83, 2018.
- HOLLE, D.; NAEGEL, S.; OBERMANN, M. Hypnic headache. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 33, n. 16, p. 1349–1357, 2013.
- HOLLE, D.; NAEGEL, S.; OBERMANN, M. Pathophysiology of hypnic headache. *Cephalalgia: an international journal of headache*, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 806–12, 2014.
- HOLROYD, K. A. et al. Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache*, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 3–16, 2000.
- HOQUE, R.; CHESSON, A. L. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: Literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 79–83, 2010.
- HORNYAK, M. et al. Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls: a comparative observational study. *Sleep*, [s. l.], v. 30, n. 7, p. 861–5, 2007.
- HORTON, B. T. Histaminic cephalalgia. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, [s. l.], n. 2, p. 468–469, 1956.
- HOULE, T. T. et al. Stress and sleep duration predict headache severity in chronic headache sufferers. *Pain*, [s. l.], v. 153, n. 12, p. 2432–2440, 2012.
- IDIMAN, F. et al. Headache in sleep apnea syndrome. *Headache*, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 603–606, 2004.
- INAMORATO, E.; MINATTI-HANNUCH, S. N.; ZUKERMAN, E. The role of sleep in migraine attacks. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [s. l.], v. 51, n. 4, p. 429–432, 1993.
- JENNUM, P. et al. Cardiovascular risk factors in snorers; A cross-sectional study of 3,323 men aged 54 to 74 years: The Copenhagen Male Study. *Chest*, [s. l.], v. 102, n. 5, p. 1371–1376, 1992.

- JENNUM, P.; HEIN, H. O.; SUADICANI, P. Headache and Cognitive Dysfunctions in Snorers. *Archives of Neurology*, [s. l.], v. 51, p. 937–942, 1994.
- JENNUM, P.; JENSEN, R. Sleep and Headache. *Sleep Medicine Reviews*, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 471–479, 2002.
- JENSEN, R. et al. Is obstructive sleep apnea syndrome associated with headache? *Acta Neurologica Scandinavica*, [s. l.], v. 109, n. 3, p. 180–184, 2004. a.
- JENSEN, R. et al. Is obstructive sleep apnea syndrome associated with headache? *Acta Neurologica Scandinavica*, [s. l.], v. 109, n. 3, p. 180–184, 2004. b.
- JENSEN, R.; STOVNER, L. J. Epidemiology and comorbidity of headache. *The Lancet Neurology*, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 354–361, 2008. a.
- JOHNS, M. W. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 540–545, 1991.
- JOHNS, M. W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea; The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*, [s. l.], v. 103, n. 1, p. 30–36, 1993.
- JOHNSON, K. G.; ZIEMBA, A. M.; GARB, J. L. Improvement in headaches with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a retrospective analysis. *Headache*, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 333–43, 2013.
- JONES, H. E. et al. Caffeine withdrawal increases cerebral blood flow velocity and alters quantitative electroencephalography (EEG) activity. *Psychopharmacology*, [s. l.], v. 147, n. 4, p. 371–377, 2000.
- KADER, G. A.; GRIFFIN, P. T. Reevaluation of the phenomena of the first night effect. *Sleep*, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 67–71, 1983.
- KAMPE, T. et al. Reported symptoms and clinical findings in a group of subjects with longstanding bruxing behaviour. *Journal of oral rehabilitation*, [s. l.], v. 24, n. 8, p. 581–7, 1997.
- KANIECKI, R. G. Tension-type headache. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 823–34, 2012.
- KAPUR, V. K. et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, [s. l.], v. 13, n. 03, p. 479–504, 2017.
- KARLI, N. et al. Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology? *Cephalalgia : an international journal of headache*, [s. l.], v. 25, n. 6, p. 444–51, 2005.
- KARROUM, E. G. et al. Sensations in restless legs syndrome. *Sleep Med*, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 402–408, 2012.

- KATALIN BEISKE, K.; BJØRN RUSSELL, M.; STAVEM, K. Prevalence and predictors of headache in patients referred to polysomnography. [s.l: s.n.].
- KATSARAVA, Z. et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*, [s. l.], v. 62, n. 5, p. 788–790, 2004.
- KATZ, I. et al. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *The American review of respiratory disease*, [s. l.], v. 141, n. 5 Pt 1, p. 1228–31, 1990.
- KELMAN, L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 394–402, 2007.
- KELMAN, L.; RAINS, J. C. Headache and sleep: Examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*, [s. l.], v. 45, n. 7, p. 904–910, 2005.
- KIELY, J. L.; MURPHY, M.; MCNICHOLAS, W. T. Subjective efficacy of nasal CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: A prospective controlled study. *European Respiratory Journal*, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 1086–1090, 1999.
- KIKUCHI, H. et al. Does sleep aggravate tension-type headache?: An investigation using computerized ecological momentary assessment and actigraphy. *BioPsychoSocial Medicine*, [s. l.], v. 5, 2011.
- KIM, J. et al. Insufficient sleep is prevalent among migraineurs: a population-based study. *Journal of Headache and Pain*, [s. l.], v. 18, n. 1, 2017. a.
- KIM, J. et al. Insomnia in tension-type headache: a population-based study. *The Journal of Headache and Pain*, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 95, 2017. b.
- KIM, J. et al. Impact of migraine on the clinical presentation of insomnia: a population-based study. *The Journal of Headache and Pain*, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 86, 2018
- KOLLA, B. P.; MANSUKHANI, M. P.; BOSTWICK, J. M. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, [s. l.], v. 38, p. 131–140, 2018.
- KOO, B. B. *Restless Leg Syndrome Across the Globe: Epidemiology of the Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease*, W.B. Saunders, 2015.
- KOWACS, F. et al. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, [s. l.], v. 77, n. 7, p. 509–520, 2019.
- KOWACS, F.; MACEDO, D. D. P. De; SILVA-NÉTO, R. P. Da. *Classificação internacional de cefaleias, 3a edição - tradução brasileira*. [s.l: s.n.].
- KRISTIANSEN, H. A. et al. Tension-type headache and sleep apnea in the general population. *The journal of headache and pain*, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 63–69, 2011. a.

- KRISTIANSEN, H. A. et al. Migraine and sleep apnea in the general population. *Journal of Headache and Pain*, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 55–61, 2011. b.
- KRISTIANSEN, H. A. et al. Sleep apnoea headache in the general population. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 32, n. 6, p. 451–458, 2012.
- KRYGER, M. Charles Dickens: Impact on medicine and society. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 333–338, 2012.
- KUDROW, L. et al. Sleep apnea in cluster headache. *Cephalalgia : an international journal of headache*, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 33–8, 1984.
- KUSHIDA, C. A. et al. Guideline Update Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005. *J Clin Sleep Med*, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 479–504, 2017.
- LAM, RAYMOND W; MICHALAK, ERIN E.; SWINSON, R. P. Assessment Scales in Depression, Mania and Anxiety. *Assessment Scales in Depression, Mania and Anxiety*, [s. l.], 2010.
- LARNER, A. J. Not all morning headaches are due to brain tumours. *Practical Neurology*, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 80–84, 2009.
- LATEEF, T. et al. Headaches and sleep problems among adults in the United States: findings from the National Comorbidity Survey-Replication study. *Cephalalgia : an international journal of headache*, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 648–653, 2011.
- LEBLANC, M. et al. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep*, [s. l.], v. 32, n. 8, p. 1027–1037, 2009.
- LECLAIR-VISIONNEAU, L. et al. French Consensus: How to diagnose restless legs syndrome. *Revue Neurologique*, [s. l.], v. 174, n. 7–8, p. 508–514, 2018.
- LEUTGEB, U. Comorbidity of headache, other pain and RLS: do analgesics play a part? *Cephalalgia : an international journal of headache*, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 591–2, 2009.
- LIM, R.; LARNER, A. J. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome presenting in the neurology clinic: A prospective 5-year study. *International Journal of Clinical Practice*, [s. l.], v. 62, n. 12, p. 1886–1888, 2008.
- LIN, S.-W. et al. Diseases in Patients Coming to a Sleep Center with Symptoms Related to Restless Legs Syndrome. *PLoS ONE*, [s. l.], v. 8, n. 8, p. e71499, 2013.
- LIN, Y.-K. et al. Associations Between Sleep Quality and Migraine Frequency: A Cross-Sectional Case-Control Study. *Medicine*, [s. l.], v. 95, n. 17, p. e3554, 2016.
- LITTNER, M. R. et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 113–21, 2005

- LOH, N. K. et al. Do patients with obstructive sleep apnea wake up with headaches? *Archives of internal medicine*, [s. l.], v. 159, n. 15, p. 1765–8, 1999.
- LOVATI, C. et al. Sleep and headache : a bidirectional relationship. [s. l.], v. 10, n. 1, p. 105–117, 2010.
- LOVATI, C. Sleep apnea headache and headaches with sleep apnea: the importance of being secondary. *Expert Review of Neurotherapeutics*, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 1135–1137, 2013. a.
- LOVATI, C. Sleep apnea headache and headaches with sleep apnea: the importance of being secondary. *Expert Review of Neurotherapeutics*, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 1135–1137, 2013. b.
- LUCCHESI, C. et al. Evidence of increased restless legs syndrome occurrence in chronic and highly disabling migraine. *Functional Neurology*, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 91–94, 2012.
- LUCCHESI, L. M. et al. Nocturnal awakening with headache and its relationship with sleep disorders in a population-based sample of adult inhabitants of São Paulo City, Brazil. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 30, n. 12, p. 1477–1485, 2010.
- LUDEMANN, P. et al. Sleep disordered breathing in patients with cluster headache. *Neurology*, [s. l.], v. 56, n. 7, p. 984–984, 2001.
- LYNGBERG, A. C. et al. Incidence of primary headache: A Danish epidemiologic follow-up study. *American Journal of Epidemiology*, [s. l.], v. 161, n. 11, p. 1066–1073, 2005.
- MAGNE, F. et al. Evolution and Predictive Factors of Improvement of Obstructive Sleep Apnea in an Obese Population After Bariatric Surgery. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, [s. l.], 2019.
- MAIZELS, M.; BURCHETTE, R. Somatic symptoms in headache patients: The influence of headache diagnosis, frequency, and comorbidity. *Headache*, [s. l.], v. 44, n. 10, p. 983–993, 2004.
- MANNI, R.; GHIOTTO, N. Hypnic headache. In: *Handbook of clinical neurology*. [s.l.: s.n.]. v. 97p. 469–472.
- MATHEW, N. T. J. D. F. Sleep apnea and other sleep abnormalities in primary headache disorders. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [s. l.], v. 24, p. 171, 1984.
- MCGEENEY, B. E. Cluster Headache and Other Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Seminars in Neurology*, [s. l.], v. 38, n. 6, p. 603–607, 2018.
- MENDELS, J.; HAWKINS, D. R. Sleep laboratory adaptation in normal subjects and depressed patients (“first night effect”). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 556–558, 1967.
- MITSIKOSTAS, D. D.; VIKELIS, M.; VISKOS, A. Refractory chronic headache associated with obstructive sleep apnoea syndrome. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 139–143, 2008.

- MITSIKOSTAS, D. D.; VISKOS, A.; PAPADOPOULOS, D. Sleep and headache: The clinical relationship. *Headache*, [s. l.], v. 50, n. 7, p. 1233–1245, 2010.
- MONTPLAISIR, J. et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: A study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Movement Disorders*, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 61–65, 1997.
- MONTPLAISIR, J. et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Movement disorders*, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 324–9, 1998.
- MORGAN, L. K. Letter: Restless legs: precipitated by beta blockers, relieved by orphenadrine. *The Medical journal of Australia*, [s. l.], v. 2, n. 19, p. 753, 1975.
- MORIN, C. M. et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Archives of internal medicine*, [s. l.], v. 169, n. 5, p. 447–53, 2009.
- MORIN, C. M.; JARRIN, D. C. Epidemiology of insomnia: Prevalence, course, risk factors, and public health burden. *Sleep Medicine Clinics*, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 281–297, 2013.
- MOSCHIANO, F. et al. Neurobiology of chronic migraine. *Neurological Sciences*, [s. l.], v. 24, n. SUPPL. 2, p. 94–96, 2003.
- MOSS, R. A. et al. The influence of sleep duration on headache pain and frontalis EMG. *Journal of Oral Rehabilitation*, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 331–335, 1987.
- NATOLI, J. L. et al. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 30, n. 5, p. 599–609, 2010.
- NAVARRO-PARDO, C. F. et al. Sleep disturbances in tension-type headache and migraine. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, [s. l.], v. 11, p. 1–6, 2018.
- NEAU, J. P. et al. Relationship between sleep apnoea syndrome, snoring and headaches. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 333–339, 2002.
- NESBITT, A. D.; LESCHZINER, G. D.; PEATFIELD, R. C. Headache, drugs and sleep. *Cephalalgia : an international journal of headache*, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 756–66, 2014.
- NIEDERMEYER, E.; SILVA, F. L. Da. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 4th. ed. Chicago, IL.: Williams & Wilkins, 1999.
- NOBRE, M. E.; LEAL, A. J.; FILHO, P. M. F. Investigation into sleep disturbance of patients suffering from cluster headache. *Cephalalgia : an international journal of headache*, [s. l.], v. 25, n. 7, p. 488–92, 2005.
- ØDEGÅRD, S. S. et al. The Long-Term Effect of Insomnia on Primary Headaches: A Prospective Population-Based Cohort Study (HUNT-2 and HUNT-3). *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [s. l.], v. 51, n. 4, p. 570–580, 2011.

- ØDEGÅRD, S. S. et al. The impact of headache and chronic musculoskeletal complaints on the risk of insomnia: longitudinal data from the Nord-Trøndelag health study. *The Journal of Headache and Pain*, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 24, 2013.
- OH, J. H. et al. Insufficient sleep in tension-type headache: A population study. *Journal of Clinical Neurology (Korea)*, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 566–573, 2018.
- OHAYON, M. M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep medicine reviews*, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 97–111, 2002. a.
- OHAYON, M. M. Morning headache - prevalence and risk factors. *Archives of Internal Medicine*, [s. l.], v. 164, p. 97–102, 2004. a.
- OHAYON, M. M. Prevalence and Risk Factors of Morning Headaches in the General Population. *Archives of Internal Medicine*, [s. l.], v. 164, n. 1, p. 97–102, 2004. b.
- OHAYON, M. M.; DAUVILLIERS, Y.; REYNOLDS, C. F. Operational Definitions and Algorithms for Excessive Sleepiness in the General Population. *Archives of General Psychiatry*, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 71, 2012.
- OHAYON, M. M.; REYNOLDS, C. F. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 952–960, 2009.
- OLESEN, J. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 33, n. 9, p. 629–808, 2013.
- OLSON, L. G. et al. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: Symptoms. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, [s. l.], v. 152, n. 2, p. 707–710, 1995.
- ONG, J. C. et al. Nocturnal headache associated with melatonin deficiency due to a pineal gland cyst. *Journal of Clinical Neuroscience*, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 330–332, 2012.
- ONG, J. C.; PARK, M. Chronic headaches and insomnia: Working toward a biobehavioral model. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 32, n. 14, p. 1059–1070, 2012.
- PAIVA, T. et al. The relationship between headaches and sleep disturbances. *Headache*, [s. l.], v. 35, p. 590–596, 1995.
- PAIVA, T. et al. Chronic headaches and sleep disorders. *Archives of Internal Medicine*, [s. l.], v. 157, n. 15, p. 1701–1705, 1997.
- PAIVA, T. *Sleep and headache*. 1. ed. [s.l.] : Elsevier B.V., 2011. v. 99
- PATATANIAN, E.; CLABORN, M. K. Drug-Induced Restless Legs Syndrome. *Annals of Pharmacotherapy*, [s. l.], v. 52, n. 7, p. 662–672, 2018.

- PATEL, N. V. et al. Prevalence and impact of migraine and probable migraine in a health plan. *Neurology*, [s. l.], v. 63, n. 8, p. 1432–1438, 2004.
- PATIL, S. P. et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, [s. l.], v. 15, n. 02, p. 335–343, 2019.
- PEARCE, J. M. Exploding head syndrome. *Lancet (London, England)*, [s. l.], v. 2, n. 8605, p. 270–1, 1988.
- PEARCE, J. M. S. Restless Leg Syndrome. *European Neurology*, [s. l.], v. 53, n. 4, p. 206–207, 2005.
- PELAYO, R.; HODGSON, N.; GUILLEMINAULT, C. Chapter 34 The history of sleep medicine. In: *Handbook of clinical neurology*. [s.l: s.n.]. v. 95p. 547–556.
- PELLEGRINO, A. B. W. et al. Perceived triggers of primary headache disorders: A meta-analysis. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 38, n. 6, p. 1188–1198, 2018.
- PEPPARD, P. E. et al. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *American Journal of Epidemiology*, [s. l.], v. 177, n. 9, p. 1006–1014, 2013.
- PERES, M. F. P. et al. Excessive daytime sleepiness in migraine patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, [s. l.], v. 76, n. 10, p. 1467–8, 2005.
- PFAFFENRATH, V. et al. Onset of nocturnal attacks of chronic cluster headache in relation to sleep stages. *Acta Neurologica Scandinavica*, [s. l.], v. 73, n. 4, p. 403–407, 1986.
- PICCHIETTI, D. L. et al. Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Medicine Reviews*, [s. l.], v. 22, p. 64–77, 2015.
- POCETA, J. S.; DALESSIO, D. J. Identification and treatment of sleep apnea in patients with chronic headache. *Headache*, [s. l.], v. 35, n. 10, p. 586–589, 1995. a.
- POCETA, J. S.; DALESSIO, D. J. Identification and Treatment of Sleep Apnea in Patients With Chronic Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [s. l.], v. 35, n. 10, p. 586–589, 1995. b.
- PROBYN, K. et al. Prognostic factors for chronic headache. *Neurology*, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 291–301, 2017.
- PROVINI, F. et al. Sleep-related breathing disorders and headache. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, [s. l.], v. 27 Suppl 2, p. S149–S152, 2006.
- PUNJABI, N. M. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 136–143, 2008.

- QUEIROZ, L. P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia topical collection on fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, [s. l.], v. 17, n. 8, 2013.
- RAINS, J. C. Chronic Headache and Potentially Modifiable Risk Factors: Screening and Behavioral Management of Sleep Disorders. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 32–39, 2007.
- RAINS, J. C. Morning headache in habitual snorers. *Cephalalgia : an international journal of headache*, [s. l.], v. 31, n. 9, p. 981–983, 2011.
- RAINS, J. C. Sleep and Migraine: Assessment and Treatment of Comorbid Sleep Disorders. *Headache*, [s. l.], v. 58, n. 7, p. 1074–1091, 2018.
- RAINS, J. C.; DAVIS, R. E.; SMITHERMAN, T. A. Tension-type headache and sleep. *Current neurology and neuroscience reports*, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 520, 2015.
- RAINS, J. C.; PENZIEN, D. B. Chronic headache and sleep disturbance. *Current pain and headache reports*, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 498–504, 2002.
- RAINS, J. C.; POCETA, J. S. Sleep and headache disorders: Clinical recommendations for headache management. *Headache*, [s. l.], v. 46, n. SUPPL. 3, p. 147–148, 2006.
- RAINS, J. C.; POCETA, J. S. Sleep and headache. *Current Treatment Options in Neurology*, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1–15, 2010.
- RAINS, J. C.; POCETA, J. S. *Sleep-Related Headaches*, 2012.
- RAINS, J. C.; POCETA, J. S.; PENZIEN, D. B. Sleep and headaches. *Current neurology and neuroscience reports*, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 167–75, 2008.
- RAMAR, K. et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, [s. l.], v. 11, n. 7, p. 773–827, 2015.
- RASKIN, N. H. The hypnic headache syndrome. *Headache*, [s. l.], v. 28, n. 8, p. 534–6, 1988.
- RASMUSSEN, B. K. et al. Epidemiology of headache in a general population—A prevalence study. *Journal of Clinical Epidemiology*, [s. l.], v. 44, n. 11, p. 1147–1157, 1991.
- RASMUSSEN, B. K. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*, [s. l.], v. 53, n. 1, p. 65–72, 1993. a.
- RASMUSSEN, B. K. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*, [s. l.], v. 53, n. 1, p. 65–72, 1993. b.

- RECHTSCHAFFEN, ALLAN; KALES, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. 1st edition ed. Los Angeles: University of California, 1968.
- RHODE, A M. et al. Comorbidity of migraine and restless legs syndrome--a case-control study. *Cephalalgia : an international journal of headache*, [s. l.], v. 27, n. 11, p. 1255–1260, 2007. a.
- RHODE, A. et al. Comorbidity of Migraine and Restless Legs Syndrome—A Case-Control Study. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 27, n. 11, p. 1255–1260, 2007. b.
- RIEMANN, D. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 675–700, 2017. a.
- RIEMANN, D. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 675–700, 2017. b.
- RINALDI, F. et al. Defining the phenotype of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease (RLS/WED): a clinical and polysomnographic study. *Journal of Neurology*, [s. l.], v. 263, n. 2, p. 396–402, 2016.
- ROBBINS, M. S. et al. *Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines*, Blackwell Publishing Inc., 2016.
- ROBBINS, M. S.; LIPTON, R. B. The epidemiology of primary headache disorders. *Seminars in Neurology*, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 107–119, 2010.
- RUSSELL, M. B. et al. Improvement in headaches with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: A retrospective analysis. *Headache*, [s. l.], v. 53, n. 0, p. 90, 2013.
- RUSSELL, M. B.; KRISTIENSEN, H. A.; KVÆRNER, K. J. Headache in sleep apnea syndrome: Epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 752–755, 2014.
- SAHOTA, R. K.; DEXTER, J. D. Sleep and Headache Syndromes: A Clinical Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 80–84, 1990.
- SANCISI, E. et al. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: A case-control study. *Headache*, [s. l.], v. 50, n. 9, p. 1464–1472, 2010. a.
- SAND, T.; HAGEN, K.; SCHRADER, H. Sleep apnoea and chronic headache. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 90–95, 2003.
- SARKHOSH, K. et al. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review. *Obesity surgery*, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 414–23, 2013.
- SATEIA, M. J. et al. *Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline*. *Journal of clinical sleep medicine*, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 307–349, 2017.

- SCHER, A. I.; LIPTON, R. B.; STEWART, W. F. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *NEUROLOGY*, [s. l.], v. 60, p. 1366–1368, 2003.
- SCHÜRKS, M. et al. Migraine and restless legs syndrome in women. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 32, n. 5, p. 382–389, 2012.
- SCHÜRKS, M. et al. Migraine and restless legs syndrome: A systematic review. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 777–794, 2014.
- SCHUTTE-RODIN, S. et al. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, [s. l.], v. 6, n. 3, 2010.
- SEIDEL, S. et al. Quality of sleep, fatigue and daytime sleepiness in migraine - A controlled study. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 662–669, 2009.
- SEIDEL, S. et al. Morning headaches, daytime functioning and sleep problems - A population-based controlled study. *Wiener Klinische Wochenschrift*, [s. l.], v. 122, n. 19–20, p. 579–583, 2010.
- SEIDEL, S. et al. Morning headaches in snorers and their bed partners: A prospective diary study. *Cephalalgia : an international journal of headache*, [s. l.], v. 32, n. 12, p. 888–895, 2012.
- SEIDEL, S. et al. Do nocturnal headaches matter? A prospective diary study on subjective sleep parameters in snorers and their bed partners. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 34, n. 7, p. 533–539, 2014.
- SENARATNA, C. V. et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review, W.B. Saunders Ltd, 2017.
- SEVIM, S. et al. Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, [s. l.], v. 75, n. 2, p. 226–30, 2004.
- SHEN, J.; BARBERA, J.; SHAPIRO, C. M. Distinguishing sleepiness and fatigue: Focus on definition and measurement, 2006.
- SILBER, M. H. et al. The visual scoring of sleep in adults. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 121–31, 2007
- SILVERMAN, K. et al. Withdrawal Syndrome after the Double-Blind Cessation of Caffeine Consumption. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 327, n. 16, p. 1109–1114, 1992.
- SIVERTSEN, B. et al. Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway. *Journal of Sleep Research*, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 124–132, 2014.

- SJAASTAD, OTTAR; DALE, I. EVIDENCE FOR A NEW (?), TREATABLE HEADACHE ENTITY A PRELIMINARY REPORT. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 105–108, 1974.
- SJAASTAD, O.; BAKKETEIG, L. Caffeine-withdrawal headache. The Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 241–9, 2004. a.
- SJAASTAD, O.; BAKKETEIG, L. S. Hangover headache: Various manifestations and proposal for criteria. Vågå study of headache epidemiology. *Journal of Headache and Pain*, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 230–236, 2004. b.
- SMITH, R. Caffeine withdrawal headache. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 53–7, 1987.
- SMITH, S. et al. Frequency of insomnia report in patients with obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Med*, [s. l.], v. 5, p. 449–456, 2004.
- SONG, T.-J. et al. Anxiety and depression in probable migraine: A population-based study. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 0, n. 0, p. 1–10, 2016.
- SONG, T.-J. et al. Short sleep duration and poor sleep quality among migraineurs: A population-based study. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 38, n. 5, p. 855–864, 2018.
- SPIELMAN, A. J.; CARUSO, L. S.; GLOVINSKY, P. B. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 541–553, 1987.
- SPIERINGS, E. L. H.; VAN HOOFF, M. J. Fatigue and sleep in chronic headache sufferers: An age- and sex- controlled questionnaire study. *Headache*, [s. l.], v. 37, n. 9, p. 549–552, 1997.
- SPIERINGS, E. L.; RANKE, A. H.; HONKOOOP, P. C. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache*, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 554–8, 2001.
- STARK, C. D.; STARK, R. J. *Sleep and Chronic Daily Headache*, 2015.
- STARLING, A. J. Unusual Headache Disorders. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, [s. l.], v. 24, n. 4- Headache, p. 1192–1208, 2018.
- STEFANI, A.; HÖGL, B. Diagnostic Criteria, Differential Diagnosis, and Treatment of Minor Motor Activity and Less Well-Known Movement Disorders of Sleep, *Current Science Inc.*, 2019.
- STEVENS, M. S. Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease Morbidity. *Sleep Medicine Clinics*, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 369–373, 2015.
- STEWART, W. F.; LIPTON, R. B.; LIBERMAN, J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology*, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 52–59, 1996.

- STOVNER, L. J. et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 954–976, 2018.
- STRAUBE, A.; ANDREOU, A. Primary headaches during lifespan, BioMed Central Ltd., 2019.
- STRINE, T. W.; CHAPMAN, D. P.; BALLUZ, L. S. Population-Based U.S. Study of Severe Headaches in Adults: Psychological Distress and Comorbidities. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 223–232, 2006.
- STROLLO, P. J. J. et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Durability of the Treatment Effect at 18 Months. *Sleep*, [s. l.], v. 370, n. 2, p. 139–49, 2014.
- SUZUKI, K. et al. Does pramipexole treatment improve headache in patients with concomitant migraine and restless legs syndrome? Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.), [s. l.], v. 3, p. 1–6, 2013.
- SUZUKI, K. et al. Sleep apnoea headache in obstructive sleep apnoea syndrome patients presenting with morning headache: comparison of the ICHD-2 and ICHD-3 beta criteria. *The journal of headache and pain*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 540, 2015.
- TEIVE, H. A. G.; MUNHOZ, R. P.; BARBOSA, E. R. Professor Karl-Axel Ekbom and restless legs syndrome. *Parkinsonism and Related Disorders*, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 254–257, 2009.
- THOMAN, E. B. Snoring, nightmares, and morning headaches in elderly women: A preliminary study. *Biological Psychology*, [s. l.], v. 46, n. 3, p. 275–284, 1997.
- TORZSA, P. et al. Socio-demographic characteristics, health behaviour, co-morbidity and accidents in snorers: A population survey. *Sleep and Breathing*, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 809–818, 2011.
- TRAN, D. P.; SPIERINGS, E. L. H. Headache and insomnia: Their relation reviewed. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 165–170, 2013.
- TRENKWALDER, C. et al. Restless legs syndrome associated with major diseases A systematic review and new concept. [s. l.], 2016.
- TROTTER, M. I.; D'SOUZA, A. R.; MORGAN, D. W. Simple snoring: Current practice, 2003.
- TUFIK, S. et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 441–446, 2010.
- UHLIG, B. et al. Headache and insomnia in population-based epidemiological studies. *Cephalalgia*, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 745–751, 2014.
- ULFBERG, J. Snoring and Headache: An Important Association. *Archives of Neurology*, [s. l.], v. 52, p. 1043, 1995.

ULFBERG, J. et al. Headache, snoring and sleep apnoea. *Journal of neurology*, [s. l.], v. 243, n. 9, p. 621–625, 1996.

ULFBERG, J. et al. Adverse health effects among women living with heavy snorers. *Health Care for Women International*, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 81–90, 2000.

ULFBERG, J. et al. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 1159–63, 2001.

VALENTE, M. et al. Prevalence of Restless Legs Syndrome in Migraine Patients: A Case-Control Study. *Analysis of Risk Factors for Restless Legs Syndrome in Migraine Patients. Headache*, [s. l.], v. 57, n. 7, p. 1088–1095, 2017.

VAN OOSTERHOUT, W.P.J.; VAN SOMEREN, E.J.W.; LOUTER, M.A.; SCHOONMAN, G.G.; LAMMER, G.J.; RIJSMAN, R.M.; FERRARI, M.D.; TERWINDT, G. M. Restless legs syndrome in migraine patients : prevalence and severity. *European Journal of Neurology*, [s. l.], v. 23, p. 1110–1116, 2016.

VAN OOSTERHOUT, W. P. J. et al. Restless legs syndrome in migraine patients: prevalence and severity. *European Journal of Neurology*, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 1110–1116, 2016.

VEASEY, S. C.; ROSEN, I. M. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 380, n. 15, p. 1442–1449, 2019.

VERMA, R. et al. Study of sleep disorders and polysomnographic evaluation among primary chronic daily headache patients. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, [s. l.], v. 7, n. 5, p. 72, 2016.

VGONTZAS, A.; PAVLOVIĆ, J. M. Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [s. l.], v. 58, n. 7, p. 1030–1039, 2018.

VOS, T. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, [s. l.], v. 380, n. 9859, p. 2163–2196, 2012.

WAHNER-ROEDLER, D. L. et al. Gender-specific differences in a patient population with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Gender Medicine*, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 329–338, 2007.

WALSH, J. K. et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS). *Sleep*, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 997–1011, 2011.

- WALTERS, A. S. et al. Review of Severity Rating Scales for Restless Legs Syndrome: Critique and Recommendations. *Movement Disorders Clinical Practice*, [s. l.], v. 1, n. 4, p. 317–324, 2014. a.
- WALTERS, A. S. et al. Review of diagnostic instruments for the restless legs syndrome/Willis-Ekbom Disease (RLS/WED): critique and recommendations. *Journal of clinical sleep medicine*, [s. l.], v. 10, n. 12, p. 1343–9, 2014. b.
- WANG, J. et al. Triggers of migraine and tension-type headache in China: A clinic-based survey. *European Journal of Neurology*, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 689–696, 2013.
- WANG, Y. et al. Comorbidity of poor sleep and primary headaches among nursing staff in north China. *The journal of headache and pain*, [s. l.], v. 16, p. 88, 2015.
- WEAVER, T. E.; GRUNSTEIN, R. R. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: The challenge to effective treatment, 2008.
- WILKINSON, K.; SHAPIRO, C. Nonrestorative sleep: Symptom or unique diagnostic entity? *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 561–569, 2012.
- WILLIS, T. *The London practice of physick*. Special Ed. New York: The Classics of Medicine Library, 1992.
- WINKELMAN, J. W. Insomnia disorder. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 373, n. 15, p. 1437–1444, 2015.
- WINKELMAN, J. W.; FINN, L.; YOUNG, T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 545–552, 2006.
- WINTER, A. C. et al. Migraine and restless legs syndrome in men. *Cephalalgia: an international journal of headache*, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 130–5, 2013.
- WISE, M. S. Objective Measures of Sleepiness and Wakefulness: Application to the Real World? *Journal of Clinical Neurophysiology*, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 39–49, 2006.
- WOLFE, F. et al. The American College of Rheumatology WIP and SSS. *Arthritis care & research*, [s. l.], v. 62, n. 5, p. 600–10, 2010.
- WOLFE, F. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, [s. l.], v. 46, n. 3, p. 319–329, 2016.
- WOODSON, B. T. et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, [s. l.], v. 159, n. 1, p. 194–202, 2018.
- WRIGTH, H. G. *Headaches: their causes and their cures*. 1st edition ed. New York: Samuel & William Wood editors, 1856.

- YANG, C. P.; WANG, S. J. Sleep in Patients with Chronic Migraine. *Current Pain and Headache Reports*, [s. l.], v. 21, n. 9, p. 1–7, 2017.
- YEUNG, W. F.; CHUNG, K. F.; WONG, C. Y. Relationship between insomnia and headache in community-based middle-aged Hong Kong Chinese women. *The journal of headache and pain*, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 187–195, 2010.
- YOUNG, T.; PEPPARD, P. E.; GOTTLIEB, D. J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American journal of respiratory and critical care medicine*, [s. l.], v. 165, n. 9, p. 1217–39, 2002.
- YOUNG, W. B.; PIOVESAN, E. J.; BIGLAN, K. M. Restless legs syndrome and drug-induced akathisia in headache patients. *CNS Spectrums*, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 450–456, 2003.
- ZANCANELLA, E. et al. Obstructive sleep apnea and primary snoring: Diagnosis | Apneia obstrutiva do sono e ronco primário: Diagnóstico. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, [s. l.], v. 80, n. 1 SUPPL. 1, p. S1–S16, 2014. a.
- ZANCANELLA, E. et al. Obstructive sleep apnea and primary snoring: Treatment | Apneia obstrutiva do sono e ronco primário: Tratamento. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, [s. l.], v. 80, n. 1 SUPPL. 1, p. S17–S28, 2014. b.
- ZANIGNI, S. et al. Association between restless legs syndrome and migraine: A population-based study. *European Journal of Neurology*, [s. l.], v. 21, n. 9, p. 1205–1210, 2014.
- ZUCCONI, M. et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Grou. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 175–183, 2006.
- ZUCCONI, M.; FERINI-STRAMBI, L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 293–299, 2004.
- ZWART, J.-A. et al. Analgesic use: a predictor of chronic pain and medication overuse headache: the Head-HUNT Study. *Neurology*, [s. l.], v. 61, n. 2, p. 160–4, 2003.

**2. Obstructive sleep apnea diagnosis in habitual snorers
or
How different primary snoring is from sleep apnea?**

Abstract

Background

Habitual snoring is a cardinal manifestation of obstructive sleep apnea (OSA) and a very frequent complaint in general population. As polysomnography (PSG) is paramount for OSA diagnosis and as it is expensive and not readily available, screening tools are essential for patient selection.

Objectives

To describe clinical association factors to OSA, to estimate their impact on OSA diagnosis, and to evaluate Berlin questionnaire sensitivity and specificity for OSA in a habitual snorers sample.

Material and methods

Prospective, cross-sectional study included 594 consecutive adult habitual snorers, submitted to PSG for OSA diagnosis. Interview included medical evaluation, previous medical history, Epworth sleepiness scale, and Berlin questionnaire.

Results

Older age, male sex, obesity, diabetes, hypertension, sedentarism, and menopause were associated to greater OSA prevalence among habitual snorers. Except for hypertension, those factors were positively associated to OSA in multinomial logistic regression. Witnessed apnea, nocturia and erectile dysfunction were clinical manifestations associated to OSA. Berlin questionnaire showed a 75.5% sensitivity and 54.8% specificity for OSA screening among snorers.

Conclusions

Primary snoring and OSA shared very similar clinical pictures, but some of the previous mentioned signs, characteristics and associated diseases are more prevalent among the latter. Berlin questionnaire had a similar performance in this snorers sample in comparison to previous studies on general population.

Keywords:

Obstructive sleep apnea; sleep disordered breathing; primary snoring; screening tools.

Introduction

Snoring is a sound produced by upper airway soft tissues vibration, mainly on inspiration, during sleep. Despite being one of the cardinal symptoms of obstructive sleep apnea (OSA), it is an almost universal complaint in humans and it can occur eventually in normal individuals. Primary snoring is the recurrence of snoring during sleep for >3 days/week. Its diagnosis can only be established after polysomnography (PSG) to exclude OSA, mainly in individuals with daytime symptoms or that report witness apnea¹. In Western countries, primary snoring prevalence varied from 21 – 24% of women and 37 – 40% of adult men¹⁻³. In Latin America, primary snoring prevalence was 60.2 to 61%^{4,5}.

OSA is a very prevalent chronic disease characterized by repetitive episodes of upper airway obstruction during sleep. It has many important daytime consequences, such as excessive daytime sleepiness, proneness to accidents, attention and memory complaints^{1,6}. PSG is paramount to OSA diagnosis, which is currently based mainly on apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 5 obstructive events/hour¹. OSA is associated to many systemic diseases, as hypertension, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases^{1,6}. OSA prevalence was estimated in 32.8% of Brazilian adult population⁷.

Sleep-breathing disorders are thought to occur in a *continuum* of increasing severity with primary snoring in one end and severe OSA in the other⁶. Nonetheless, primary snoring may be also associated to several of OSA typical complaints and it might also occur in association to the same systemic diseases. As diagnosis is very expensive, due to need of PSG, it is imperative to identify clinical differences between them, in order to allow a better selection of individuals that would benefit from the evaluation. Subjective clinical impression alone is able to correctly identify OSA in around half of the patients⁸. More recently, unattended home-based PSG (a less expensive diagnostic tool) had been advocated for patients without comorbidities, such as pulmonary and cardiovascular diseases, and with high risk for OSA⁹.

Screening tools for OSA diagnosis, such as Berlin questionnaire, are available for use in general population^{6,10,11}. As it would be very unlikely that an individual will be evaluated for OSA in the absence of habitual snoring, diagnostic tools should be tested in this specific patient subset. Clinical variables, such as signs, symptoms, or associated diseases, were not extensively studied in this setting.

The study purpose was twofold. First, we aimed to describe clinical association factors to OSA in a sample of habitual snorers. Second, we estimated their impact on OSA diagnosis, as well as Berlin questionnaire's sensitivity and specificity in that matter.

Material and Methods

This was a prospective, cross-sectional study, including consecutive adult individuals referred for habitual snoring investigation with diagnostic polysomnography (PSG) at Santa Casa Hospital, Porto Alegre, Brazil, between March, 2014 and March, 2015 (n = 627). Exclusion criteria were participation refusal (n = 4), age < 18 years (n = 9), mental deficiency (n = 3), and dementia (n = 2). The main inclusion criterion was presence of habitual snoring (presence of loud snoring ≥ 3 days/week). Study sample was divided into two groups according to diagnosis of primary snoring or OSA (FIGURE 1).

Habitual snorers with AHI <5/hour (cut-off point for OSA diagnosis) were included in the primary snoring group (n = 104). OSA diagnosis was established according to the ICDS – III criteria¹. An AHI ≥ 5 obstructive events/hour was associated to at least one of the following: (1) complaints of excessive daytime sleepiness, nonrestorative sleep, fatigue, or insomnia symptoms; (2) presence of breath holding, gasping, or choking spells during sleep; (3) report of habitual snoring, breathing interruptions, or both during sleep by bed partner; (4) previous diagnosis of hypertension, mood disorder, cognitive dysfunction, coronary artery disease, stroke, congestive heart failure, atrial fibrillation, or type 2 diabetes mellitus. OSA severity was graded as mild (AHI between 5 and 15/h), moderate (AHI between 15 and 30/h) and severe (AHI ≥ 30 /h)¹.

The study protocol was explained in detail elsewhere (pages 145 – 153). Berlin questionnaire was used to evaluate risk for OSA and Epworth Sleepiness Scale (ESS) was used for excessive daytime sleepiness, with a cut-off point >10 ^{12,13}. Chronic insomnia symptoms were present when there was at least one of the following: (1) difficulty initiating asleep (sleep onset insomnia), (2) difficulty maintaining sleep (sleep maintenance insomnia), and (3) waking up earlier than desired (early awakening insomnia), for ≥ 3 times/week for ≥ 3 months. All patients were submitted to full-night level I PSG, according to AASM criteria¹. PSG was evaluated by the same board-certified neurologist (FGS).

All participants completed and signed written informed consent forms. The study protocol was previously approved by Santa Casa Hospital's ethics committee (protocol number 839.497).

Data analysis

First, we compared primary snoring and OSA (as a group), in order to describe the study sample and to establish association factors to OSA in habitual snorers. In a second analysis, we compared primary snoring, mild OSA, moderate OSA and severe OSA. In the final analysis, we established sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for the most relevant characteristics to OSA among snorers.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by SPSS for WindowsTM, version 20. Descriptive data were showed in absolute and relative frequencies for categorical variables. Results for continuous variables with normal distribution were expressed as mean and standard deviation (\pm) and those with non-normal distribution were expressed as median and dispersion (minimum and maximum values). Data normality was evaluated by Kolmogorov-Smirnoff test.

Proportions were compared employing Chi square test. Continuous variables were compared using two-tailed student's t tests for variables with normally distributed data and Mann-Whitney U test for non-normally distributed data. One-way ANOVA and *post-hoc* Tukey analysis were used to evaluate continuous data in different OSA severities and primary snoring.

Multivariate logistic regression analysis was used to examine predictive factors of OSA among habitual snorers. As menopause is a characteristic exclusive to women, it could not be included in multinomial logistic regression. Results are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95%CI). Pearson's correlation was used to compare quantitative data and AHI. All statistical tests were 2-tailed with a 0.05 significance level.

Results

Primary snoring versus obstructive sleep apnea

A total of 594 participants were included in this study. The OSA prevalence was 82.4% (n = 490). There was a predominance of severe OSA (36.2%), followed by moderate OSA (25.0%), mild OSA (21.2%), and primary snoring (17.6%; n = 104). Comparison of

demographic characteristics and previous conditions and diseases between primary snoring and OSA diagnosis is shown in TABLE 1.

The main association factors to OSA in habitual snorers were male sex (OR = 2.92; 95%CI 1.86 – 4.60), obesity (OR = 2.04; 95% CI 1.31 – 3.20), menopause (OR = 6.16; 95%CI 3.42 – 11.1); sedentary lifestyle (OR 1.85; 95%CI 1.21 – 2.85); modified Mallampati scale score 3 or 4 (OR 1.85; 95%CI 1.20 – 2.85). OSA was associated to higher prevalence of hypertension (OR 2.14; 95%CI 1.36 – 3.37); diabetes (OR 16.6; 95% CI 2.28 – 120.9); depression (OR 4.07; 95% CI 1.22 – 13.6), and anxiety (OR 2.54; 95%CI 1.36 – 4.74).

As for clinical picture, witnessed apnea (OR 2.55; 95%CI 1.66 – 3.92); nocturia (OR 1.80; 95%CI 1.12 – 2.91), and erectile dysfunction (OR 3.10; 95%CI 1.16 – 8.20) were more frequent in OSA group in comparison to primary snoring. Other daytime and nighttime symptoms were similar in this two groups, including excessive daytime sleepiness (49.0% in primary snoring versus 48.0% in OSA; $p = 0.914$), chronic insomnia complaints (40.4 versus 36.7%) and morning headache (29.4 versus 26.9%; $p = 0.721$).

In multinomial logistic regression, including all relevant association factors, hypertension was not associated to OSA in this sample. Multinomial logistic regression data are shown in TABLE 2.

Primary snoring versus obstructive sleep apnea severity phenotypes

Male sex, hypertension, diabetes, menopause prevalence was progressively higher with increased OSA severity. There was directly proportional increase of age with OSA severity as well. Demographic and clinical characteristics distribution by OSA severity and primary snoring are shown in TABLE 3. Three signs were more progressively more prevalent with increasing OSA severity: witnessed apnea, nocturia and erectile dysfunction. There was no difference related to excessive daytime sleepiness and primary snoring or OSA severity. Nonetheless, ESS score was correlated to AHI ($r = 0.216$; $p < 0.0001$). Additionally, there was a higher Epworth sleepiness scale score in severe OSA, in comparison to primary snoring ($p = 0.028$) and mild OSA ($p = 0.008$) (FIGURE 2). Distribution of sleep breathing disease signs and symptoms is presented in TABLE 4.

There was a predominance of scores 3 or 4 of Modified Mallampati scale in this sample (65.8%) (FIGURE 3). Scores 3 and 4 were associated to moderate or severe OSA (53.8% in primary snoring; 60.3% in mild OSA; 71.8% in moderate OSA; and 70.7% in severe OSA). On the other hand, there was a greater prevalence of scores 1 and 2 of Brodsky tonsillar score

(92.1%) in this sample. Those scores were more frequent among primary snoring and mild OSA in comparison to moderate and severe OSA (98.5% in primary snoring; 94.4% in mild OSA; 93.3% in moderate OSA; and 91.6% in severe OSA; $p = 0.013$).

Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values

Berlin questionnaire identified 75.5% OSA individuals and 45.2% primary snorers as high risk category (OR 3.74; 95%CI 2.41 – 5.79; $p < 0.0001$). Sensitivity for most characteristics evaluated in our model was in middle to low range. Along with high risk Berlin questionnaire category, highest sensitivity was related to age and menopause. The most specific data for OSA among habitual snorers were diabetes, erectile dysfunction, and nocturia. Due to small numbers, Brodsky tonsillar score values were not calculated. TABLE 5 shows data of the estimated sensitivity, specificity, positive and negative predictive values.

Discussion

There was a high prevalence of OSA in this habitual snorers sample. Older age, male sex, obesity, sedentarism, hypertension, diabetes, and menopause were associated to a greater OSA prevalence among snorers. As for clinical picture, there was a continuum of increasing frequency from primary snoring to severe OSA of some complaints, such as witnessed apnea, nocturia and erectile dysfunction. Despite those associations, their sensitivity is not very high in order to allow a better patient screening. Other important primary snoring symptoms prevalence, such as attention and memory deficits, fatigue, and excessive daytime sleepiness, was similar to OSA.

For most characteristics evaluated, there were lower sensitivity and specificity values in our study in comparison to previous ones. We believe that this was related to patient selection (clinical setting instead of general population) and to exclusive inclusion of snorers in this sample. Despite this, one must keep in mind that some OSA screening tools have similar values for sensitivity and specificity. In this sample, Berlin questionnaire had a similar performance as screening tool as in general population, with an estimated sensitivity between 69 – 86% and specificity between 56 – 95%^{6,14,15}.

Age, male sex, obesity, and diabetes were associated OSA in this habitual snorers sample. This finding is in line with most of previous data, as those are well established risk factors for OSA^{1,6,11,16-20}.

Hypertension was not associated to OSA after multinomial logistic regression and it had low sensitivity and specificity values for OSA among snorers. This finding was different for most data, that identified hypertension is a risk factor for OSA^{1,21,22}, albeit not a consensual finding¹⁶. In a Brazilian sample, for example, hypertension had sensitivity of 44% (95%CI 31 – 58%) and specificity of 91% (95%CI 31 – 58%) for OSA¹⁹. We believe that lack of association in our sample was due to confusion factors, as hypertension was associated to age, male sex and obesity.

Witnessed apnea showed an increased prevalence, related to higher apnea-hypopnea index. In general, studies are congruent with this observation²³. Despite this, we must highlight that even primary snorers had complaints of witnessed apnea, with medium range sensitivity and specificity for OSA in this sample.

Nocturia was present in more than one third of habitual snorers, which a much higher prevalence than in general population, estimated around 11%²⁴. In two sleep clinics retrospective chart review, Romero et al. found that nocturia has 84.8% sensitivity and 22.4% specificity, similar to snoring, for OSA diagnosis. When nocturia was associated to snoring, sensitivity was 97.4% and specificity was 12.4%²⁵.

Erectile dysfunction was a more frequent complaint among OSA patients. Impotence was also more prevalent among OSA individuals in 594 adult sample, considered a useful sign for its diagnosis²³.

Excessive daytime sleepiness prevalence was similar in primary snoring and OSA and it was not useful for differential diagnosis between conditions. ESS score was able to differentiate between severe OSA and primary snoring/mild OSA. This finding is not in line with other studies that found a score >10 in ESS an useful screening tool for OSA, mainly when associated to other clinical characteristics, such as body mass index and clinical complaints^{6,11,26}, or screening tools, as Berlin questionnaire²⁷. Similar to our findings, Osman et al. found that ESS was not a reliable method to screen for OSA, as excessive daytime sleepiness was also present in primary snorers²⁸.

Of note, several symptoms were as common among primary snorers as among OSA individuals, such as morning headache, insomnia, memory and attention deficits, fatigue, etc. This finding is in line with some previous researches²³.

Body mass index and neck circumference were the two most important findings in physical examination related to OSA diagnostic in habitual snorers. Body mass index is an almost consensual risk factor for OSA and one of the most ubiquitous factors in screening tools^{6,16,19,29–32}.

Despite the positive association to OSA, neck circumference sensitivity and specificity were again lower than previous studies. Kushida et al. identified higher sensitivity (60.6% [95%CI 54.6 – 66.6%]) and specificity (93.4% (95%CI 86.3 – 100%)) when using neck circumference alone to estimate OSA diagnosis³³.

There was a predominance of modified Mallampati index classes 3 and 4 in our sample. This finding is in line to other Brazilian study that identified 78.8% prevalence of such classes¹⁶. Modified Mallampati classes 3 and 4 had specificity and sensitivity little lower than Berlin questionnaire in our sample. There is no consensus about the utility of modified Mallampati scores as a tool for screening for OSA. Hukins found that Mallampati class was not useful as an assessment tool for OSA, as class IV as associated to 40% sensitivity and 67% specificity for severe OSA³⁴. On the other hand, when associated to age > 50 years old and neck circumference > 36 cm, Mallampati class >2 had a sensitivity of 94.1%³⁵. In a metaanalysis including 10 studies, Friedman et al. reported a positive correlation between Mallampati classification and OSA severity (0.388; 95%CI 0.049 – 0.646; $p = 0.026$)¹⁸.

This study strengths lie mainly on the prospective design and on its large sample of habitual snorers. We focused not only on well known risk factors for OSA, but also in the clinical manifestations of this very prevalent disease.

Our study has some important limitations. Bias selection was due to our convenience sample, chosen from a sleep clinic. We did not evaluate for other craniofacial abnormalities, such as uvular, septal or turbinate alterations. To differentiate between non-apneic snorers and OSA individuals, association between relevant criteria, including clinical and physical data, might be the best way to attain OSA clinical diagnosis^{6,11}.

Conclusion

Subjective impression, clinical history and physical examination must be taken into account to make a diagnostic hypothesis of OSA in a habitual snorer, but clinicians must keep in mind the superposition of clinical manifestations between conditions. Indeed, OSA and primary snoring clinical picture can be similar, despite higher prevalence of obesity, diabetes, witnessed apnea, nocturia and erectile dysfunction, as evidenced in our sample. Simple physical examination data, such as neck circumference or modified Mallampati classification, may also help to screen patients for OSA. Berlin questionnaire had a similar performance among habitual snorers in comparison to general population.

TABLE 1 – DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS IN THE SAMPLE ACCORDING TO PRIMARY SNORING OR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA DIAGNOSIS (n = 594)

Characteristic	Total (n = 594)	Primary snoring (n = 104)	Obstructive Sleep apnea (n = 490)	p
Mean age (years)	50.9 ± 14.5	42.0 ± 14.9	52.8 ± 13.7	< 0.0001
Male sex [n (%)]	309 (52.0%)	32 (30.8%)	277 (56.5%)	<0.0001
White [n (%)]	465 (78.3%)	80 (76.9%)	385 (78.6%)	0.696
BMI (kg·m ⁻²)	29.4 [17.7 – 62.1]	26.6 [17.7 – 56.6]	29.8 [19 – 62.1]	<0.0001
Obesity [n (%)]	278 (46.8%)	34 (32.7%)	244 (49.8%)	0.002
Lifestyle characteristics				
Daily caffeine use [n (%)]	525 (88.4%)	87 (83.7%)	438 (89.4%)	0.128
Current tobacco use [n (%)]	53 (8.9%)	5 (4.8%)	48 (9.8%)	0.129
Alcohol use [n (%)]	259 (43.6%)	46 (44.2%)	213 (43.5%)	0.914
Sedentary lifestyle [n (%)]	386 (65%)	55 (52.9%)	331 (67.6%)	0.006
Previous conditions and diseases				
Hypertension [n (%)]	271 (45.6%)	32 (30.8%)	239 (48.8%)	0.001
Diabetes [n (%)]	69 (11.6%)	1 (1.0%)	68 (13.9%)	<0.0001
Hypothyroidism [n (%)]	62 (10.4%)	9 (8.7%)	53 (10.8%)	0.599
Cardiopathy [n (%)]	59 (9.9%)	9 (8.7%)	50 (10.2%)	0.721
COPD [n (%)]	22 (3.7%)	3 (2.9%)	19 (3.9%)	0.781
Asthma [n (%)]	14 (2.4%)	4 (3.8%)	10 (2.0%)	0.283
GE reflux [n (%)]	93 (15.7%)	13 (12.5%)	80 (16.3%)	0.375
Menopause [n (%)]	185/279 (66.3%)	24/69 (34.8%)	161/210 (76.7%)	<0.0001

Continuous data are expressed in median and [minimum – maximum] values or mean and standard deviation (±). Qualitative data are expressed in absolute and relative (%) numbers. ± = standard deviation; BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; GE gastroesophageal; OSA = obstructive sleep apnea.

TABLE 2 – MULTINOMIAL LOGISTIC REGRESSION OF MAIN CHARACTERISTICS ASSOCIATED TO OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AMONG SNORERS (n = 594)

Parameter	Odds ratio	95% Confidence interval	p
Age <65 years old	0.36	0.16 – 0.80	0.013
Male sex	3.46	2.15 – 5.57	<0.0001
Obesity	1.67	1.03 – 2.71	0.038
Physical activity	0.54	0.34 – 0.86	0.010
Hypertension	1.48	0.89 – 2.45	0.129
Diabetes	11.9	1.60 – 89.6	0.016

TABLE 3 – DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE ACCORDING TO PRIMARY SNORING AND DIFFERENT DEGREES OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SEVERITY (n = 595)

Parameter	Total (n = 594)	Primary snoring (n = 104)	Mild OSA (n = 126)	Moderate OSA (n = 149)	Severe OSA (n = 215)	p
Mean age (years)	50.9 ± 14.5	42.0 ± 14.9	49.1 ± 13.9	53.7 ± 13.5	54.3 ± 13.5	< 0.0001
Male sex	309 (52.0%)	32 (30.8%)	63 (50.0%)	75 (50.3%)	139 (64.7%)	<0.0001
BMI (kg·m ⁻²)	29.4 [17.7 – 62.1]	26.6 [17.7 – 56.6]	27.7 [20.0 – 42.5]	28.6 [19.0 – 61.3]	31.6 [20.8 – 62.1]	<0.0001
Neck circumference (cm)	39.0 ± 4.3	36.6 ± 3.7	37.5 ± 2.9	38.6 ± 2.9	38.6 ± 3.8	<0.0001
Daily caffeine use	525 (88.4%)	87 (83.7%)	111 (88.1%)	133 (89.3%)	194 (90.2%)	0.376
Current smoking	53 (8.9%)	5 (4.8%)	17 (13.5%)	10 (6.7%)	21 (9.8%)	0.090
Alcohol use	259 (43.6%)	46 (44.2%)	57 (45.2%)	55 (36.9%)	101 (47.0%)	0.277
Sedentary lifestyle	386 (65%)	55 (52.9%)	72 (57.1%)	101 (67.8%)	158 (73.5%)	0.001
Self-reported previous diseases and conditions						
Hypertension	271 (45.6%)	32 (30.8%)	41 (32.5%)	65 (43.6%)	133 (61.9%)	< 0.0001
Diabetes	69 (11.6%)	1 (1.0%)	8 (6.3%)	23 (15.4%)	37 (17.2%)	<0.0001
Hypothyroidism	62 (10.4%)	9 (8.7%)	14 (11.1%)	15 (10.1%)	24 (11.2%)	0.906
Cardiopathy	59 (9.9%)	9 (8.7%)	8 (6.3%)	15 (10.1%)	27 (12.6%)	0.301
COPD	22 (3.7%)	3 (2.9%)	2 (1.6%)	3 (2.0%)	14 (6.5%)	0.052
Menopause	185/279 (66.3%)	24/69 (34.8%)	45/62 (72.6%)	56/76 (73.7%)	60/72 (83.3%)	<0.0001
Current medication use						
Hypnotic drug	52 (8.8%)	13 (12.5%)	12 (9.5%)	13 (8.7%)	14 (6.5%)	0.351
Benzodiazepine	47 (7.9%)	11 (10.6%)	10 (7.9%)	12 (8.1%)	14 (6.5%)	0.660
Antidepressant	120 (20.2%)	19 (18.4%)	36 (28.6%)	30 (20.1%)	35 (16.3%)	0.052

Continuous data are expressed in median and [minimum – maximum] values or mean and standard deviation. Qualitative data are expressed in absolute and relative (%) numbers. ± = standard deviation. Qualitative data are expressed in absolute and (relative) frequencies; BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; OSA = obstructive sleep apnea.

TABLE 4 – CLINICAL SIGNS AND SYMPTOMS RELATED TO PRIMARY SNORING AND DIFFERENT DEGREES OF OSA SEVERITY (n = 594)

Symptom or sign	Total (n = 594)	Primary snoring (n = 104)	Mild OSA (n = 126)	Moderate OSA (n = 149)	Severe OSA (n = 215)	p
Witnessed apnea	358 (60.3%)	43 (41.3%)	64 (50.8%)	96 (64.4%)	155 (72.1%)	<0.0001
Restless sleep	281 (47.3%)	50 (48.1%)	55 (43.7%)	66 (44.3%)	110 (51.2%)	0.471
Nocturia	210 (35.4%)	26 (25.0%)	38 (30.2%)	54 (36.2%)	92 (42.8%)	0.009
Bodily pain on awakening	241 (40.6%)	47 (45.2%)	51 (40.5%)	58 (38.9%)	85 (39.5%)	0.757
Memory deficit	360 (60.6%)	66 (63.5%)	79 (62.7%)	83 (55.7%)	132 (61.4%)	0.544
Attention deficit	343 (57.7%)	65 (62.5%)	75 (59.5%)	90 (60.4%)	113 (52.6%)	0.269
Morning headache	172 (29.6%)	28 (26.9%)	41 (32.5%)	43 (28.9%)	60 (27.9%)	<0.0001
Fatigue	353 (59.4%)	67 (64.4%)	75 (59.5%)	90 (60.4%)	121 (56.3%)	0.568
Erectile dysfunction	97/320 (30.3%)	5/37 (13.5%)	17/63 (27.0%)	25/76 (32.9%)	50/144 (34.7%)	0.077
Regurgitation on sleep	98 (16.5%)	15 (14.4%)	20 (15.9%)	22 (14.8%)	41 (19.1%)	0.633
Bruxism	142 (23.9%)	31 (29.8%)	38 (30.2%)	35 (23.5%)	38 (17.7%)	0.026
Unpleasant leg sensation	321 (54.0%)	60 (57.7%)	75 (59.5%)	84 (56.4%)	102 (47.4%)	0.103
Leg movement on sleep	133 (22.4%)	29 (27.9%)	34 (27.0%)	31 (20.8%)	39 (18.1%)	0.122
Excessive daytime sleepiness	330 (55.6%)	59 (56.7%)	64 (50.8%)	78 (52.3%)	129 (60.0%)	0.314
Epworth scale score	10 [0 – 24]	10 [0 – 24]	10 [0 – 24]	10 [1 – 24]	11 [0 – 24]	0.004

Qualitative data are expressed in absolute and relative number [between ()]. OSA = obstructive sleep apnea.

TABLE 5 – SENSITIVITY, SPECIFICITY, POSITIVE AND NEGATIVE PREDICTIVE VALUES OF THE MOST RELEVANT CHARACTERISTICS ASSOCIATED TO OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AMONG SNORERS (n = 594, unless otherwise specified)

Characteristic	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Berlin questionnaire	75.5%	54.8%	88.7%	32.2%
Age ≥ 65 years old	80.4%	7.7%	80.4%	7.7%
Male sex	56.5%	69.2%	89.6%	25.3%
Obesity	49.8%	65.4%	87.8%	22.1%
Physical activity	67.5%	47.1%	85.7%	23.6%
Hypertension	48.8%	69.2%	88.2%	22.2%
Diabetes	13.9%	99.0%	98.5%	19.6%
Menopause (n = 279)	76.7%	65.2%	87.0%	47.9%
Witnessed apnea	64.3%	58.6%	87.0%	25.8%
Nocturia	37.5%	75.0%	87.6%	20.3%
Morning headache	29.4%	73.1%	83.7%	18.0%
Erectile dysfunction (n = 320)	32.5%	86.5%	94.8%	14.3%
Excessive daytime sleepiness	47.9%	50.9%	82.2%	13.9%
Neck circumference >40 cm	46.9%	79.8%	91.6%	24.2%
Modified Mallampati score 3 and 4	68.4%	46.1%	85.7%	23.6%

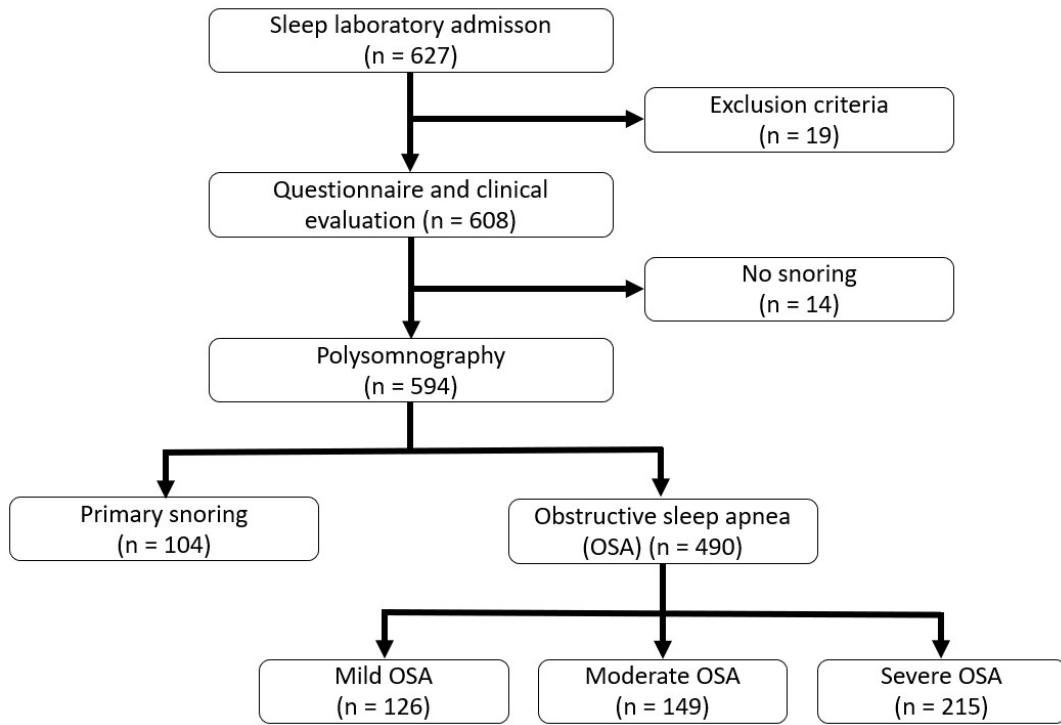


FIGURE 1 – STUDY FLOWCHART.
OSA = Obstructive Sleep Apnea.

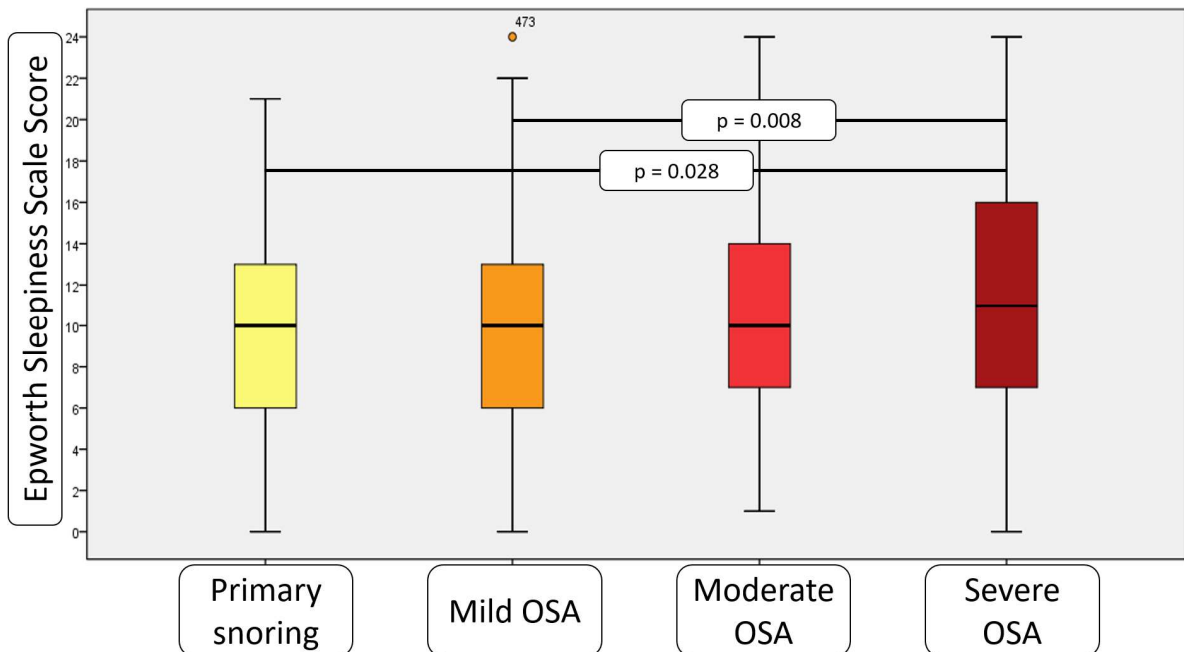


FIGURE 2 – EPWORTH SLEEPINESS SCALE SCORE IN RELATION TO PRIMARY SNORING AND DIFFERENT DEGREES OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA (OSA) (n = 594)

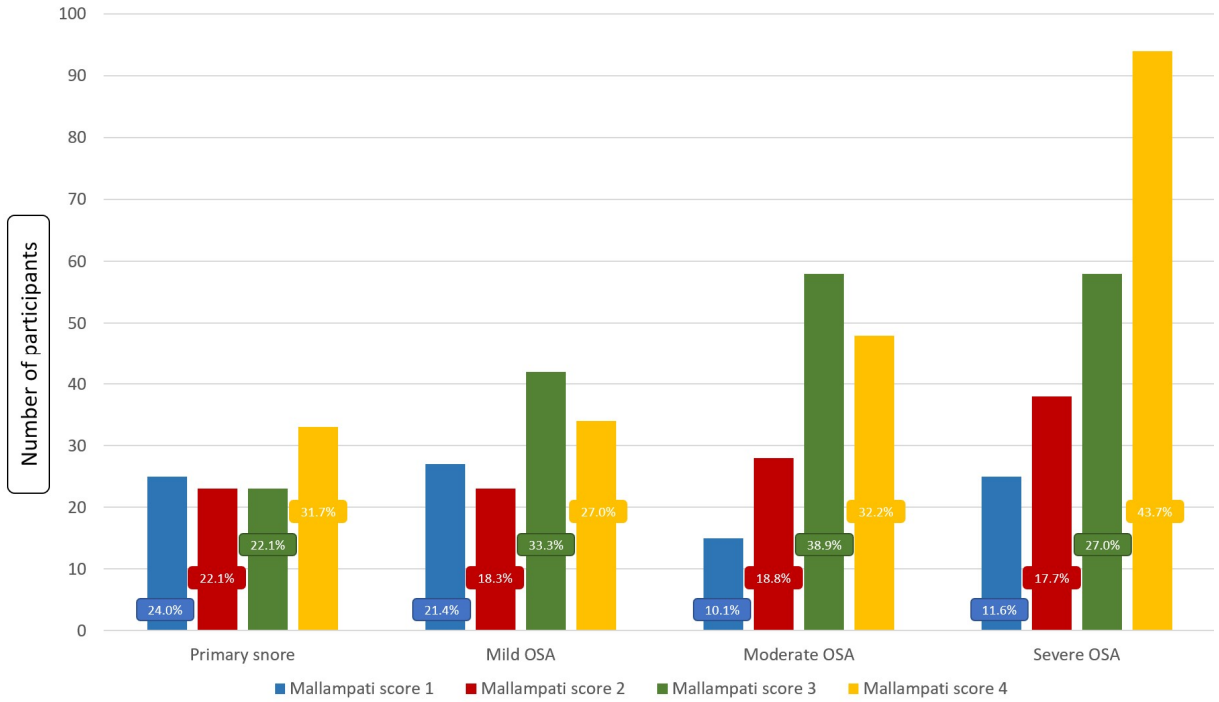


FIGURE 3 – MODIFIED MALLAMPATI SCORES IN RELATION TO PRIMARY SNORING AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA (OSA) SEVERITY DEGRESS (n = 594)

References

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Torzsa P, Keszei A, Kalabay L, et al. Socio-demographic characteristics, health behaviour, co-morbidity and accidents in snorers: A population survey. *Sleep Breath*. 2011;15(4):809-818. doi:10.1007/s11325-010-0442-4
3. Hirotsu C, Bittencourt L, Garbuio S, Andersen ML, Tufik S. Sleep complaints in the Brazilian population: Impact of socioeconomic factors. *Sleep Sci*. 2014;7(3):135-142. doi:10.1016/j.slsci.2014.08.001
4. Bouscoulet LT, Vázquez-García JC, Muiño A, et al. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(6):579-585.
5. Bittencourt LRA, Santos-Silva R, Taddei JA, Andersen ML, De Mello MT, Tufik S. Sleep complaints in the adult Brazilian population: A national survey based on screening questions. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(5):459-463.
6. Zancanella E, Haddad FM, Oliveira LAMP, et al. Obstructive sleep apnea and primary snoring: Diagnosis | Apneia obstrutiva do sono e ronco primário: Diagnóstico. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(1 SUPPL. 1):S1-S16. doi:10.5935/1808-8694.2014S001
7. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-446. doi:10.1016/j.sleep.2009.10.005
8. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med*. 1991;115(5):356-359. doi:10.7326/0003-4819-115-5-356
9. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(03):479-504. doi:10.5664/jcsm.6506
10. Zancanella E, Haddad FM, Oliveira LAMP, et al. Apneia obstrutiva do sono e ronco primário: Tratamento. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(1 SUPPL. 1):1-34. doi:10.5935/1808-8694.2014S002

11. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1999;109(12):1901-1907. doi:10.1097/00005537-199912000-00002
12. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea; The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993;103(1):30-36. doi:10.1378/chest.103.1.30
13. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Portuguese-language version of the epworth sleepiness scale: Validation for use in Brazil | Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877-883.
14. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anesth*. 2010;57(5):423-438. doi:10.1007/s12630-010-9280-x
15. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-491. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10507956>. Accessed February 8, 2017.
16. Zonato AI, Martinho FL, Bittencourt LR, de Oliveira Camponês Brasil O, Gregório LC, Tufik S. Head and neck physical examination: comparison between nonapneic and obstructive sleep apnea patients. *Laryngoscope*. 2005;115(6):1030-1034. doi:10.1097/01.MLG.0000163494.19965.DC
17. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-276.
18. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. Diagnostic value of the friedman tongue position and mallampati classification for obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2013;148(4):540-547. doi:10.1177/0194599812473413
19. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, et al. Characteristics and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Patients With Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1135-1139. doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.017
20. Aihara K, Oga T, Harada Y, et al. Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(2):473-481. doi:10.1007/s11325-011-0528-7

21. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: THE HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-318. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0
22. Friedman M, Wilson MN, Pulver T, et al. Screening for obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: Subjective and objective factors. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2010;142(4):531-535. doi:10.1016/j.otohns.2009.12.038
23. Hoffstein V, Mateika JH, Mateika S. Snoring and sleep architecture. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(1):92-96. doi:10.1164/ajrccm/143.1.92
24. Vaughan CP, Bliwise DL. Sleep and Nocturia in Older Adults. *Sleep Med Clin*. 2018;13(1):107-116. doi:10.1016/j.jsmc.2017.09.010
25. Romero E, Krakow B, Haynes P, Ulibarri V. Nocturia and snoring: Predictive symptoms for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2010;14(4):337-343. doi:10.1007/s11325-009-0310-2
26. Lim PVH, Curry AR. The role of history, Epworth Sleepiness Scale score and body mass index in identifying non-apnoeic snorers. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000;25(4):244-248. doi:10.1046/j.1365-2273.2000.00351.x
27. Ulasli SS, Gunay E, Koyuncu T, et al. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *Clin Respir J*. 2014;8(3):292-296. doi:10.1111/crj.12070
28. Osman EZ, Osborne J, Hill PD, Lee BWV. The Epworth Sleepiness Scale: Can it be used for sleep apnoea screening among snorers? *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1999;24(3):239-241. doi:10.1046/j.1365-2273.1999.00256.x
29. Soares MCM, Bittencourt LRDA, Zonato AI, Gregório LC. Application of the Kushida morphometric model in patients with sleep-disordered breathing. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(4):541-548. doi:10.1016/S1808-8694(15)31002-8
30. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline OSA american academy. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. doi:10.5664/jcsm.6506
31. Roever L, Quan SF. Prevalence of Sleep Disordered Breathing Symptoms and Risk Factors for Chronic Diseases: Are There Differences in Countries of High and Low Income? *Sleep*. 2015;38(9):1349-1350. doi:10.5665/sleep.4964
32. Pang KP, Terris DJ, Podolsky R. Severity of obstructive sleep apnea: Correlation with clinical examination and patient perception. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2006;135(4):555-560. doi:10.1016/j.otohns.2006.03.044

33. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1997;127(8 D):581-587. doi:10.7326/0003-4819-127-8_part_1-199710150-00001
34. Craig H. Mallampati class is not useful in the clinical assessment of sleep clinic patients. *J Clin Sleep Med.* 2010;6(6):545-549.
35. Amra B, Pirpiran M, Soltaninejad F, Penzel T, Fietze I, Schoebel C. The prediction of obstructive sleep apnea severity based on anthropometric and Mallampati indices. *J Res Med Sci.* 2019;24:66. doi:10.4103/jrms.JRMS_653_18

3. Subjective excessive daytime sleepiness among obstructive sleep apnea patients

or

The sleepy snorer: the not so beautiful association between subjective excessive daytime sleepiness and obstructive sleep apnea in adults

Abstract

Background

Excessive daytime sleepiness is often regarded as one of the cardinal symptoms of obstructive sleep apnea (OSA), although empirical evidence does not support a strong association.

Objectives

We aimed to evaluate EDS prevalence and association factors among OSA patients.

Material and methods

Cross-sectional and prospective study in a convenience sample from a sleep clinic in Southern Brazil, from March 2014 to March 2015. All participants were submitted to polysomnography. Individuals with apnea-hypopnea index (AHI) <5 /hour, age <18 years old Beck's Depression Inventory score >20 , and use of sedative drugs were excluded from the analysis. EDS was defined as Epworth Sleepiness Scale score >10 .

Results

EDS prevalence was 45.7%. In univariate analysis, it was associated to male sex, younger age, work status. Several polysomnographic findings in EDS participants pointed towards shorter sleep latency and higher sleep efficiency, associated to great sleep fragmentation due to higher AHI. Insomnia symptoms and restless legs syndrome were equally prevalent in both groups.

Conclusions

Almost half of this sample fulfilled EDS criteria. EDS individuals had shorter sleep latency, greater sleep efficiency, higher arousal index and AHI than non-EDS participants. EDS was not associated to differences in oxygen saturation. In multivariate analysis, being actively working was associated to EDS.

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most prevalent sleep breathing disorder¹⁻³. It is a chronic disease characterized by recurrent episodes of partial or complete cessation of upper airway airflow during sleep⁴. Its clinical picture includes snoring, witnessed apneas during sleep, as well as daytime manifestations, such as excessive daytime sleepiness (EDS), fatigue, mood complaints, concentration and attention deficits, morning headaches, etc.⁴. EDS is associated to increased risks for accidents and reduced cognitive and work performance, but poorly perceived by many patients^{5,6}. Moreover, EDS in OSA patients was associated to hypertension⁷, insulin resistance⁸ and increased mortality⁹.

Although EDS is not universally present nor usually correlated to OSA severity, it is considered to be one of the most important consequences of the sleep disorder^{4,10}. EDS is generally thought to be related to nocturnal hypoxemia^{11,12}, to greater sleep fragmentation¹³, due to frequent arousals after hypopneas or apneas or to REM sleep or slow wave sleep disruption¹⁰. Mood factors (e.g., depression) and metabolic factors (such as obesity and diabetes) may also play a role in sleepiness and fatigue in OSA population^{14,15}.

However, clinical evaluation of EDS in this context is complicated, since patients tend to misinterpret it as fatigue, tiredness, lack of energy¹⁶. Objective means to evaluate EDS are more expensive and not available in every center, including multiple sleep latency test. Subjective EDS measures include use of specific inventories, such as Epworth sleepiness scale (ESS). Opposite to objective tools, ESS reflects one's subjective assessment of sleepiness in relation to daily activities¹⁶. Some argued that associations between EDS and ESS scores are not strong nor consistent^{5,17,18}.

The study aim was to describe clinical and polysomnographic characteristics related to EDS among adult OSA patients.

Material and Methods

This was a prospective, cross-sectional study, including consecutive adult individuals referred for diagnostic polysomnography (PSG) at Santa Casa Hospital, Porto Alegre, Brazil, between March, 2014 and March, 2015 (n = 627). All participants had OSA diagnosis. Exclusion criteria were participation refusal (n = 4), age < 18 years (n = 9), mental deficiency (n = 3), and dementia (n = 2). Additional exclusion criteria were AHI < 5/hour, Beck's Depression Inventory (2nd edition) (BDI – II) ≥ 20 (n = 86; cut-off point for moderate to severe depression symptoms), and chronic use of sedative and hypnotic drugs (n = 12). No participant was on treatment with narcotics at the time of evaluation. EDS was defined as a score of

Brazilian Version of Epworth Sleepiness Scale (ESS) >10 ^{19,20}. Study sample (n = 392) was divided into two groups according to presence of EDS (FIGURE 1).

Study protocol was already explained in detail elsewhere (PAGES). Participants were asked about their work situation (possible categories included employed, unemployed, retired or house-person). For people working outside the household, we questioned about work shift (day, night, variable). We considered as active workforce population all individuals with paid work at the moment of evaluation. Questionnaires included Beck's Anxiety Inventory (BAI) and BDI-II. BAI was employed to assess anxiety level with a cut-off value ≥ 16 for clinically relevant anxiety. OSA was diagnosed when $AHI \geq 5$ obstructive events/hour. OSA severity was graded as mild (AHI between 5 and 15/h), moderate (AHI between 15 and 30/h) and severe (AHI ≥ 30 /h). Chronic insomnia symptoms were present when there was at least one of the following: (1) difficulty initiating asleep (sleep onset insomnia), (2) difficulty maintaining sleep (sleep maintenance insomnia), and (3) waking up earlier than desired (early awakening insomnia), for ≥ 3 times/week for ≥ 3 months⁴. Restless legs syndrome (RLS) diagnosis was based on International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) criteria²¹ and RLS severity was measured by Brazilian Portuguese version of the IRLSSG severity scale²². All patients were submitted to full-night level I PSG, according to current AASM criteria²³. PSG was evaluated by the same board-certified neurologist (FGS).

All participants completed and signed written informed consent forms. The study protocol was previously approved by Santa Casa Hospital's ethics committee (protocol number 839.497).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by SPSS, version 20. Descriptive data were showed in absolute and relative frequencies for categorical variables. Results for continuous variables with normal distribution were expressed as mean and standard deviation (\pm) and those with non-normal distribution were expressed as median and dispersion (minimum and maximum values). Data normality was evaluated by Kolmogorov-Smirnoff test. Proportions were compared employing Chi square test. Continuous variables were compared using two-tailed student's t tests for variables with normally distributed data and Mann-Whitney U test for non-normally distributed data. Multivariate logistic regression analysis was used to examine predictive factors of EDS among OSA participants. Results are presented as odds ratios (OR)

with 95% confidence intervals (95%CI). Pearson's correlation was used to compare quantitative data and ESS score. All statistical tests were 2-tailed with a 0.05 significance level.

Results

A total of 392 individuals were included in this study. EDS prevalence was 45.7%. Median ESS score was 10 (0 – 24). Almost two thirds were male (61.5%), mean age was over 50 years old (52.7 ± 14.1). Obesity was diagnosed in almost half of the sample (48.5%). Daily caffeine consumption was an almost ubiquitous habit (90.1%). OSA was predominantly severe (47.4%), followed by moderate (28.8%) and mild (25.8%) severity phenotypes.

ESS score was higher in EDS group (15 [11 – 24] versus 7 [0 – 10]; $p < 0.0001$). Male sex was associated to EDS (OR = 1.62; 95%CI 1.07 – 2.45). EDS group was younger than non-EDS (OR age ≥ 60 years old = 0.61; 95%CI 0.39 – 0.95). A negative correlation was observed between ESS score and age ($r = -0.134$; $p = 0.008$) (FIGURE 2). There was no difference related to race, marital status or educational level (data not shown). Obesity prevalence was similar in both groups (52.0 versus 45.5%; $p = 0.224$), but there was a correlation between body mass index and ESS score ($r = 0.119$; $p = 0.019$) (FIGURE 2). Subjective sleep duration was similar in both groups (7 [3 – 13] versus 7 [3 – 12] hours; $p = 0.439$) and there was no correlation between ESS score and sleep duration ($r = -0.049$; $p = 0.337$). Hypothyroidism (OR = 0.41; 95%CI 0.20 – 0.86; $p = 0.018$) and allergies (OR = 0.41; 95%CI 0.19 – 0.87; $p = 0.023$) were the two previous conditions negatively associated to EDS in this sample. TABLE 1 shows clinical and demographic data related to EDS presence.

Work status was associated to EDS (TABLE 1 and FIGURE 3). There was no association to work shift. The difference was related to active employment versus non-active at-home activities (retired, unemployed, and house-persons) (76.0 versus 50.7%; $p < 0.0001$; OR = 3.07; 95%CI 1.99 – 4.75) (FIGURE 3). There was no difference related to subjective sleep hours and work status (data not shown).

Chronic insomnia symptoms prevalence was similar in both groups (29.6 versus 31.9%; $p = 0.661$). There was no difference related to insomnia phenotypic presentation: initial insomnia (8.9 versus 14.1%; $p = 0.156$); sleep fragmentation insomnia (17.3 versus 20.7%; $p = 0.441$) and early awakening insomnia (9.5 versus 12.7%; $p = 0.340$). Non-EDS participants had greater insomnia symptoms duration in comparison to EDS patients (2 [0.4 – 50] versus 5 [0.4 – 60] years; $p = 0.016$). Nonrestorative sleep was prevalent in this sample (43.1%) and it

predominated among EDS participants (53.1 versus 34.7%; $p < 0.0001$; OR 2.12; 95%CI 1.41 – 3.19).

RLS prevalence was similar in both groups (16.2 versus 17.8%; $p = 0.688$) and there was no difference in RLS phenotype (chronic RLS 59.3 versus 52.8%; $p = 0.789$). IRLSSG scale score was not correlated to ESS score ($r = 0.038$; $p = 0.772$).

Both BAI (8 [0 – 48] versus 7 [0 – 43]; $p = 0.014$) and BDI – II scores (9 [0 – 19] versus 7 [0 – 19]; $p = 0.029$) were higher in EDS in comparison to non-EDS group. There was a positive correlation between ESS score and both BAI ($r = 0.139$; $p = 0.006$) and BDI – II ($r = 0.108$; $p = 0.033$) (FIGURE 2). Anxiety prevalence was non-significantly higher among EDS participants (8.4 versus 5.6%; $p = 0.320$).

Polysomnographic findings were compatible with EDS complaints, as EDS group showed shorter sleep and REM sleep latencies, greater sleep efficiency and total sleep time. EDS group showed greater sleep fragmentation (evaluated by arousal index), related to greater AHI. Oxy-hemoglobin saturation parameters were not different in study groups. TABLE 2 shows polysomnographic characteristics of the sample. Pearson's correlations between ESS score and polysomnographic parameters are presented on TABLE 3 and FIGURE 4.

EDS was more prevalent among severe OSA (50.8 versus 40.8%; $p = 0.053$; OR = 1.5; 95%CI 1.00 – 2.24). There was no difference in EDS prevalence in mild (22.3 versus 28.6%) and moderate OSA (26.8 versus 30.5%; $p = 0.435$).

In multinomial logistic regression analysis, we did include the most relevant association factors to EDS, employing an age cut-off of 60 years old. As body mass index was correlated to ESS and obesity is a confounder for severe OSA, we included obesity in the analysis. In this model, the only significant factor associated to EDS was active employment. There was a trend to negative association to hypothyroidism. TABLE 4 shows the multivariate analysis results.

Discussion

Almost half of participants fulfilled EDS criteria. EDS was more frequent among younger and male participants who were actively working. In multinomial logistic regression analysis, only active out-of-household work was associated to greater EDS prevalence. Polysomnographic findings associated to EDS included lower sleep and REM sleep latencies, higher sleep efficiency, arousal index, and AHI. None of the oxygen saturation parameters were associated to EDS.

Despite some important methodological issues, our EDS prevalence was within limits from previous researches. EDS prevalence ranged from 44 to 87.2%^{6,12,16,24-26}. This is much higher than EDS frequency in general population, estimated in less than 10%¹⁴.

EDS participants were younger and there was correlation between age and ESS. After control for confounders, age was no longer associated to greater EDS prevalence. Younger age was associated to greater EDS in OSA patients^{10,12,25,27}. Age was not associated to EDS in some studies^{6,10,24,26,28}.

Male sex was associated to more EDS in univariate analysis, but we no longer identified this association after multinomial regression. No relation to sex was also described by previous studies^{6,10,12,24}.

Obesity was not associated to EDS in our study, but there was a correlation between body mass index and ESS. Obesity and higher body mass index were associated to EDS in previous works²⁶⁻²⁸, but this finding is not consensual^{6,10,12,24}.

Hypothyroidism was negatively associated to EDS, but there was not significant. We did not find any other study that reported this association. As all participants had hypothyroidism diagnosis were treated with levothyroxine, this may explain the trend between two conditions.

Anxiety was not associated to EDS. Higher levels of depression and anxiety were associated to EDS²⁶. The lack of association may be due to the exclusion of participants with depression symptoms.

Polysomnographic findings suggest that sleep fragmentation, due to greater AHI, may play a role in EDS related to OSA. On the other hand, we were not able to associate oxygen saturation parameters to EDS. Previous studies identified similar changes in PSG related to EDS, such as shorter sleep latency^{10,12,25}, shorter REM sleep latency²⁹, greater sleep efficiency^{10,16,25,27,29}, arousal index^{12,16,29}, AHI^{6,10,12,16,24,26,29,30}. Nonetheless, those findings are not consensual, once no differences on those PSG parameters were found by some researches²⁸). Opposed to our findings, association between EDS and lower oxygen saturation parameters during sleep was described in OSA individuals^{6,10,12,24,25,28}.

We also identified an increased in REM sleep percentual time, not in line with previous studies¹⁰. Sleep architecture changes were also described by others, such as decrease in percentual N1 and N2 percentual time¹⁰.

There was a trend to higher EDS prevalence among severe OSA participants, in univariate analysis. After correction for confounders, OSA severity was no longer associated to EDS.

In multinomial logistic regression model, we identified an important association between EDS and being actively working, independent of work shift. To the best of our knowledge, no other study evaluated active work and EDS among OSA individuals. It is probable that actively working people are more sleep deprived than others. As it is customary in our culture, we do believe that afternoon naps might have attenuated EDS complaints in people without work outside their household. Unfortunately, this was not anticipated and we did not evaluate such characteristic in our sample.

The main study strengths include our relatively large cohort of patients, and the exclusion of potential confounders, such as depression symptoms and sedative drugs. We also analyzed both clinical and polysomnographic data, which allow us a more complete evaluation of association factors. Our study limitations included lack of objective measures of EDS, such as multiple sleep latency test. Our EDS definition might have underestimated its real prevalence, since sleepiness misperception is frequent among OSA patients. Prevalence of chronic insomnia symptoms and anxiety was probably reduced in our sample due to exclusion criteria (no depression and no hypnotic drugs were allowed). There are inherent biases from the single-center, cross-sectional design, and from the selection of patients on a sleep clinic.

Further investigations on this subject are needed, since there are many unanswered questions. We believed that future studies on EDS in OSA population must include more detailed evaluation of sleep habits. It would be interesting to add some objective measures of EDS, such as multiple sleep latency test or maintenance of wakefulness test. Additionally, sleep diaries associated to actigraphy could be useful to document sleep duration, as sleep deprivation is a major risk factor for EDS.

Conclusions

There was a lack of association OSA severity phenotype and EDS, suggesting that respiratory compromise is not the only determinant of sleepiness in OSA. Our findings suggest that sleep fragmentation due to respiratory events might play a role in EDS pathophysiology. We failed to associate EDS to sleep oxygen saturation parameters. In multivariate analysis, being actively working outside household was the most relevant association factor to EDS.

TABLE 1 – DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE (n = 392)

Parameter	Total (n = 392)	EDS (n = 179)	No EDS (n = 213)	p
Mean age (years)	52.7±14.1	50.2±13.6	54.9±14.1	0.001
Age ≥ 60 years old	118 (30.1%)	44 (24.6%)	74 (34.7%)	0.036
Male sex [n (%)]	241 (61.5%)	121 (67.6%)	120 (56.3%)	0.029
Obesity [n (%)]	190 (48.5%)	93 (52.0%)	97 (45.5%)	0.224
BMI (kg·m ⁻²)	29.7 (20.0 – 61.9)	30.1 (20.0 – 59.3)	29.1 (20.0 – 61.9)	0.201
White [n (%)]	306 (78.1%)	139 (77.7%)	167 (78.4%)	0.903
Employment				
Day shift [n (%)]	213 (54.3%)	121 (67.6%)	92 (43.2%)	< 0.0001
Night shift [n (%)]	7 (1.8%)	7 (3.9%)	0	χ ² = 38.97
Variable shift [n (%)]	24 (6.1%)	8 (4.5%)	16 (7.5%)	DF = 5
Retired [n (%)]	101 (25.8%)	33 (18.4%)	68 (31.9%)	
House wife [n (%)]	45 (11.5%)	10 (5.6%)	35 (16.4%)	
Unemployed [n (%)]	2 (0.5%)	0	2 (0.9%)	
Lifestyle habits				
Daily caffeine [n (%)]	353 (90.1%)	164 (91.6%)	189 (88.7%)	0.399
Tobacco [n (%)]	36 (9.2%)	13 (7.3%)	23 (10.8%)	0.456
Alcohol [n (%)]	182 (46.4%)	84 (46.9%)	98 (46.0%)	0.919
Sedentary lifestyle [n (%)]	137 (34.9%)	58 (32.4%)	79 (37.1%)	0.341
Previous diseases and conditions				
Hypertension [n (%)]	183 (46.7%)	78 (43.6%)	105 (49.3%)	0.266
Diabetes [n (%)]	53 (13.5%)	21 (11.7%)	32 (15.0%)	0.376
Hypothyroidism [n (%)]	40 (10.2%)	11 (6.1%)	29 (13.6%)	0.018
Cardiopathy [n (%)]	43 (11.0%)	18 (10.1%)	25 (11.7%)	0.630
COPD [n (%)]	9 (2.3%)	4 (2.2%)	5 (2.3%)	1.000
Asthma [n (%)]	9 (2.3%)	2 (1.1%)	7 (3.3%)	0.190
Fibromyalgia [n (%)]	9 (2.3%)	2 (1.1%)	7 (3.3%)	0.190
Stroke [n (%)]	6 (1.5%)	3 (1.7%)	3 (1.4%)	1.000
Menopause [n (%)]	112/150 (74.7%)	42/57 (73.7%)	70/93 (75.3%)	0.848
Current medication use				
Antidepressants [n (%)]	62 (15.8%)	23 (12.8%)	39 (18.3%)	0.165
Lithium [n (%)]	4 (1.0%)	3 (1.7%)	1 (0.5%)	0.335

Qualitative data are expressed in absolute and relative (%) numbers. Quantitative data are expressed in mean and standard deviation (±) or median and dispersion (minimum – maximum). BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; DF = degrees of freedom.

TABLE 2 – POLYSOMNOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE (n = 392)

Parameter	Total (n = 392)	EDS (n = 179)	No EDS (n = 213)	p
Sleep latency (min)	13 (1 – 236.5)	11.5 (1 – 106.5)	14.5 (1 – 236.5)	0.001
REM sleep latency (min)	116.7 (31 – 432)	103.2 (31 – 424.5)	124.5 (32 – 432)	0.007
Sleep efficiency (%)	85.9 (21.2 – 98.9)	86.7 (45.6 – 98.9)	84.7 (21.2 – 97.1)	0.001
Total sleep time (min)	377.5 (87 – 481)	384.5 (187.5 – 473.5)	375 (87 – 481)	0.016
% N1 stage	5.1 (0.5 – 48.2)	5 (0.7 – 21.9)	5.2 (0.5 – 48.2)	0.392
% N2 stage	56.7±11.8	56.9±12.3	56.5±11.4	0.742
% N3 stage	22.9±11.4	22.2±11.5	23.4±11.4	0.312
% REM sleep	14.4±6.2	15.1±6.2	13.8±6.2	0.034
Arousal index (/h)	33.5 (8.4 – 115.2)	35.1 (8.4 – 115.2)	32.8 (10.8 – 108.5)	0.026
AHI (/h)	26.7 (5.1 – 122.1)	30.8 (5.6 – 118.4)	23.9 (5.1 – 122.1)	0.006
Basal O ₂ saturation (%)	95 (81 – 99)	95 (90 – 99)	94 (81 – 98)	0.845
Mean O ₂ saturation (%)	92.4 (72 – 96.7)	92.4 (81 – 96.7)	92.4 (73 – 96.3)	0.878
Minimum O ₂ saturation (%)	80 (60 – 94)	79 (60 – 93)	80 (61 – 94)	0.233
Maximum O ₂ saturation (%)	98 (94 – 100)	98 (94 – 100)	98 (94 – 100)	0.094
% sleep time O ₂ < 90%	9 (0 – 95.8)	10 (0 – 90.8)	9 (0 – 95.8)	0.987
PLMS index (/h)	0 (0 – 83)	0 (0 – 36.5)	0 (0 – 83.0)	0.416

Quantitative data are expressed in mean and standard deviation (\pm) or median and dispersion (minimum – maximum). AHI = apnea-hypopnea index; EDS = excessive daytime sleepiness; REM = rapid eye movements; PLMS = periodic leg movements on sleep.

TABLE 3 – PEARSON'S CORRELATION BETWEEN EPWORTH SLEEPINESS SCALE SCORE AND QUANTITATIVE POLYSOMNOGRAPHIC PARAMETERS

Parameter	Pearson's correlation	p
Sleep latency	-0.131	0.0009
REM sleep latency	-0.102	0.046
Sleep efficiency	0.111	0.028
Total sleep time	0.096	0.058
% N1	0.018	0.715
% N2	0.063	0.214
% N3	-0.088	0.082
% REM	0.069	0.172
Arousal index	0.178	<0.0001
Apnea-hypopnea index	0.212	<0.0001
Basal O2 saturation	-0.035	0.490
Mean O2 saturation	-0.075	0.141
Maximum O2 saturation	0.091	0.028
Minimum O2 saturation	-0.111	0.073
% time O2 saturation < 90%	0.060	0.235
Periodic limb movement on sleep index	-0.026	0.611

N1 = non-REM sleep stage 1; N2 = non-REM sleep stage 2; N3 = non-REM sleep stage 3; REM = rapid eye movements.

TABLE 4 – MULTINOMINAL LOGISTIC REGRESSION OF SIGNIFICANT FACTORS ASSOCIATED TO EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS

Characteristic	Odds ratio	95% confidence interval	p
Male sex	0.98	0.61 – 1.58	0.985
Age ≥ 60 years	1.18	0.66 – 2.10	0.576
Obesity	1.28	0.81 – 2.01	0.291
Active employment	3.13	1.80 – 5.46	< 0.0001
Hypothyroidism	0.46	0.21 – 1.01	0.054
Severe OSA	1.36	0.86 – 2.16	0.185

OSA = obstructive sleep apnea.

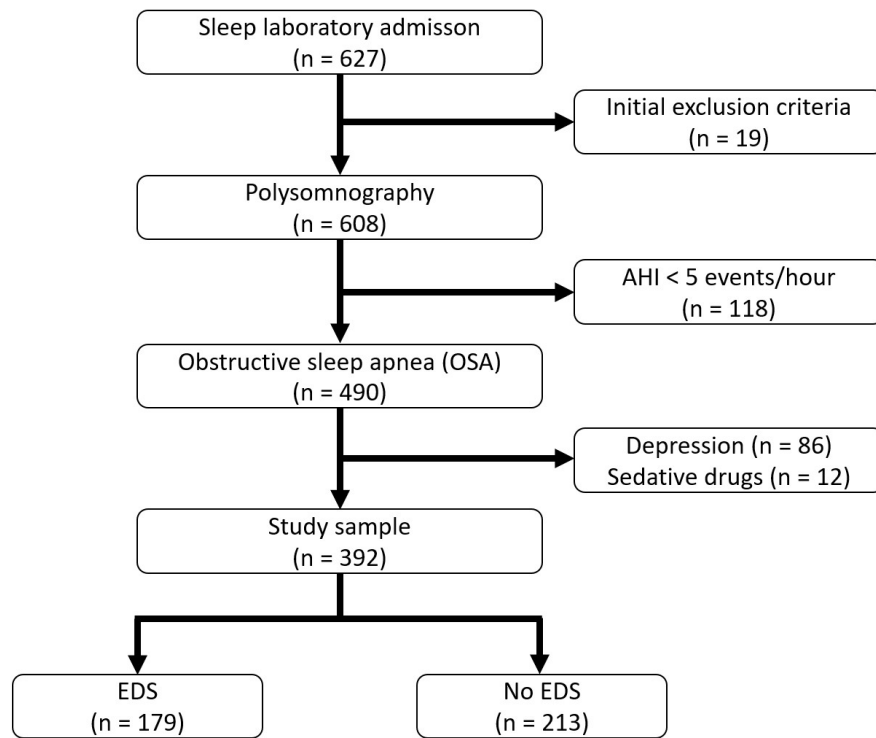


FIGURE 1 – Study flowchart and patient selection.

AHI = apnea-hypopnea index; EDS = Excessive daytime sleepiness; OSA = obstructive sleep apnea

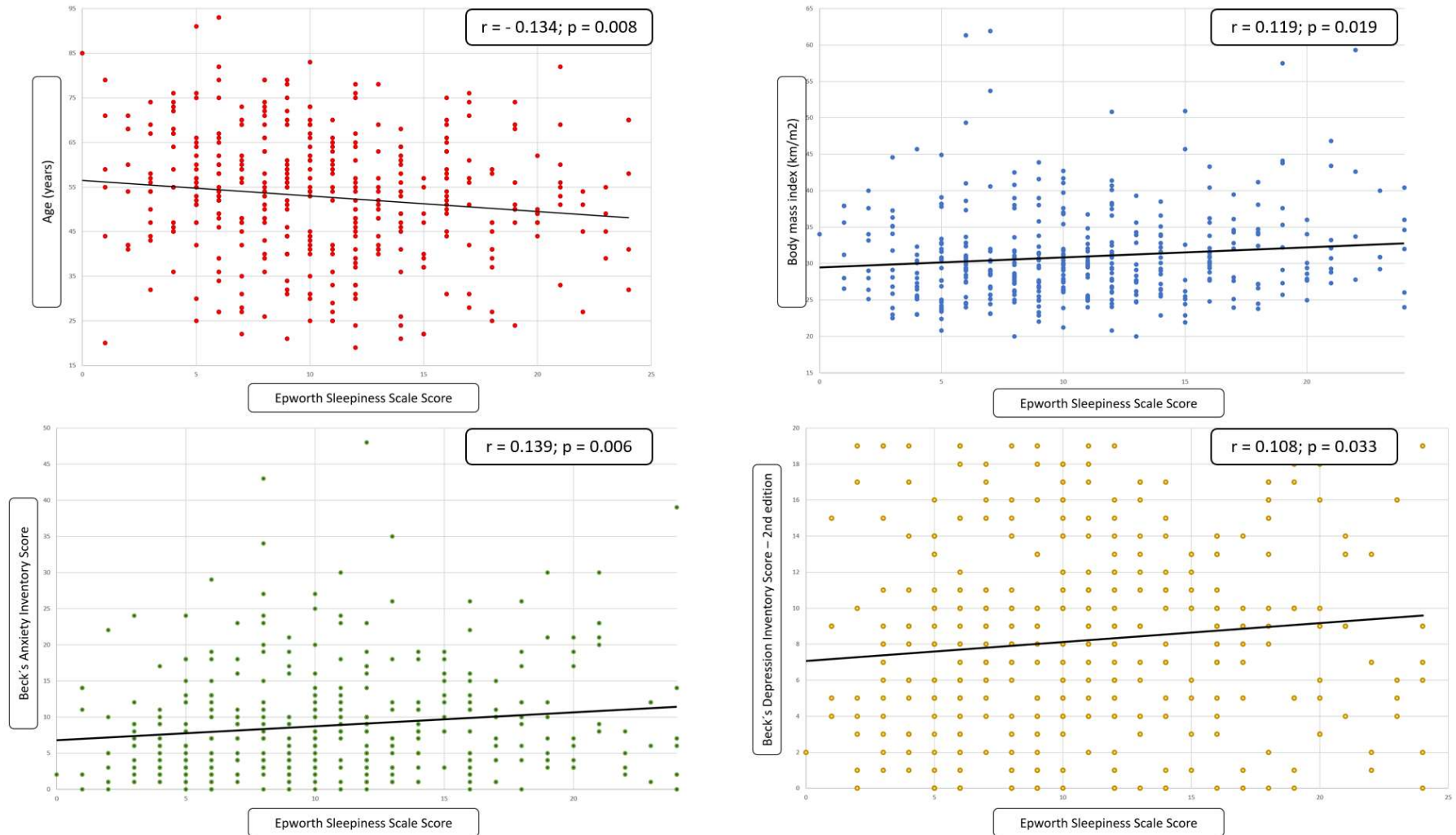


FIGURE 2 – Correlations (Pearson) between Epworth sleepiness scale score and age, body mass index, Beck's anxiety inventory score and Beck's depression inventory score – 2nd edition.

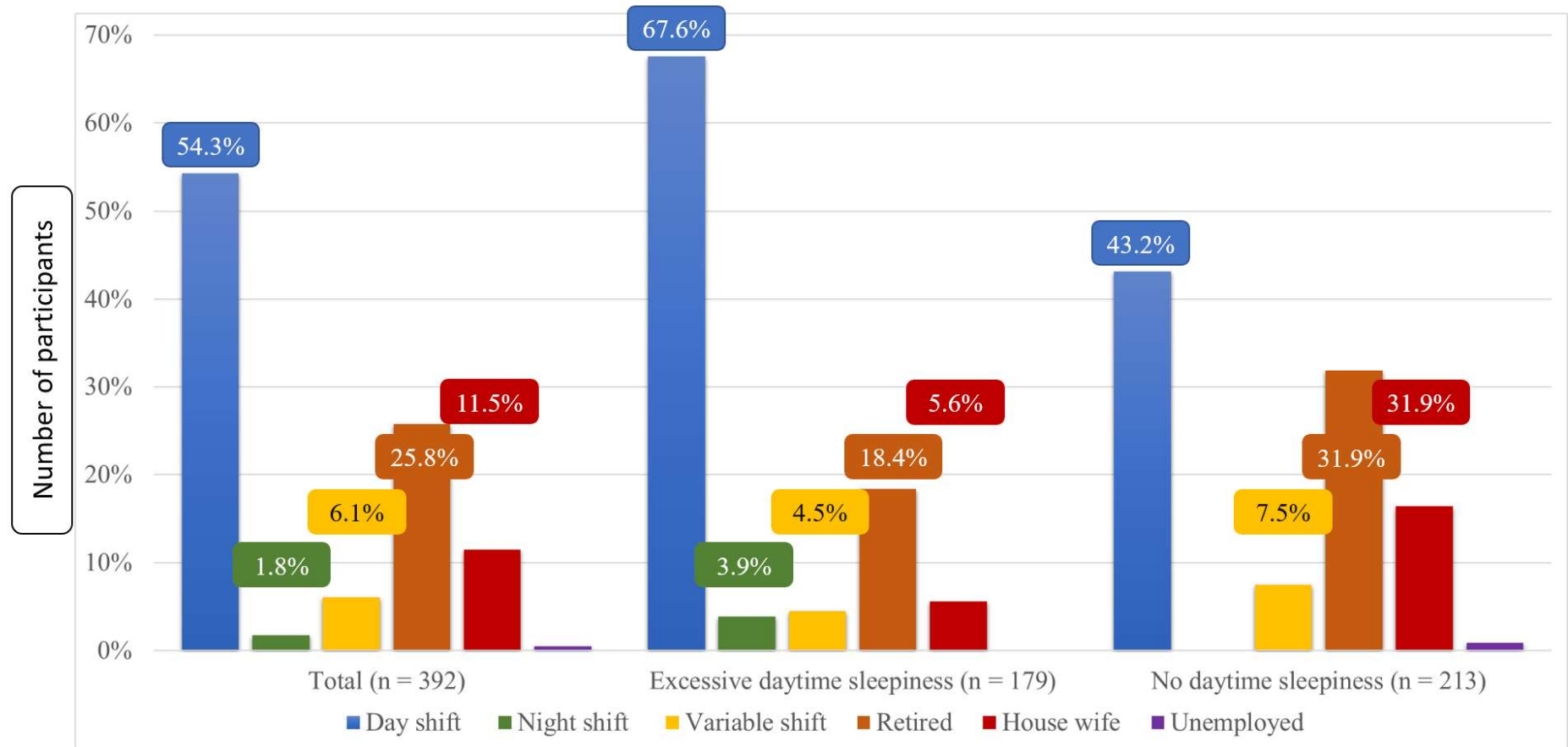


FIGURE 3 – Employment status divided by excessive daytime sleepiness presence. Active workforce population included all participants with paid work.

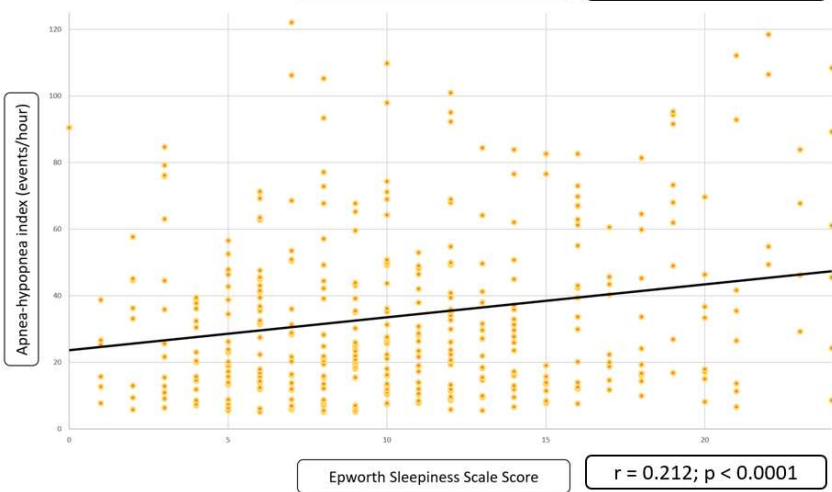
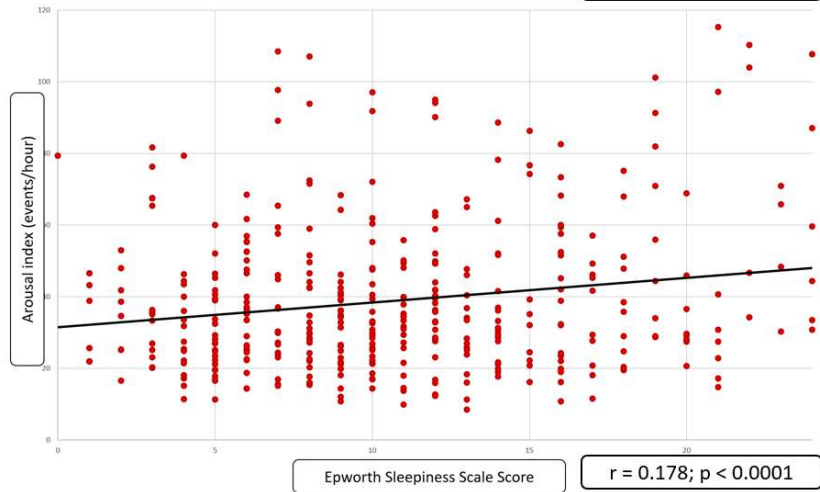
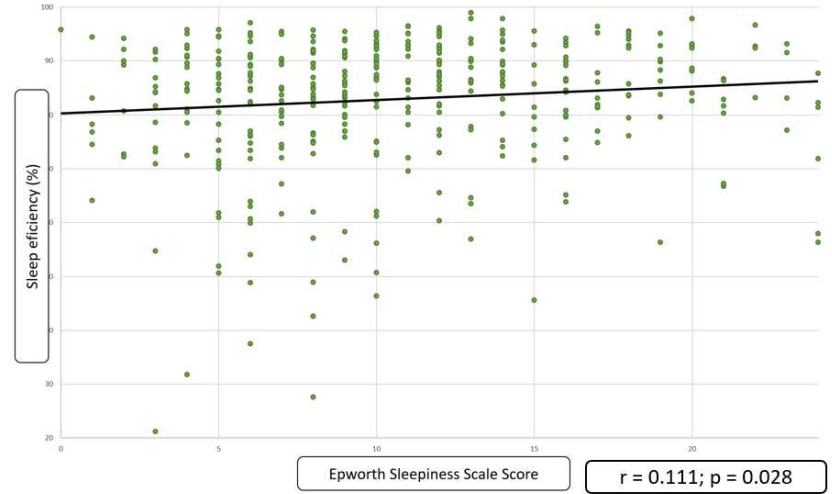
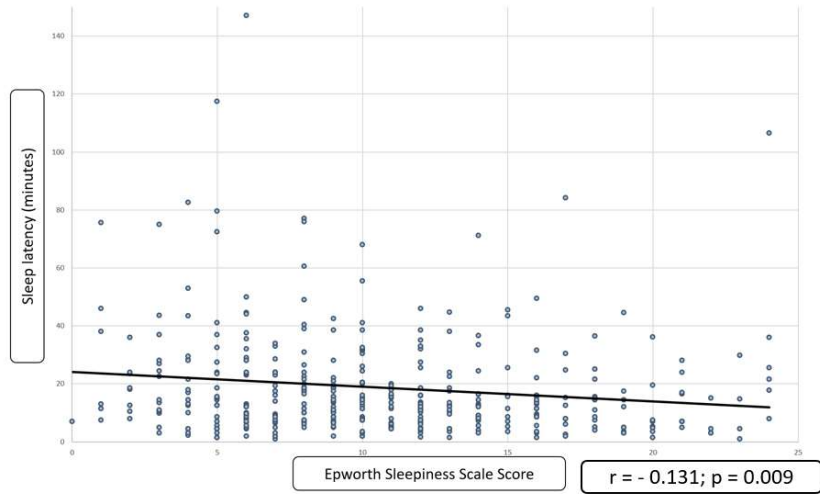


FIGURE 4 – Correlations between relevant polysomnographic findings and Epworth sleepiness scale score.

References

1. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-143. doi:10.1513/pats.200709-155MG.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-1235.
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-446. doi:10.1016/j.sleep.2009.10.005
4. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders.* 3rd ed. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
5. Chervin RD, Aldrich MS. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology.* 1999;52(1):125-131.
6. Jacobsen JH, Shi L, Mokhlesi B. Factors associated with excessive daytime sleepiness in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2013;17(2):629-635. doi:10.1007/s11325-012-0733-z
7. Ren R, Li Y, Zhang J, et al. Obstructive sleep apnea with objective daytime sleepiness is associated with hypertension. *Hypertension.* 2016;68(5):1264-1270.
8. Barceló A, Barbé F, De La Peña M, et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax.* 2008;63(11):946-950. doi:10.1136/thx.2007.093740
9. Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, et al. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. *Sleep.* 2011;34(4):435-442. doi:10.1093/sleep/34.4.435
10. Roue N, Gomez S, Mediano O, et al. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med.* 2008;9(7):727-731.
11. Bedard MA, Montplaisir J, Richer F, Malo J. Nocturnal hypoxemia as a determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. *Chest.* 1991;100(2):367-370. doi:10.1378/chest.100.2.367
12. Oksenberg A, Arons E, Nasser K, Shneor O, Radwan H, Silverberg DS. Severe obstructive sleep apnea: sleepy versus nonsleepy patients. *Laryngoscope.* 2010;120(3):643-648. doi:10.1002/lary.20758

13. Colt HG, Haas H, Rich GB. Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1991;100(6):1542-1548. doi:10.1378/chest.100.6.1542
14. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: The role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4510-4515. doi:10.1210/jc.2005-0035
15. Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein RR. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev*. 2009;13(6):437-444. doi:10.1016/j.smr.2009.04.001
16. Seneviratne U, Puvanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: Prevalence, severity, and predictors. *Sleep Med*. 2004;5(4):339-343. doi:10.1016/j.sleep.2004.01.021
17. Sangal RB, Sangal JM, Belisle C. Subjective and Objective Indices of Sleepiness (ESS and MWT) are Not Equally Useful in Patients with Sleep Apnea. *Clin EEG Neurosci*. 1999;30(2):73-75. doi:10.1177/155005949903000208
18. Trimmel K, Żebrowska M, Böck M, et al. Wanted: a better cut-off value for the Epworth Sleepiness Scale. *Wien Klin Wochenschr*. 2018;130(9-10):349-355. doi:10.1007/s00508-017-1308-6
19. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea; The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993;103(1):30-36. doi:10.1378/chest.103.1.30
20. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Portuguese-language version of the epworth sleepiness scale: Validation for use in Brazil | Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877-883.
21. Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*. 2014;15(8):860-873. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.025
22. Masuko AH, Carvalho LBC, Machado MAC, Morais JF, Prado LBF, Prado GF. Translation and validation into the Brazilian Portuguese of the restless legs syndrome rating scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(4):832-836. doi:10.1590/S0004-282X2008000600011
23. American Academy of Sleep Medicine. AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.

- (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Chicago, IL.: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
24. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto FJ. Sleepiness in Patients with Moderate to Severe Sleep-Disordered Breathing. *Sleep*. 2005;28(4):472-478. doi:10.1093/sleep/28.4.472
 25. Mediano O, Barceló A, de la Peña M, Gozal D, Agustí A, Barbé F. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2007;30(1):110-113. doi:10.1183/09031936.00009506
 26. Ye L. Factors influencing daytime sleepiness in Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Behav Sleep Med*. 2011;9(2):117-127.
 27. Hayashida K, Inoue Y, Chiba S, et al. Factors influencing subjective sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(5):558-563. doi:10.1111/j.1440-1819.2007.01707.x
 28. Lee SJ, Kang HW, Lee LH. The relationship between the Epworth Sleepiness Scale and polysomnographic parameters in obstructive sleep apnea patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(4):1143-1147. doi:10.1007/s00405-011-1808-3
 29. Sun Y, Ning Y, Huang L, et al. Polysomnographic characteristics of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2012;16(2):375-381. doi:10.1007/s11325-011-0515-z
 30. Chen R, Xiong KP, Lian YX, et al. Daytime sleepiness and its determining factors in Chinese obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2011;15(1):129-135. doi:10.1007/s11325-010-0337-4.

4. Anxiety and depression symptoms are not associated to disease severity in adult obstructive sleep apnea individuals

Abstract

Background

Clinical studies pointed out that an association between obstructive sleep apnea (OSA) and depression and anxiety is possible. The relationship between these conditions may be complicated since their symptoms can be very similar.

Objectives

Our purpose was to describe prevalence of depression and anxiety symptoms in OSA patients, as well as their association factors.

Material and methods

We performed a cross-sectional study including 490 adult OSA individuals (apnea-hypopnea index ≥ 5 /hour), referred to Santa Casa Hospital, from March 2014 to March 2015. Participants fulfilled Beck's anxiety inventory (BAI) and Beck's depression inventory (2nd edition) (BDI-II) to assess for anxiety and depression symptoms.

Results

Depression symptoms were identified in 14.1% and anxiety symptoms were present in 25.5%. Positive associations were found between female sex, chronic insomnia symptoms, and chronic diseases (chronic pulmonary obstructive disease, fibromyalgia). Restless legs syndrome was more prevalent in anxiety group. There was no correlation between apnea-hypopnea index and anxiety nor depression scores.

Conclusions

Anxiety and depression symptoms were prevalent among OSA individuals, but there was no association between these conditions' severities. Insomnia symptoms, chronic obstructive pulmonary disease and fibromyalgia were disorders associated to anxiety and depression among OSA population.

Keywords: obstructive sleep apnea; depression; anxiety; insomnia.

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is a very prevalent chronic condition among adults, affecting from 2 – 4 to 32.8%¹⁻³. Recurrent episodes of partial or complete upper airway obstruction during sleep are associated to intermittent oxygen desaturation and frequent arousals in this condition. Daytime chronic consequences of OSA are fatigue, lack of energy, excessive daytime sleepiness, memory and attention deficits, poor cognitive performance, and headaches, with consequent lower quality of life⁴⁻⁶.

The relationship between OSA, depression, and anxiety is complicated and not well understood since their manifestations can be overlapping, including fatigue, loss of interest, decreased libido and poor concentration⁷⁻⁹. Additionally, anxiety and depression are frequent comorbidities of chronic diseases, such as cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, etc., which are frequently comorbid to OSA^{7,10}. Some studies point towards an association between those conditions^{11,12}, but several others failed to do so^{4,7,13-17}. Furthermore, there is evidence that OSA treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) might result in mood improvement^{13,18-20}. On the other hand, some found out that anxiety and depression may interfere with CPAP adherence⁷.

This study has two parts. In the first one, we analyzed association factors and prevalence of depression symptoms in OSA. The second part was a similar analysis of anxiety symptoms in the same population.

Material and methods

Study population and design

We conducted a prospective, cross-sectional study, including consecutive adult individuals referred for investigation of OSA with diagnostic polysomnography (PSG) at Santa Casa Hospital, Porto Alegre, Brazil, between March, 2014 and March, 2015 (n = 627). The main inclusion criterion was OSA diagnosis (pages 146 - 154). After PSG, individuals with apnea-hypopnea index (AHI) < 5/hour (cut-off point for OSA diagnosis) were excluded (n = 118). Additional exclusion criteria were participation refusal (n = 4), age less than 18 years (n = 9), mental deficiency (n = 3), and dementia (n = 2). In the first part of the study, population

was split into two groups: with or without depression symptoms. In the second study part, the same sample, was classified according presence of anxiety symptoms (FIGURE 1).

All patients were submitted to a structured medical questionnaire. The study protocol was explained in detail elsewhere (pages 146 – 154). Participants were screened for excessive daytime sleepiness, insomnia symptoms, and restless legs/Willis-Ekbom disease (RLS/WED). Beck's Anxiety Inventory (BAI) was used to screen for anxiety symptoms. The inventory contains 21 items rated on a 4-point scale (0 – 3), with higher scores indicating greater anxiety. A cut-off value ≥ 22 for BAI was used for clinically relevant anxiety. Beck's Depression Inventory, second edition (BDI-II) was used to screen for depression symptoms. It contains 21 items rated on 4-point scales. Each item is scored from 0 to 3, with a total score range from 0 to 62; higher scores indicating greater depressive symptoms. For BDI-II, cut-off value for depression was set ≥ 20 ²¹.

All participants completed and signed written informed consent forms. The study protocol was previously approved by Santa Casa Hospital's ethics committee (protocol number 839.497).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by SPSS, version 20. Descriptive data were showed in absolute and relative frequencies for categorical variables. Results for continuous variables with normal distribution were expressed as mean and standard deviation (\pm) and those with non-normal distribution were expressed as median and dispersion (minimum and maximum values). Data normality was evaluated by Kolmogorov-Smirnoff test. Proportions were compared employing Chi square test. Continuous variables were compared using two-tailed student's t tests for variables with normally distributed data and Mann-Whitney U test for non-normally distributed data. Multivariate logistic regression analysis was used to examine predictive factors of depression or anxiety symptoms. Results are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95%CI). All statistical tests were 2-tailed with a 0.05 significance level.

Results

Depression symptoms were present in 14.1% (n = 66) and anxiety symptoms prevalence was 25.5% (n = 125). The median BDI-II score was 9 (0 – 33) and the median BAI was 8 (0 –

50). FIGURE 2 shows Pearson's correlation results between BAI and BDI-II. Depression and anxiety symptoms were simultaneously present in 44 participants (9.0%).

a) Depression symptoms in obstructive sleep apnea

Median BDI-II score in depression group was 24 (20 – 33) and in non-depression group was 8 (0 – 19) ($p < 0.0001$). BAI was higher among depression participants in comparison to others (19 [0 – 49] versus 7 [0 – 50]; $p < 0.0001$). Anxiety symptoms prevalence was higher in depression group (63.8 versus 19.2%; $p < 0.001$).

Female sex was associated to depression symptoms (OR 2.12, 95%CI 1.26 – 3.56; $p = 0.004$). Chronic obstructive pulmonary disease (OR 4.89; 95%CI 1.89 – 12.63; $p = 0.001$) and fibromyalgia (6.32 (95%CI 2.57 – 15.5); $p < 0.0001$) were more prevalent among depression symptoms participants. Hypnotic (OR 2.29; 95%CI 1.06 – 4.94); $p = 0.035$) and antidepressant drugs (OR 2.38; 95%CI 1.37 – 4.14); $p = 0.002$) were more frequently prescribed to depression group. TABLE 1 shows the main clinical and demographical data distribution by presence of depression symptoms.

Excessive daytime sleepiness was more prevalent among depression symptoms participants in comparison to others (66.7 versus 44.9%; $p = 0.001$; OR 2.45; 95%CI 1.44 – 4.20; $p = 0.001$). ESS scores were higher among the former group (13 [0 – 24] versus 10 [0 – 24]; $p < 0.0001$). There was a positive correlation between BDI-II and ESS scores (FIGURE 3).

Insomnia symptoms were frequent in this sample (36.7%) and they predominate in depression group (OR 2.77; 95%CI 1.65 – 4.65; $p < 0.0001$). All insomnia phenotypes were more prevalent among depression symptoms individuals: sleep-onset insomnia (OR 2.66; 95%CI 1.50 – 4.72; $p = 0.001$), sleep-maintenance insomnia (2.31; 95%CI 1.34 – 3.99; $p = 0.003$), and early awakening insomnia (OR 3.51; 95%CI 1.98 – 6.21; $p < 0.0001$) (FIGURE 4). Nonrestorative sleep was more common among depression symptoms participants (73.9 versus 44.7%; $p < 0.0001$; OR 3.51; 95%CI 1.98 – 6.21; $p < 0.0001$).

RLS/WED prevalence (24.6 versus 17.6%; $p = 0.191$) and duration (10 (1 – 20) versus 5 (0.5 – 50); $p = 0.884$) were similar in both groups. RLS/WED IRLSSG severity score was higher among depression symptoms individuals (23.1 ± 5.7 versus 15.7 ± 6.3 ; $p < 0.0001$) (FIGURE 5). Chronic RLS/WED was more frequent in depression group (93.3 versus 58.3%; $p = 0.015$).

Hypnotic drugs (OR 2.29; 95%CI 1.06 – 4.94; $P = 0.035$) and antidepressants (OR 2.38; 95%CI 1.37 – 4.20; $p = 0.002$) were more frequently prescribed to depression symptoms

participants. Benzodiazepines were the hypnotic drug class more frequently used (OR 2.57; 95%CI 1.18 – 5.60; $p = 0.017$).

Sleep parameters evaluated by PSG were similar in study groups. There was no correlation between AHI and BDI – II ($r = 0.034$; 95%CI -0.061 – 0.127; $p = 0.450$). TABLE 2 presents PSG data distribution by presence of depression symptoms.

There was a trend to higher moderate OSA prevalence among depression symptoms groups (40.6 versus 28.7%; $p = 0.066$; OR 1.69; 95%CI 1.00 – 2.86; $p = 0.049$). Mild (21.7 versus 26.4%; $p = 0.461$) and severe OSA (37.7 versus 44.9%; $p = 0.296$) were similar in both groups.

In multinomial logistic regression, sex, chronic obstructive pulmonary disease and fibromyalgia were associated to depression among OSA individuals. Results of multinomial logistic regression of the most relevant factors associated to depression in OSA is presented on TABLE 3.

b) Anxiety symptoms in obstructive sleep apnea

BAI score was 22 (16 – 50) in anxiety group versus 6 (0 – 15) in non-anxiety symptoms group ($p < 0.0001$). Depression symptoms were more prevalent in anxiety group compared to others (35.2 versus 6.8%; $p < 0.0001$; OR 7.39; 95%CI 4.27 – 12.8; $p < 0.0001$). BDI-II was higher among anxiety patients (17 [0 – 33] versus 7 [0 – 28]; $p < 0.0001$). Anxiety symptoms were associated to female sex (OR 2.25; 95%CI 1.49 – 3.41; $p < 0.0001$) and to obesity (1.99; 95%CI 1.31 – 3.02; $p = 0.001$). TABLE 4 presents the main clinical and demographic characteristics distributed by anxiety symptoms.

Systemic diseases and conditions were associated to greater anxiety symptoms prevalence, such as hypertension (OR 1.68; 95%CI 1.11 – 2.54; $p = 0.013$), chronic obstructive pulmonary disease (OR 4.31; 95%CI 1.69 – 10.97; $P = 0.002$); fibromyalgia (OR 8.16; 95%CI 3.10 – 21.53; $P < 0.0001$); and history of allergies (OR 2.18; 95%CI 1.20 – 3.95; $p = 0.011$). Alcohol use was negatively associated to anxiety symptoms (OR 0.66; 95%CI 0.43 – 1.00; $p = 0.052$).

Psychotropic drug use was more frequent in anxiety symptoms group: hypnotics (OR 8.10; 95%CI 3.96 – 16.6; $p < 0.0001$), benzodiazepines (OR 8.04; 95%CI 3.83 – 16.9; $p < 0.0001$), antidepressants (OR 2.62; 95%CI 1.65 – 4.17; $p < 0.0001$), antipsychotics (OR 7.0; 95%CI 2.12 – 23.1; $p = 0.001$), and antiepileptic drugs (OR 3.41; 95%CI 1.51 – 7.70; $p =$

0.003). There was a trend to higher lithium use in anxiety symptoms individuals (OR 4.0; 95%CI 0.88 – 18.1; $p = 0.076$).

Excessive daytime sleepiness was more prevalent in anxiety group (59.2 versus 44.1%; $p = 0.004$; OR 1.84; 95%CI 1.22 – 2.78; $p = 0.004$). ESS score was higher among anxiety individuals compared to others (12 [0 – 24] versus 10 [0 – 24]); $p < 0.0001$). BAI and ESS scores showed a positive correlation (FIGURE 6).

Chronic insomnia symptoms were more prevalent in anxiety group (56.0 versus 30.1%; $p < 0.0001$; OR 2.95; 95%CI 1.94 – 4.48; $p < 0.0001$). Sleep-onset insomnia (26.4 versus 14.2%; $p = 0.004$; OR 2.16; 95%CI 1.32 – 3.54; $p = 0.002$) and sleep-fragmentation insomnia symptoms (32.0 versus 18.6%; $p = 0.003$; OR 2.05; 95%CI 1.30 – 3.25; $p = 0.002$) were more frequent in anxiety symptoms patients. Early awakening insomnia prevalence was similar in both groups. Nonrestorative sleep was more prevalent in anxiety group (69.6 versus 41.6%; $p < 0.0001$; OR 3.20; 95%CI 2.08 – 4.95; $p < 0.0001$). Insomnia symptoms distribution by presence of anxiety symptoms is shown on FIGURE 7.

RLS/WED was more frequent in anxiety group (27.2 versus 15.65; $p = 0.005$; OR 2.02 (95%CI 1.24 – 3.28); $p = 0.005$). This association was persistent even after control for pro-RLS/WED medication use as confusion factor (OR 1.88; 95%CI 1.14 – 3.08; $p = 0.013$). IRLSSG Severity score was higher in anxiety group compared to others (19.9 ± 6.3 versus 15.4 ± 6.6 ; $p = 0.013$). There was a positive correlation between IRLSSG severity score and BAI – see figure 8. RLS/WED evolution period was similar between groups (5 (0.5 – 25) versus 6 (0.5 – 50); $p = 0.395$).

Some polysomnographic parameters exhibited some differences related to anxiety symptoms presence, such as a trend to higher REM sleep latency, greater percentual time of N2 stage and lower percentual time of REM sleep in anxiety group. No correlation was found between AHI and BAI ($r = 0.037$; 95%CI 0-0.048 – 0.133; $p = 0.413$). There were no differences related to respiratory findings. TABLE 5 shows the distribution of polysomnographic parameters by presence of anxiety symptoms.

OSA severity was similar in both groups: mild OSA prevalence was 25.6 versus 25.8% ($p = 1.000$); moderate OSA prevalence was 32.0 versus 29.9% ($p = 0.654$) and severe OSA prevalence was 42.4 versus 44.4% ($p = 0.754$).

After multinomial logistic regression, hypertension and allergies were no longer associated to anxiety. Multinomial logistic regression data are shown on TABLE 6.

Discussion

There was a higher prevalence of anxiety symptoms in comparison to depression complaints in this sample. For both symptoms, there was a positive association to female sex, chronic obstructive pulmonary disease and fibromyalgia. Insomnia symptoms and excessive daytime sleepiness were more prevalent in both anxiety and depression groups, but RLS/WED was associated only to anxiety symptoms. No correlation was found between AHI and BAI or BDI-II and OSA severity phenotype was not significantly associated to anxiety nor to depression symptoms.

Prevalence of depression and anxiety in our sample was within limits of previous reports, albeit some of them described mild to moderate levels of symptoms^{4,10,22}. Our prevalence values were lower than previous studies that used BDI (34.0 – 46.2%) and BAI (49.2 – 53.9%) as instruments^{11,18,23–25}. In a recent metaanalysis, there was a marked variation of prevalence for both depression (2.9 – 78%) and anxiety (2.9 – 70%) in OSA patients, which was likely due to different methodological issues. Most studies did diagnose anxiety and depression based only on questionnaires, such as BAI, BDI - II¹⁰. On the other hand, Björnsdóttir et al. found a prevalence of 15.5% for dysthymia and of 6% for major depression in an OSA sample by a structured interview¹⁶. In a small case-control study, Ishman et al. found a more than six time increase in depression prevalence among OSA patients¹¹. A much larger retrospective cohort (n = 4,060,504) found that depression (21.8%) and anxiety (16.7%) were more than twice as prevalent among OSA individuals (n = 118,105) as in general population¹².

Obesity was associated to greater anxiety prevalence (even after control for confounders) and there was a trend to obesity and depression. Obesity is often regarded as an association factor to depression and anxiety in OSA populations^{8,10,16,26,27}. This association is not consensual, as some studies did not find association between obesity or body mass index and depression and anxiety^{4,7}. Obesity may be a confounder factor in this context, as shown by Bardwell and colleagues that found that any association between sleep variables and mood symptoms disappeared after controlled for age, body mass index and hypertension²⁶.

Excessive daytime sleepiness was more frequent and severe among anxiety and depression groups. This is in line to other several studies, that identified a positive association between excessive daytime sleepiness and depression and anxiety scores among OSA individuals in several previous studies^{4,10,11,13,14}. In fact, only one study showed a lack of association between anxiety and depression and excessive daytime sleepiness¹⁷.

No association was found between OSA severity and prevalence of anxiety and depression. A relationship between OSA and anxiety or depression would be expected if the conditions were linked. Several studies failed to find any association between OSA severity and prevalence of depression or anxiety^{4,7,14-17,28}. Prevalence of anxiety and depression was inversely associated to OSA severity in some studies^{25,28}, even after adjusting for confounding factors. Prevalence of depressive symptoms was positively associated to OSA severity in some studies^{27,29}. Others found a sex-related link, with no association to OSA severity and depression or anxiety in men, but higher anxiety and depression among women^{30,31}.

Chronic insomnia symptoms were more prevalent among anxiety and depression groups. Few previous studies evaluated this association, identifying a positive correlation²⁵. Sleep-onset and early awakening insomnia were more frequent among OSA patients with depression¹⁶.

RLS/WED was associated to anxiety and not to depression in this sample. We fail to identify previous studies that evaluated the comorbidity between those conditions.

We found an important association between chronic obstructive pulmonary disease and fibromyalgia and anxiety and depression in this OSA population. This relationship was not found by any previous research to the best of our knowledge.

This is the first study to evaluate, in a prospective design, the presence of anxiety and depression symptoms in an OSA adult population in our country. The association between RLS/WED and anxiety was a novelty identified on our data. Perhaps its most significant contribution was to associate depression and anxiety with other comorbid conditions related to OSA, such as fibromyalgia and chronic obstructive pulmonary disease.

Some limitations were observed in this study. One of the most relevant is that we did not use DSM – V diagnostic criteria, key to more stringent identification of anxiety and depression. Therefore, our analysis was limited to presence of symptoms of depression and anxiety. Our choice of diagnostic tools can be also challenged, since BDI – II and BAI were not specifically validated for use in OSA patients, despite their frequent use on this field. Depression symptoms analysis was compromised by the relatively small sample size. In fact, it would be ideal to exclude individuals with previous anxiety and depression diagnosis and treatment. We were not able to do so, because our sample size would be too small to allow any comparison. Selection bias was due to inclusion of a convenience sample, chosen from a sleep clinic. As a single-center study, our findings may be not so generalized. The cross-sectional study design not allow us to address issues of causality.

Conclusions

No association was found between anxiety and depression symptoms severity and AHI, despite the relatively high prevalence of the former among OSA individuals. OSA patients with more severe anxiety and depression symptoms have higher chronic insomnia symptoms frequency. Anxiety was associated to RLS/WED. Chronic obstructive pulmonary disease and fibromyalgia were comorbidities associated to anxiety and depression among OSA population.

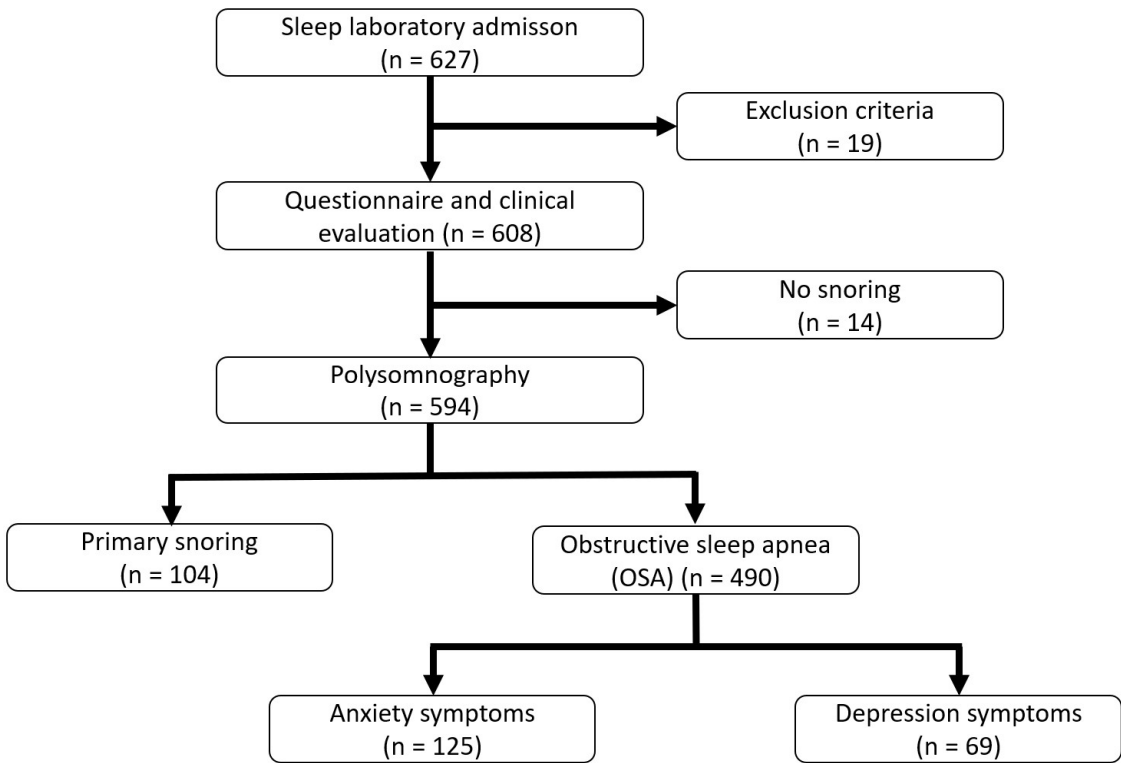


FIGURE 1 – STUDY FLOWCHART

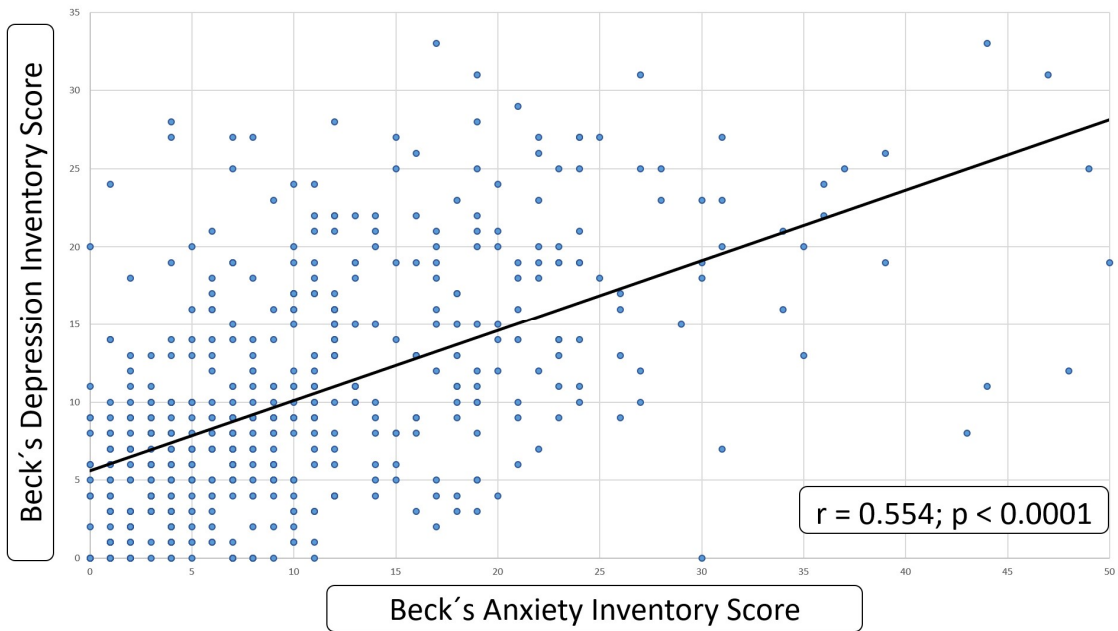


FIGURE 2 – PEARSON'S CORRELATION BETWEEN BECK'S ANXIETY INVENTORY AND BECK'S DEPRESSION INVENTORY (2nd EDITION) SCORES (n = 490)

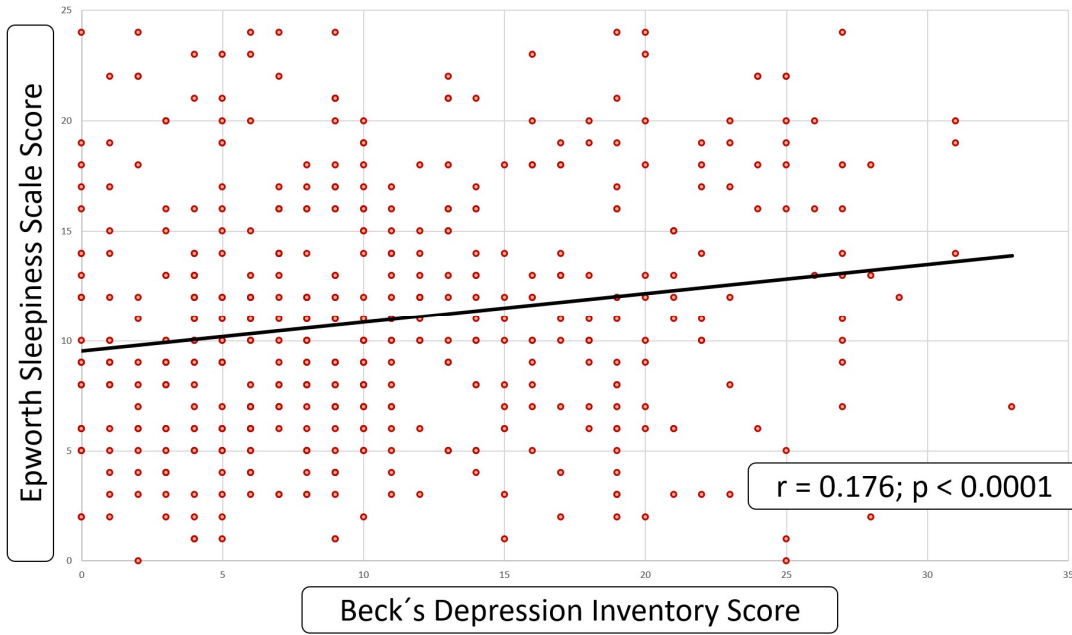


FIGURE 3 – PEARSON’S CORRELATION BETWEEN EPWORTH SLEEPINESS SCALE SCORE AND BECK’S DEPRESSION INVENTORY (2nd EDITION) SCORE (n = 490)

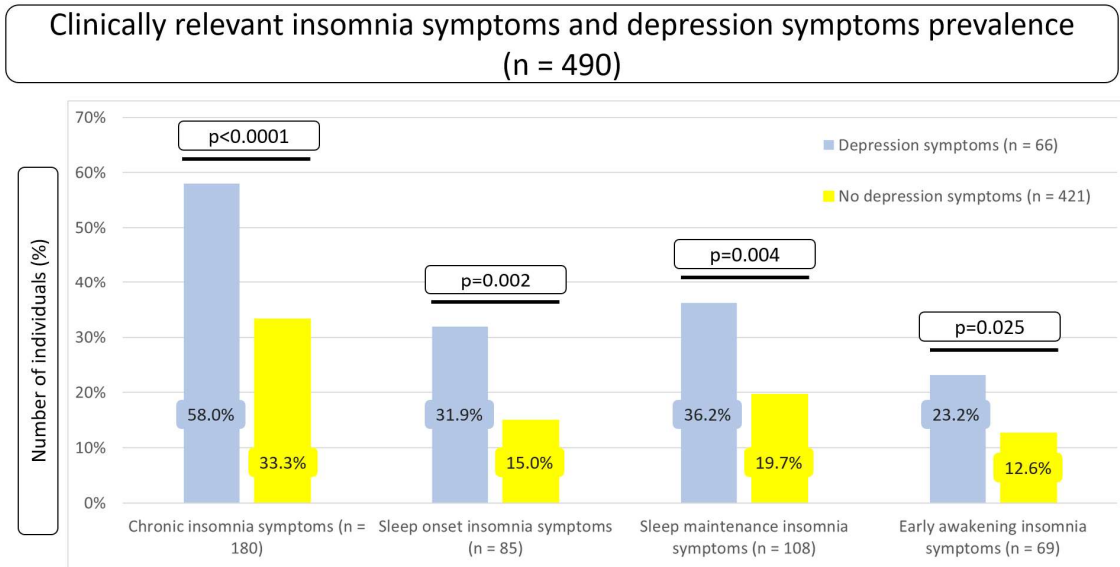


FIGURE 4 – DISTRIBUTION OF INSOMNIA SYMPTOMS AND DEPRESSION SYMPTOMS (n = 490)

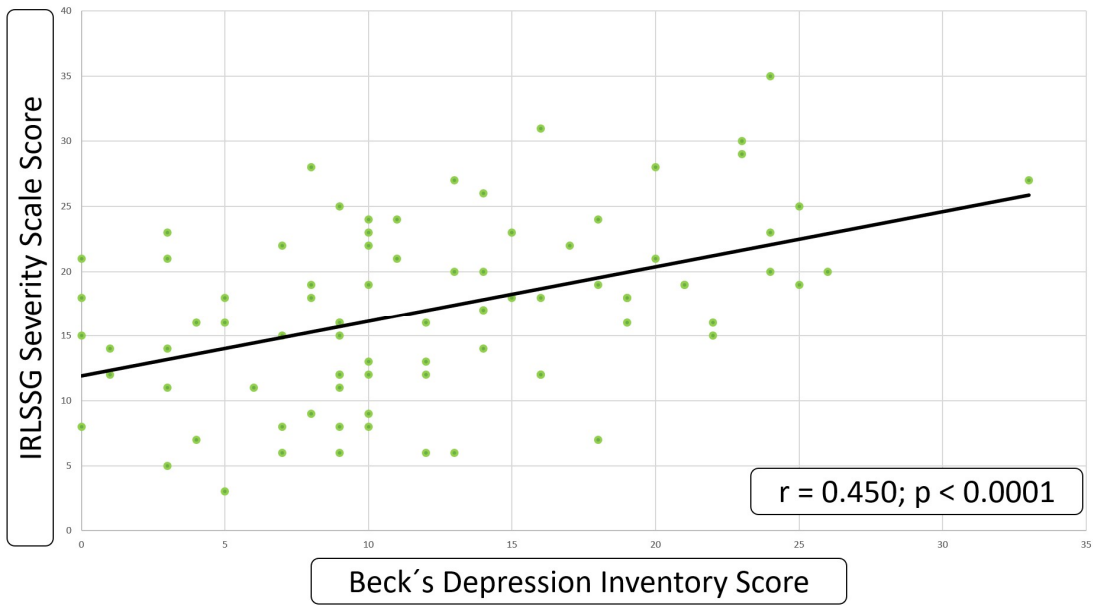


FIGURE 5 – PEARSON'S CORRELATION BETWEEN INTERNATIONAL RESTLESS LEGS SYNDROME STUDY GROUP SEVERITY SCALE SCORE AND BECK'S DEPRESSION INVENTORY (2nd EDITION) SCORE

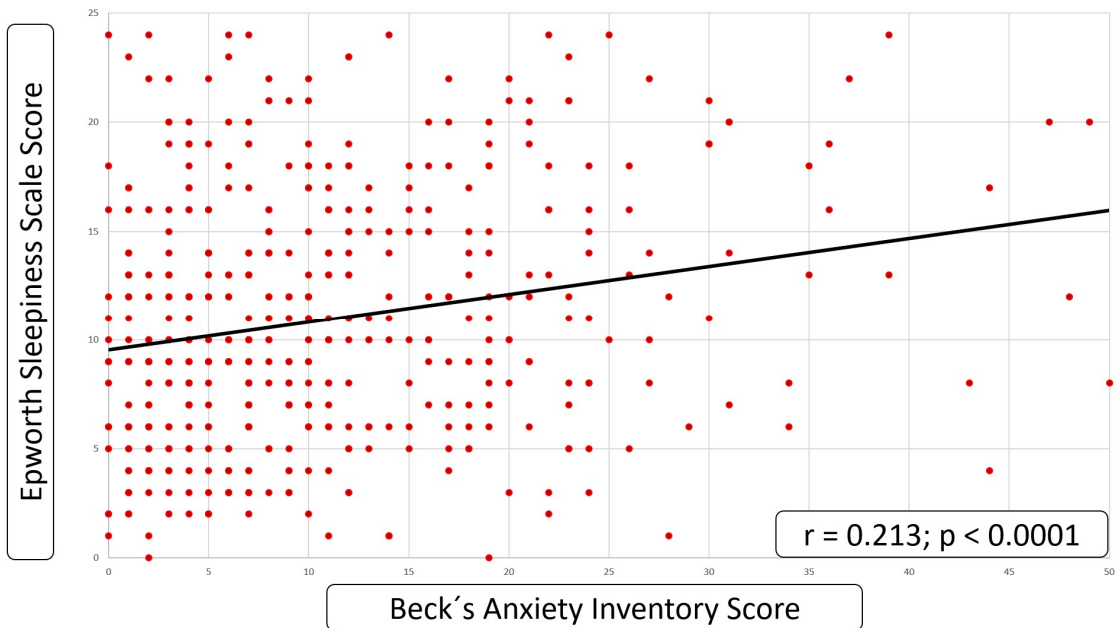


FIGURE 6 – PEARSON'S CORRELATION BETWEEN EPWORTH SLEEPINESS SCALE SCORE AND BECK'S ANXIETY INVENTORY SCORE (n = 490)

Clinically relevant insomnia symptoms and anxiety symptoms prevalence
(n = 490)

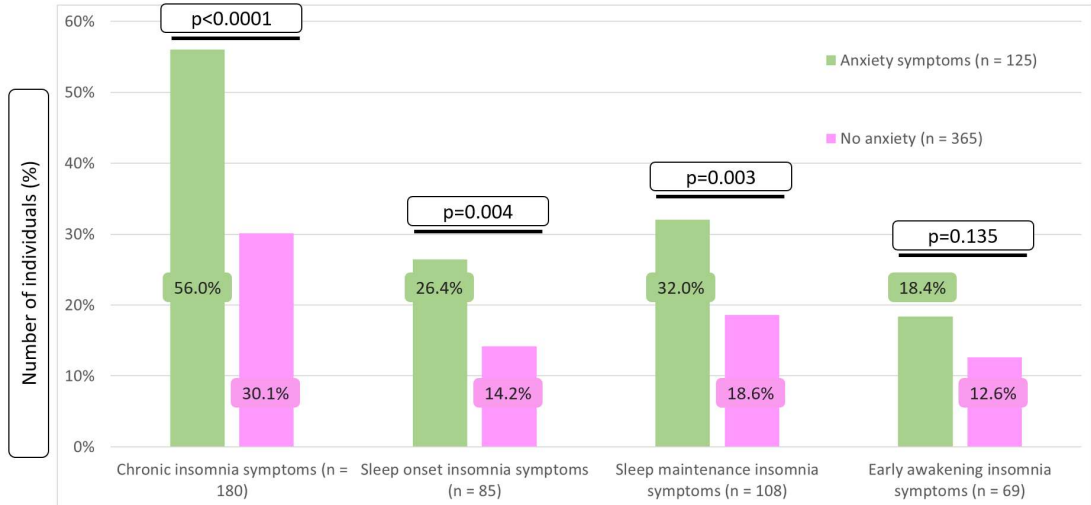


FIGURE 7 – DISTRIBUTION OF INSOMNIA SYMPTOMS AND ANXIETY SYMPTOMS (n = 490)

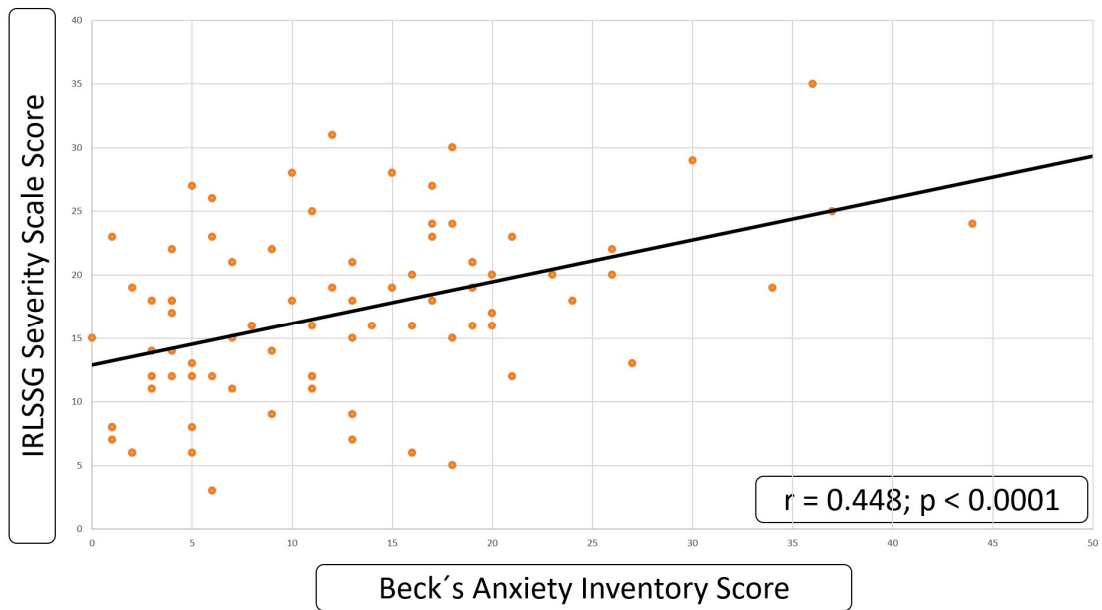


FIGURE 5 – PEARSON'S CORRELATION BETWEEN INTERNATIONAL RESTLESS LEGS SYNDROME STUDY GROUP SEVERITY SCALE SCORE AND BECK'S ANXIETY INVENTORY SCORE

TABLE 1 – MAIN DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA DISTRIBUTION BY PRESENCE OF DEPRESSION SYMPTOMS (n = 490)

Parameter	Total (n = 490)	Depression (n = 69)	No depression (n = 421)	p
Age (years)	54 (19 – 93)	51 (22 – 76)	54 (19 – 93)	0.451
Male Gender [n (%)]	277 (56.5%)	28 (40.6%)	249 (59.1%)	0.006
Obesity [n (%)]	244 (49.8%)	41 (59.4%)	203 (48.2%)	0.092
BMI (kg·m ⁻²)	29.8 (19 – 62.1)	31.6 (19 – 62.1)	29.6 (20 – 61.9)	0.056
White [n (%)]	385 (78.6%)	59 (85.5%)	326 (77.4%)	0.155
Lifestyle habits				
Daily caffeine [n (%)]	438 (89.4%)	60 (87.0%)	378 (89.8%)	0.526
Tobacco [n (%)]	48 (9.8%)	7 (10.1%)	41 (9.7%)	0.987
Alcohol [n (%)]	213 (43.5%)	26 (37.7%)	187 (44.4%)	0.359
Physical activity [n (%)]	159 (32.4%)	16 (23.2%)	143 (34.0%)	0.095
Previous diseases and conditions				
Hypertension [n (%)]	239 (48.8%)	39 (56.5%)	200 (47.5%)	0.194
Diabetes [n (%)]	68 (13.9%)	10 (14.5%)	58 (13.8%)	0.852
Hypothyroidism [n (%)]	53 (10.8%)	6 (8.7%)	47 (11.2%)	0.677
Cardiopathy [n (%)]	50 (10.2%)	4 (5.8%)	46 (10.9%)	0.281
COPD [n (%)]	19 (3.9%)	8 (11.6%)	11 (2.6%)	0.002
Asthma [n (%)]	10 (2.0%)	1 (1.4%)	9 (2.1%)	1.000
Allergy [n (%)]	52 (10.6%)	10 (14.5%)	42 (10.0%)	0.290
Rhinitis [n (%)]	158 (32.2%)	23 (33.3%)	135 (32.1%)	0.890
GE reflux [n (%)]	80 (16.3%)	17 (24.6%)	63 (15.0%)	0.053
Fibromyalgia [n (%)]	21 (4.3%)	10 (14.5%)	11 (2.6%)	<0.0001
Stroke [n (%)]	10 (2.0%)	3 (4.3%)	7 (1.7%)	0.155
Epilepsy [n (%)]	7 (1.4%)	1 (1.4%)	6 (1.4%)	1.000
Menopause [n (%)]	161/212 (76.7%)	31/42 (73.8%)	130/168 (77.4%)	0.684
Current psychotropic drugs in use				
Hypnotic drug [n (%)]	39 (8.0%)	10 (14.5%)	29 (6.9%)	0.050
Benzodiazepine [n (%)]	36 (7.3%)	10 (14.5%)	26 (6.2%)	0.023
Antidepressant [n (%)]	101 (20.6%)	24 (34.8%)	77 (18.3%)	0.003
Lithium [n (%)]	7 (1.4%)	1 (1.4%)	6 (1.4%)	1.000
Antipsychotic [n (%)]	13 (2.7%)	4 (5.8%)	9 (2.1%)	0.096
AED [n (%)]	25 (5.1%)	6 (8.7%)	19 (4.5%)	0.144

Continuous variables are expressed in median and dispersion (minimum and maximum values); AED = antiepileptic drug; BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; GE = gastroesophageal.

TABLE 2 – POLYSOMNOGRAPHY FINDINGS DISTRIBUTION ACCORDING TO PRESENCE OF DEPRESSION SYMPTOMS (n = 490)

Parameter	Total (n = 490)	Depression (n = 69)	No depression (n = 421)	p
Sleep latency (min)	13 (1 – 236.5)	12.5 (1 – 143.5)	13 (1 – 236.5)	0.581
REM sleep latency (min)	118.5 (31 – 438.5)	118 (35 – 438.5)	118.5 (31 – 432.0)	0.395
Sleep efficiency (%)	86.2 (9.5 – 98.9)	86.9 (9.5 – 98.4)	86.2 (21.2 – 98.9)	0.786
Total sleep time (min)	377 (36.5 – 481.5)	362.5 (36.5 – 481.5)	379.5 (87 – 481)	0.274
% N1 stage	5 (0.3 – 52.1)	4.5 (0.3 – 52.1)	5.0 (0.5 – 48.2)	0.261
% N2 stage	57.0 ± 12.1	57.9 ± 12.1	57.0 ± 11.8	0.572
% N3 stage	21.7 (0 – 57.2)	22.8 (0 – 47.2)	21.5 (0 – 57.2)	0.505
% REM sleep	14.6 (0 – 33.9)	14.1 (0 – 33.9)	14.6 (0 – 33.9)	0.412
Arousal index (/h)	33 (8.4 – 121.3)	30.1 (10.5 – 121.3)	33.3 (8.4 – 115.2)	0.939
AIH (/h)	26.1 (5.1 – 122.1)	22.8 (5.3 – 121.1)	26.5 (5.1 – 122.1)	0.923
Basal O2 saturation (%)	94 (81.99)	94 (90 – 98)	94 (81 – 99)	0.656
Mean O2 saturation (%)	92.4 (73 – 96.9)	92.7 (82.2 – 96.9)	92.4 (73 – 96.7)	0.811
Minimum O2 sat (%)	79 (58 – 98)	78 (58 – 90)	79 (60 – 94)	0.417
Maximum O2 sat (%)	98 (61 – 100)	98 (95 – 100)	98 (94 – 100)	0.732
% sleep time O2 < 90%	9.8 (0 – 98.7)	10.2 (0 – 86.3)	9.65 (0 – 98.7)	0.845
PLMS index (/h)	0 (0 – 83)	0 (0 – 51.2)	0 (0 – 83)	0.520

(*) = continuous variables are expressed in mean and standard deviation (\pm) or median and dispersion (minimum and maximum values); AIH = apnea-hypopnea index; N1 = non-REM sleep stage 1; N2 = non-REM sleep stage 2; N3 = non-REM sleep stage 3; PLMS periodic leg movements on sleep; REM = rapid eye movements; sat = saturation.

TABLE 3 – MULTINOMIAL LOGISTIC REGRESSION OF RELEVANT FACTORS ASSOCIATED TO DEPRESSION SYMPTOMS IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA INDIVIDUALS (n = 490)

Parameter	Odds ratio	95% confidence interval	p
Male sex	0.63	0.36 – 1.11	0.108
Obesity	1.36	0.78 – 2.36	0.271
COPD	4.33	1.57 – 11.9	0.005
Fibromyalgia	4.39	1.67 – 11.5	0.003
Insomnia symptoms	2.67	1.55 – 4.59	<0.0001

COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

TABLE 4 – MAIN DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA DISTRIBUTION BY PRESENCE OF ANXIETY SYMPTOMS (n = 490)

Parameter	Total (n = 490)	Anxiety (N = 125)	No anxiety (N = 365)	p
Age (years)	54 (19 – 93)	52 (21 – 93)	54 (19 – 91)	0.201
Male Gender [n (%)]	277 (56.5%)	52 (41.6%)	225 (61.6%)	<0.0001
Obesity [n (%)]	244 (49.8%)	78 (62.4%)	166 (45.5%)	0.001
BMI (kg·m ⁻²)	29.8 (19 – 62.1)	31.0 (19.0 – 62.1)	29.3 (20 – 61.9)	< 0.0001
White [n (%)]	385 (78.6%)	100 (80.0%)	285 (78.1%)	0.706
Lifestyle habits				
Daily caffeine [n (%)]	438 (89.4%)	112 (89.6%)	326 (89.3%)	1.000
Tobacco [n (%)]	48 (9.8%)	15 (12.0%)	33 (9.0%)	0.580
Alcohol use [n (%)]	213 (43.5%)	45 (36.0%)	168 (46.0%)	0.060
Physical activity	159 (32.4%)	36 (28.8%)	123 (33.7%)	0.322
Previous diseases and conditions				
Hypertension [n (%)]	239 (48.8%)	73 (58.4%)	166 (45.5%)	0.013
Diabetes [n (%)]	68 (13.9%)	18 (14.4%)	50 (13.7%)	0.881
Hypothyroidism [n (%)]	53 (10.8%)	15 (12.0%)	38 (10.4%)	0.619
Cardiopathy [n (%)]	50 (10.2%)	11 (8.8%)	39 (10.7%)	0.611
COPD [n (%)]	19 (3.9%)	11 (8.8%)	8 (2.2%)	0.002
Asthma [n (%)]	10 (2.0%)	2 (1.6%)	8 (2.2%)	1.000
Allergy [n (%)]	52 (10.6%)	21 (16.8%)	31 (8.5%)	0.012
Rhinitis [n (%)]	158 (32.2%)	47 (37.6%)	111 (30.4%)	0.150
GE reflux [n (%)]	80 (16.3%)	27 (21.6%)	53 (14.5%)	0.069
Fibromyalgia [n (%)]	21 (4.3%)	15 (12.0%)	6 (1.6%)	<0.0001
Stroke [n (%)]	10 (2.0%)	3 (2.4%)	7 (1.9%)	0.720
Epilepsy [n (%)]	7 (1.4%)	2 (1.6%)	5 (1.4%)	1.000
Menopause [n (%)]	161/212 (76.7%)	54/71 (76.1%)	107/139 (77.0%)	0.865
Current psychotropic medication in use				
Hypnotic drug [n (%)]	39 (8.0%)	27 (21.6%)	12 (3.3%)	<0.0001
Benzodiazepine [n (%)]	36 (7.3%)	25 (20.0%)	11 (3.0%)	<0.0001
Antidepressant [n (%)]	101 (20.6%)	42 (33.6%)	59 (16.2%)	<0.0001
Lithium [n (%)]	7 (1.4%)	4 (3.2%)	3 (0.8%)	0.074
Antipsychotic [n (%)]	13 (2.7%)	9 (7.2%)	4 (1.1%)	0.001
AED [n (%)]	25 (5.1%)	13 (10.4%)	12 (3.3%)	0.004

Continuous variables are expressed in median and dispersion (minimum and maximum values); AED = antiepileptic drug; BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; GE = gastroesophageal.

TABLE 5 – POLYSOMNOGRAPHY FINDINGS DISTRIBUTION ACCORDING TO PRESENCE OF ANXIETY SYMPTOMS (n = 490)

Parameter	Total (n = 490)	Anxiety (N = 125)	No anxiety (N = 365)	p
Sleep latency (min)	13 (1 – 236.5)	14.5 (1 – 147)	12.5 (1 – 236.5)	0.197
REM sleep latency (min)	118.5 (31 – 438.5)	130 (35 – 438.5)	116.5 (31 – 432)	0.067
Sleep efficiency (%)	86.2 (9.5 – 98.9)	86.7 (30.6 – 97.1)	86.2 (9.5 – 98.9)	0.361
Total sleep time (min)	377 (36.5 – 481.5)	364.5 (113 – 481.5)	384.5 (36.5 – 481)	0.181
% N1 stage	5 (0.3 – 52.1)	4.9 (0.3 – 23.7)	5.0 (0.5 – 52.1)	0.568
% N2 stage	57.0 ± 12.1	59.2 ± 12.4	56.4 ± 11.6	0.022
% N3 stage	21.7 (0 – 57.2)	21.7 (0 – 52.5)	21.8 (0 – 57.2)	0.229
% REM sleep	14.6 (0 – 33.9)	13.0 ± 7.2	14.8 ± 15.1	0.009
Arousal index (/h)	33 (8.4 – 121.3)	32.8 (11.5 – 121.3)	33.1 (8.4 – 118.4)	0.263
AHI (/h)	26.1 (5.1 – 122.1)	25.0 (5.4 – 121.1)	26.2 (5.1 – 122.1)	0.416
Basal O ₂ saturation (%)	94 (81 – 99)	95 (90 – 98)	94 (81 – 99)	0.987
Mean O ₂ saturation (%)	92.4 (73 – 96.9)	92.4 (82.2 – 96.9)	92.4 (73.0 – 96.7)	0.348
Minimum O ₂ sat (%)	79 (58 – 94)	79 (61 – 93)	80 (58 – 94)	0.600
Maximum O ₂ sat (%)	98 (61 – 100)	98 (94 – 100)	98 (94 – 100)	0.746
% sleep time O ₂ < 90%	98 (0 – 98.7)	11.5 (0 – 98.7)	9.3 (0 – 95.8)	0.163
PLMS index (/h)	0 (0 – 83)	0 (0 – 51.2)	0 (0 – 83)	0.294

Continuous variables are expressed in mean and standard deviation (\pm) or median and dispersion (minimum and maximum values); AHI = apnea-hypopnea index; N1 = non-REM sleep stage 1; N2 = non-REM sleep stage 2; N3 = non-REM sleep stage 3; PLMS periodic leg movements on sleep; REM = rapid eye movements; sat = saturation.

TABLE 6 – MULTINOMIAL LOGISTIC REGRESSION OF RELEVANT FACTORS ASSOCIATED TO ANXIETY SYMPTOMS IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA INDIVIDUALS (n = 490)

Parameter	Odds ratio	95% confidence interval	p
Male sex	0.62	0.39 – 0.98	0.042
Obesity	1.92	1.20 – 3.07	0.007
Hypertension	1.21	0.76 – 1.91	0.418
COPD	3.51	1.29 – 9.58	0.014
Fibromyalgia	4.81	1.68 – 13.8	0.003
Allergies	1.70	0.88 – 3.30	0.115
RLS/WED	1.84	1.07 – 3.18	0.028
Insomnia symptoms	2.67	1.70 – 4.20	<0.0001

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; RLS/WED = restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease.

References

1. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1217-1239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11991871>. Accessed February 8, 2017.
2. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-143. doi:10.1513/pats.200709-155MG
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-446. doi:10.1016/j.sleep.2009.10.005
4. Asghari A, Mohammadi F, Kamrava SK, Tavakoli S, Farhadi M. Severity of depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2012;269(12):2549-2553. doi:10.1007/s00405-012-1942-6
5. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
6. Zancanella E, Haddad FM, Oliveira LAMP, et al. Obstructive sleep apnea and primary snoring: Diagnosis | Apneia obstrutiva do sono e ronco primário: Diagnóstico. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(1 SUPPL. 1):S1-S16. doi:10.5935/1808-8694.2014S001
7. Kjelsberg FN, Ruud EA, Stavem K. Predictors of symptoms of anxiety and depression in obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2005;6(4):341-346. doi:10.1016/j.sleep.2005.02.004
8. Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein RR. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev.* 2009;13(6):437-444. doi:10.1016/j.smr.2009.04.001
9. BaHammam AS, Kendzerska T, Gupta R, et al. Comorbid depression in obstructive sleep apnea: an under-recognized association. *Sleep Breath.* 2016;20(2):447-456. doi:10.1007/s11325-015-1223-x
10. Garbarino S, Bardwell WA, Guglielmi O, Chiorri C, Bonanni E, Magnavita N. Association of Anxiety and Depression in Obstructive Sleep Apnea Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Behav Sleep Med.* November 2018:1-23. doi:10.1080/15402002.2018.1545649
11. Ishman SL, Cavey RM, Mettel TL, Gourin CG. Depression, sleepiness, and disease severity in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 2010;120(11):2331-2335. doi:10.1002/lary.21111

12. Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep*. 2005;28(11):1405-1411. doi:10.1093/sleep/28.11.1405
13. Reynolds CF, Kupfer DJ, McEachran AB, Taska LS, Sewitch DE, Coble PA. Depressive psychopathology in male sleep apneics. *J Clin Psychiatry*. 1984;45(7):287-290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6735987>. Accessed December 30, 2019.
14. Sforza E, de Saint Hilaire Z, Pelissolo A, Rochat T, Ibanez V. Personality, anxiety and mood traits in patients with sleep-related breathing disorders: effect of reduced daytime alertness. *Sleep Med*. 2002;3(2):139-145. doi:10.1016/s1389-9457(01)00128-9
15. Dominici M, Gomes M da M. Obstructive sleep apnea (OSA) and depressive symptoms. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(1):35-39. doi:10.1590/s0004-282x2009000100009
16. Björnsdóttir E, Benediktsdóttir B, Pack AI, et al. The prevalence of depression among untreated obstructive sleep apnea patients using a standardized psychiatric interview. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(1):105-112. doi:10.5664/jcsm.5406
17. Macey PM, Woo MA, Kumar R, Cross RL, Harper RM. Relationship between obstructive sleep apnea severity and sleep, depression and anxiety symptoms in newly-diagnosed patients. *PLoS One*. 2010;5(4):e10211. doi:10.1371/journal.pone.0010211
18. Means MK, Lichstein KL, Edinger JD, et al. Changes in depressive symptoms after continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2003;7(1):31-42. doi:10.1007/s11325-003-0031-x
19. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-931. doi:10.1056/NEJMoa1606599
20. Haddock N, Wells ME. The Association between Treated and Untreated Obstructive Sleep Apnea and Depression. *Neurodiagn J*. 2018;58(1):30-39. doi:10.1080/21646821.2018.1428462
21. Lam, Raymond W; Michalak, Erin E.; Swinson RP. Assessment Scales in Depression, Mania and Anxiety. *Assess Scales Depress Mania Anxiety*. 2010. doi:10.4324/9780203308356
22. Saunamäki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: A review. *Acta Neurol Scand*. 2007;116(5):277-288. doi:10.1111/j.1600-0404.2007.00901.x

23. Vandeputte M, de Weerd A. Sleep disorders and depressive feelings: A global survey with the Beck depression scale. *Sleep Med.* 2003;4(4):343-345. doi:10.1016/S1389-9457(03)00059-5
24. Rezaeitalab F, Moharrari F, Saberi S, Asadpour H, Rezaeitalab F. The correlation of anxiety and depression with obstructive sleep apnea syndrome. *J Res Med Sci.* 2014;19(3):205-210.
25. Lee SA, Yoon H, Kim HW. Is severe obstructive sleep apnea associated with less depressive symptoms? *J Psychosom Res.* 2019;122:6-12. doi:10.1016/j.jpsychores.2019.04.017
26. Bardwell WA, Berry CC, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Psychological correlates of sleep apnea. *J Psychosom Res.* 1999;47(6):583-596. doi:10.1016/S0022-3999(99)00062-8
27. Edwards C, Mukherjee S, Simpson L, Palmer LJ, Almeida OP, Hillman DR. Depressive symptoms before and after treatment of obstructive sleep apnea in men and women. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(9):1029-1038. doi:10.5664/jcsm.5020
28. Bjorvatn B, Rajakulendren N, Lehmann S, Pallesen S. Increased severity of obstructive sleep apnea is associated with less anxiety and depression. *J Sleep Res.* 2018;27(6). doi:10.1111/jsr.12647
29. Millman RP, Fogel BS, McNamara ME, Carlisle CC. Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea: Reversal with nasal continuous positive airway pressure. *J Clin Psychiatry.* 1989;50(9):348-351.
30. PILLAR G, PELED N, KATZ N, LAVIE P. Predictive value of specific risk factors, symptoms and signs, in diagnosing obstructive sleep apnoea and its severity. *J Sleep Res.* 1994;3(4):241-244. doi:10.1111/j.1365-2869.1994.tb00137.x
31. Enright PL, Newman AB, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Boyle PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults. *Sleep.* 1996;19(7):531-538. doi:10.1093/sleep/19.7.531

5. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in obstructive sleep apnea: prevalence and association factors among Southern Brazilians

Or

The urge to move and to breathe: is restless legs syndrome more prevalent among obstructive sleep apnea patients?

Abstract

Background

Few studies had evaluated restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease (RLS) prevalence among obstructive sleep apnea (OSA) patients. This comorbidity prevalence, severity and association factors were not well addressed after recent modification in diagnostic criteria.

Objectives

The main study aim was to estimate RLS prevalence and severity and its association factors in a sample of adult OSA individuals.

Material and methods

Prospective, cross-sectional study including 490 OSA patients, evaluated by full-night polysomnography. RLS diagnosis was established by structured face-to-face interview when 2014 International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) criteria were fulfilled and after mimics exclusion.

Results

Prevalence of RLS was 18.6% by IRLSSG diagnostic criteria or 11.2% by additional frequency criteria (≥ 3 /week). Less than 15% RLS individuals was aware of diagnosis before the study. Mean IRLSSG severity score was 17.0 ± 6.8 . RLS predominated among women. Excessive daytime sleepiness was similar in RLS and non-RLS individuals. Chronic insomnia symptoms, mainly sleep-onset difficulty, were more prevalent in RLS group. Anxiety and depression scale scores were higher among RLS patients. Mild OSA was positively associated to RLS and there was a negative association between severe OSA and RLS.

Conclusions

Despite being a relatively prevalent condition among OSA patients, RLS was largely underrecognized in this sample. RLS severity was correlated to higher scores in both anxiety and depression scales. In multinomial logistic regression, chronic insomnia symptoms were the main RLS association factor. On the other hand, obesity and OSA severity were negatively associated to RLS diagnosis among OSA individuals.

Keywords: restless legs syndrome; Willis-Ekbom disease; obstructive sleep apnea; chronic insomnia.

Introduction

Restless leg syndrome/Willis-Ekbom disease (RLS) is a frequent but underdiagnosed neurological condition, characterized by urge to move the legs when sitting or lying down, which is temporarily relieved by movement. The urge to move the legs is often associated or caused by unpleasant sensations in the legs. Symptoms have a strong circadian rhythm with an evening or night preference¹. When frequent and severe, sleep distress may occur in consequence of RLS, including sleep-onset or sleep-maintenance insomnia². RLS prevalence in Western North hemisphere country was estimated at 3.2 to 20.2%^{2,3}, whereas in adult Brazilian population it was estimated in 6.4%⁴.

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by recurrent episodes of partial or complete obstruction of the upper airway during sleep. It predominates in obese and middle-aged men². Polysomnography (PSG) is key for OSA diagnosis, which scoring criteria had change considerably in the last few years⁵. Large epidemiological studies from United States, Australia, India, China, Korea and Spain pointed out that the prevalence of adult OSA associated to excessive daytime sleepiness was 3 to 7% in men and 2 to 5% in women⁶. A more recent epidemiological study in Sao Paulo, Brazil showed a prevalence of 32.9%, with a predominance among men (40.6 versus 26.1%)⁷.

RLS may be primary or it may be secondary to many conditions, such as end-stage renal failure, ferropenic anemia, and pregnancy¹. As RLS and OSA are prevalent conditions in general population, their association may happen by chance. Indeed, association between OSA and RLS has been described in medical literature for many years in brief case reports or small sized studies, all published before more recent RLS diagnostic criteria were defined⁸⁻¹⁰. Due to study limitations, no association factors were evaluated in those previous researches. RLS prevalence in OSA ranged from 2 to 35%¹⁰⁻¹³. Despite their high prevalence, this pathological association and their potential treatment implications had not been extensively evaluated. For example, there are evidences that OSA treatment may led to a decrease in RLS severity^{14,15}.

The main study aim was to estimate RLS prevalence and severity in a sample of OSA patients. We also aimed to evaluate RLS association factors in this population.

Material and methods

This prospective and cross-sectional study included consecutive adult individuals referred for diagnostic PSG to investigate habitual snoring at Santa Casa Hospital, Porto Alegre, Brazil, between March 2014 and March 2015 ($n = 627$). The main inclusion criterion was OSA diagnosis. Exclusion criteria were participation refusal ($n = 4$), age less than 18 years ($n = 9$), pregnancy ($n = 0$), mental deficiency ($n = 3$), and dementia ($n = 2$). FIGURE 1 shows the study flowchart. Study sample was divided into two groups according to diagnosis of RLS, established by International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) criteria¹. RLS severity was measured by IRLSSG severity scale translated to Brazilian Portuguese¹⁶. Study protocol and definitions were explained in detail elsewhere (pages 146 – 154).

OSA diagnosis was based on $AHI \geq 5$ events/hour in association to clinical picture. OSA severity was graded as mild (AHI between 5 and 15/h), moderate (AHI between 15 and 30/h) and severe ($AHI \geq 30/h$)².

Three insomnia phenotypes were identified: (1) difficulty initiating sleep, (2) difficulty maintaining sleep, and (3) waking up earlier than desired. Nonrestorative sleep (defined as a feeling of tiredness or of non-refreshing sleep in the morning) was not considered a chronic insomnia pattern. Symptoms must manifest at least three times per week and they must have been present for at least three months for chronic insomnia symptoms².

Brazilian Portuguese version of Epworth Sleepiness Scale (ESS)^{17,18} was used for excessive daytime sleepiness definition. The cut-off value was > 10 .

All participants completed and signed written informed consent forms. The study protocol was previously approved by Santa Casa Hospital's ethics committee (protocol number 839.497).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by SPSS, version 20. Descriptive data were shown in absolute and relative frequencies for categorical variables. Results for continuous variables with normal distribution were expressed as mean and standard deviation (\pm) and those with non-normal distribution were expressed as median and dispersion (minimum and maximum values). Data normality was evaluated by Kolmogorov-Smirnoff test. Proportions were compared employing Chi square test. Continuous variables were compared using two-tailed student's *t* tests for variables with normally distributed data and Mann-Whitney U test for non-

normally distributed data. Pearson correlation (r) was used to evaluate linear dependence between IRLSSG severity score and other continuous variables. Multivariate logistic regression analysis was used to examine predictive factors of RLS. Results are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95%CI). All statistical tests are 2-tailed with a 0.05 significance level.

Results

Main demographic characteristics

The study sample included 490 OSA patients. Demographic and clinical characteristics are shown on TABLE 1. Median age was 54 (19 – 93) years old and there was a male predominance (56.5%). Obesity was present in 49.8%. Excessive daytime sleepiness occurred in 48.0%. Median ESS in this population was 10 (0 – 24). OSA was mild in 25.7%; moderate in 30.4%, and severe in 43.9%

Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease prevalence and severity

RLS was diagnosed in 91 individuals (18.6%), as shown on FIGURE 2. Mean RLS duration was 8.8 ± 9.2 years. Around 14.3% ($n = 12$) of RLS participants were aware of the diagnosis prior to the evaluation. One patient was being treated for RLS when interviewed (pramipexol at bedtime). The mean IRLSSG severity score was 17.0 ± 6.8 .

Classification into chronic-persistent and intermittent RLS was possible in 85 participants (93.4%). There was a predominance of chronic-persistent RLS (64.7% of RLS individuals or 11.2% of whole sample). IRLSSG severity score was higher among chronic-persistent RLS in comparison to intermittent RLS (20.3 ± 5.5 versus 11.2 ± 4.7 ; $p < 0.0001$). There was a trend to higher prevalence of familial RLS history among chronic-persistent individuals (48.1 versus 26.7; $p = 0.066$).

Family history of RLS was described by 40.5% RLS individuals ($n = 34$). Non-RLS participants were not questioned about RLS familial history. There was a trend to female predominance among familial RLS (70.0 versus 50.0; $p = 0.074$). Median RLS duration was not different among participants with familial RLS compared to others (10 [1 – 35] versus 5 [0.3 – 50] years; $p = 0.038$). IRLSSG severity score was similar in relation to familial history (17.5 ± 7.1 versus 16.7 ± 6.7 ; $p = 0.609$). Excessive daytime sleepiness was similar in RLS

individuals with and without familial history (32.4 versus 50.0; $p = 0.122$), but ESS was higher among participants without familiar history of RLS (8.4 ± 4.7 versus 12.0 ± 5.6 ; $p = 0.003$). There was no other demographic, clinical nor polysomnographic difference related to RLS familial history in this sample.

Unpleasant leg sensations were described by 260 participants (53.1%). This symptom was more frequent among RLS participants (100 versus 42.6%; $p < 0.0001$). Restlessness (50.5 versus 3.8%; $p < 0.0001$; OR = 26.2 [95% CI = 13.5 – 50.6]), discomfort or soreness (9.9 versus 3.0%; $p < 0.0001$; OR = 8.6 [95% CI = 2.8 – 26.5]) were more common among RLS individuals. Paresthesias (18.7 versus 27.2%; $p = 0.050$), such as tingling or numbing, were more frequent in non-RLS participants. Pain was equally distributed in study groups (13.2 versus 13.0%; $p = 1.0000$). Although one RLS participant described their symptoms as cramps, spontaneous muscle contractions, typical of this condition, were not present (1.1 versus 18.9%; OR = 0.13 [95% CI = 0.02 – 0.94]). Leg movements on sleep were more frequent in RLS group (59.3 versus 12.5%; $p < 0.0001$; OR = 10.2 [95% CI = 6.1 – 17.0]).

Additional 24 participants also fulfilled the first four clinical criteria for RLS, but were ultimately diagnosed with RLS mimics. The main RLS differential diagnosis in this sample included nocturnal leg cramps ($n = 6$); peripheral neuropathy ($n = 4$); hypnic jerks ($n = 3$); positional discomfort ($n = 3$); myalgias after exercise ($n = 3$); knee or ankle arthropathy ($n = 2$); anxiety ($n = 1$); habitual repetitive movements ($n = 1$); and venous stasis ($n = 1$). No diagnosis of vascular or neurogenic claudication, hypotensive or drug-induced akathisia, local leg injury or myopathy was established in this sample.

Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease association factors

A female predominance was found in RLS group (OR = 1.97 [95% CI = 1.24 – 3.12]), with a ratio female to male of 1.3:1. Obesity was less frequent among RLS participants (OR = 0.48 [95% CI = 0.30 – 0.77]) and obesity markers, such as BMI, neck and waist circumferences were significantly lower among them – TABLE 1. No difference was found related to marital status, educational level, caffeine, tobacco and alcohol use and practice of physical activities (data not shown).

Subjective sleep duration in the last two weeks estimated by participants was no different in study groups ($7.0 [3.5 – 12]$ versus $7.0 [3 – 13]$; $p = 0.865$). Excessive daytime sleepiness prevalence was similar in both groups (45.1 versus 48.6%; $p = 0.531$). The mean ESS score in the whole study population was 10.8 ± 5.4 . There was no difference of ESS score

regarding to RLS diagnosis (10.6 ± 5.2 versus 10.8 ± 5.5 ; $p = 0.687$). Despite those findings, nonrestorative sleep was more frequent among RLS participants (60.4 versus 46.1%; $p = 0.015$).

Chronic insomnia symptoms were frequent in this sample (36.7%) and they were more prevalent among RLS participants (56.0 versus 32.3%; $p < 0.0001$; OR = 2.67 [95% CI = 1.68 – 4.24]). Chronic insomnia duration was similar in the two study groups (2.3 [0.4 – 50] versus 5 [0.3 – 60] years; $p = 0.759$). Sleep-onset insomnia (31.9 versus 14.0%; $p < 0.0001$) and sleep-fragmentation insomnia (29.7 versus 20.3%; $p = 0.068$) predominated in RLS group. Early awakening insomnia had a similar prevalence in both study groups (18.7 versus 13.0%; $p = 0.181$). Chronic insomnia symptoms were more prevalent among chronic-persistent RLS in comparison to intermittent RLS (67.3 versus 36.7%; $p = 0.011$). Among chronic insomnia phenotypes, sleep-onset insomnia showed significant prevalence difference related to RLS categories, as it was more frequent among chronic-persistent RLS (43.6 versus 16.7%; $p = 0.002$). There was no difference related to other chronic insomnia disorder temporal patterns related to RLS subtypes.

Median Beck's anxiety inventory (BAI) score was 8 (0 – 50) and Beck's depression inventory (2nd edition) (BDI-II) score was 10.5 ± 5.0 for the whole sample. BAI scores (11 [0 – 44] versus 8 [0 – 50]; $p = 0.035$) and BDI-II (11 [0 – 34] versus 8 [0 – 35]; $p = 0.005$) scores were higher in RLS group. Anxiety (37.4 versus 22.8%; $p = 0.005$) was more prevalent in RLS group. Depression (18.7 versus 13.0%; $p = 0.181$) prevalence was similar in both groups. BAI and BDI-II scores were higher in chronic-persistent RLS (15 [1 – 44] versus 7 [0 – 27]; $p = 0.001$; and 14.2 ± 7.9 versus 9.2 ± 5.7 ; $p = 0.001$, respectively). Depression was more common among chronic-persistent RLS compared to intermittent form (25.5 versus 3.3%; $p = 0.015$), and there was a trend to higher anxiety in chronic-persistent RLS (43.6 versus 23.3%; $p = 0.098$).

Antidepressants were prescribed to 20.6% of the whole sample. Selective serotonin reuptake inhibitors were the most frequent antidepressants prescribed for this population (53.8 versus 65.8%), followed by tricyclic antidepressants (11.5 versus 10.5%) and venlafaxine (7.7 versus 5.3%) ($p = 0.793$). Higher prevalence of antidepressant use was identified among RLS participants (28.6 versus 18.8%; $p = 0.044$). No antidepressant class was more frequently prescribed for RLS group. Antidepressant use was higher among familial RLS patients (OR = 3.16 [95% CI = 1.2 – 8.3]). Selective serotonin reuptake inhibitors were more frequently prescribed to familial RLS individuals (66.7 versus 30.0%) and tricyclic antidepressants were more commonly used by non-familial RLS (6.7 versus 20%).

Use of hypnotic (11.0 versus 7.3%; $p = 0.281$) and benzodiazepine (8.8 versus 7.0%; $p = 0.511$) was equally frequent in both study groups. There was no difference in hypnotic use related to RLS classification into chronic-persistent or intermittent (14.5 versus 6.7; $p = 0.483$).

There was a trend for higher hypothyroidism prevalence in RLS participants (16.5 versus 9.5%; $p = 0.062$). There was no association between RLS and other self-reported diseases in this population – TABLE 1. Prevalence of diseases related to RLS, such as chronic renal failure, peripheral polyneuropathy, was too low in this sample, not allowing proper comparison. Pregnancy was an exclusion criterion. Anemia and ferritin were not evaluated.

Mild OSA predominated among RLS individuals (38.5 versus 22.8%; $p = 0.003$; OR 2.11 [95% CI 1.30 – 3.43]) and severe OSA was more frequent in non-RLS group (27.5 versus 47.6%; $p < 0.0001$; OR 0.42 [95% CI 0.25 – 0.70]). In line with those findings, AHI (18.3 [5.1 – 105.2] versus 28.4 [5.1 – 122.1] events/hour; $p < 0.0001$) and relative sleep time with oxygen saturation $< 90\%$ (3.0 [0 – 98.7] versus 11.2 [0 – 95.8] %; $p = 0.011$) were lower among RLS individuals. Polysomnographic findings are shown in TABLE 2.

There was a positive correlation between IRLSSG severity score and BAI and BDI-II: greater RLS severity was associated to higher BDI-II and BAI scores, as show in FIGURE 3. There was no correlation between IRLSSG score and ESS. PLMS index was correlated to higher IRLSSG score. Higher IRLSSG scores were correlated to longer N2 sleep duration ($r = 0.241$; $p = 0.027$); and there was a trend to shorter N3 sleep duration ($r = - 0.192$; $p = 0.080$) and to shorter subjective sleep duration ($r = - 0.204$; $p = 0.0064$). There was no correlation between IRLSSG severity scale score and other continuous variables, such as age, body mass index, RLS duration, sleep latency and efficiency, arousal index, and AHI.

Multinomial logistic regression

In two multinomial logistic regression models employed, chronic insomnia symptoms were positively associated to RLS in this sample. Obesity was a negative association factor for RLS. Although there was a trend to positive association to mild OSA and negative association to severe OSA, sex, OSA severity and antidepressant use were not associated to RLS in those models. Results for multinomial logistic regression are shown on TABLE 4.

Discussion

Almost one-fifth of OSA individuals evaluated by PSG fulfilled criteria for RLS in this sample. Clinically relevant RLS (symptoms more than twice/week) was identified in little more than one tenth of participants. The majority of RLS individuals was not aware of its diagnosis at the moment of the evaluation. RLS predominated in women and among mild OSA and it was less frequent among severe OSA. Chronic insomnia disorder was the main significant positive association factors for RLS in OSA. To our surprise, obesity was negatively associated to RLS in this sample. Greater RLS severity was correlated to higher scores in both BAI and BDI – II.

Unpleasant leg sensations were very frequent, affecting more than half of our study population. Some of these patients satisfied the four initial IRLSSG criteria for RLS diagnosis. As noted by Hening et al.¹⁹, the specificity of the criteria is estimated in 84%. Therefore, exclusion of conditions that could mimic RLS symptoms is essential. Moller et al. found a similar picture in a primary care survey, with leg symptoms in 46.6% of 7,704 patients. In this study, the main differential diagnoses were osteoarthritis (21.5%), vertebral disc hernias (19.2%), varicose veins (18.8%), and leg cramps (14.6%)²⁰. In our sample, nocturnal leg cramps, peripheral neuropathy, exercise-induced myalgias, hypnic jerks, and positional discomfort were the main differential diagnosis.

RLS prevalence in OSA patients was 18.6%. Clinically relevant RLS, with symptoms twice/week, was identified in 11.2%. Our results show a higher RLS prevalence in OSA than described by previous works, which were limited mainly by their small sample sizes⁸⁻¹⁰. Lakshminarayanam et al. found RLS prevalence of 8.3% in a sample of 60 OSA patients (respiratory disturbance index higher than 10 events/hour)¹⁰. In kidney transplant recipients, Naini et al. described 82.3% prevalence of RLS in patients with high risk for OSA²¹.

RLS prevalence in our OSA sample was higher than in general population. Indeed, prevalence varied from 3.9 to 14.3% in general population when minimal IRRLSG criteria were employed. Studies that included severity or frequency criteria, RLS prevalence was 2.2 to 7.9%. Prevalence fell to 1.9 to 4.6% when differential diagnosis was added to those criteria^{4,11}.

Previous RLS diagnosis was not established in the vast majority of our study participants and therefore they were not treated. RLS underdiagnosis had been described in previous studies. For example, in the REST study, Hening et al. described that 12.9% of patients that discussed their legs' symptoms with their physicians received RLS diagnosis²².

As previous studies of RLS in OSA populations did not evaluate association factors, comparison of our results to similar populations is compromised. From this point further, we will compare our study results mainly to studies performed in general population.

There was a female preponderance in RLS participants in univariate analysis. In multivariate analysis, in both models applied, sex was not associated to RLS. This may be due to confusion factors, as chronic insomnia symptoms were more frequent in women (and positively associated to RLS) and severe OSA predominated in men (and negatively associated to RLS). Our findings are not in line with previous work, as most epidemiological studies in general population reported a female preponderance in RLS^{11,23,24}.

We found that obesity was in fact negatively associated to RLS in this OSA sample, even after controlling for several confounding variables (i.e., sex, OSA severity, chronic insomnia, use of antidepressants). Most of the previously published studies pointed out that obesity was associated with a higher likelihood of RLS^{11,20,23,25}. We believe that our result is due to confounding factors: RLS was more frequent among mild OSA and less frequent in severe OSA, which was associated to obesity.

Excessive daytime sleepiness, one of the main OSA daytime manifestations, was prevalent in our sample, but there was no difference in both study groups. Indeed, the IRLSSG supporting criteria for RLS diagnosis include “lack of profound daytime sleepiness”, similar to insomnia disorder and other hyperarousal conditions¹. Prevalence of excessive daytime sleepiness was previously estimated at around 12.7% to 51% in RLS individuals^{11,13,24,26–28}, similar to our results. Additionally, we did not find correlation between RLS severity and ESS, similar to Rinaldi et al. findings²⁹. Opposite to our data, Winkelman et al. found a higher excessive daytime sleepiness in RLS patients with frequent or daily symptoms³⁰.

Chronic insomnia symptoms were more prevalent in RLS compared to non-RLS group, characterized mainly by difficulty to fall asleep or to maintain sleep. Indeed, as RLS symptoms are more intense in the evening or at night, it can disrupt sleep and be an etiological factor for insomnia. Indeed, insomnia symptoms are two to three times more prevalent among RLS individuals^{24,26,31}, reaching 80% prevalence²⁹. The most frequent insomnia phenotype is difficulty initiating sleep (27.9% to 69.2%), followed by difficulty maintaining sleep (24% to 50.5%)¹¹. In a case-control study (102 RLS versus 32 controls), Kim et al. found that Athens Insomnia Score was associated to RLS severity in multiple stepwise regression analysis after adjustment for psychological comorbidities²⁷.

Anxiety was more prevalent among RLS participants, but depression prevalence was similar in RLS and non-RLS populations, despite higher scores of BDI-II in RLS participants.

Also, RLS severity was positively correlated to BAI and BDI-II scores. The lower prevalence of depression symptoms in our population is probably due to our choice of cut-off value of the scales, including individuals with moderate-to-severe symptoms. Our findings are not in line to literature data, as evidence point out that RLS individuals are at least twice as likely to have depressive or anxiety disorder than individuals without RLS^{20,24,30,32}. On the other hand, Sevim et al. showed that severity of RLS and symptoms of anxiety and depression were positively correlated³³.

RLS group used antidepressants more frequently than non-RLS group. Antidepressants are recognized as risk factors for RLS (in exception of bupropion), associated with onset or worsening of symptoms^{1,35}. Nonetheless, on multinomial regression, antidepressant use was not associated to RLS greater prevalence in our sample. We believe that other confounding factors, such as sex and OSA severity, may explain this finding. Unfortunately, we do not have data on the temporal relationship between antidepressant use and development of RLS symptoms.

Hypnotic use was similar in both groups, an unexpected finding, as RLS was associated to chronic insomnia symptoms. Our results are not in line to previous RLS studies in general population, that pointed out a higher use of sleeping pills among RLS individuals in comparison to non-RLS group^{23,32}. We believe that this may be consequence of the high excessive daytime sleepiness prevalence in our sample.

We found correlation between RLS severity and some PSG findings, such as PLMS index and longer N2 stage duration. There was no association between RLS severity and AHI, a finding congruent to Lakshminarayanan et al., who did not find any relationship between RLS severity and OSA severity¹⁰. On the other hand, those Authors did not find any association between RLS severity and PLMS index.

There are strong points in the present study such as its prospective design and the fact that RLS diagnosis established by head-to-head interview and by the most recent IRLSSG criteria. We also excluded RLS mimics and applied severity and frequency criteria. This study is no without caveats. Its cross-sectional design limited any risk factor or causal evaluation and therefore we only reported associations. There was a selection bias as individuals were referred to PSG to investigate habitual snoring and sleep apnea. Additionally, previous chronic condition diagnosis, including heart disease and hypothyroidism, was based exclusively on self-report. This could underestimate prevalence of comorbidities. Also, it must be emphasized that our sample is not representative of Brazilian population – in terms of ethnicity, educational and socioeconomic profile – and so our results cannot be easily generalized. Due to the cross-

sectional design, we were not able to evaluate the impact of treatment of OSA on RLS and vice-versa.

Clinicians must be aware of the possibility of comorbidity between sleep disorders. As clinically significant but undiagnosed RLS is a relatively frequent condition among OSA patients, we do recommend that individuals with clinical suspicion of OSA should be screened for RLS before PSG evaluation. The clinical relevance of establishing the correct RLS diagnosis has practical implications and cannot be overemphasized. Further studies are needed in order to confirm the prevalence of comorbidity between OSA and RLS, to establish risk factors for RLS in OSA patients, and to evaluate the impact of treatment of each condition in one another.

Conclusions

RLS was a prevalent condition among OSA patients (18.6% by IRLSSG diagnostic criteria or 11.2% using additional frequency criteria and exclusion of mimics). Comorbidity between RLS and OSA was underrecognized in the majority of cases. RLS severity was correlated to depression and anxiety scores. In multinomial logistic regression, chronic insomnia symptoms were the main RLS positive association factor, and obesity was a negative association factor.

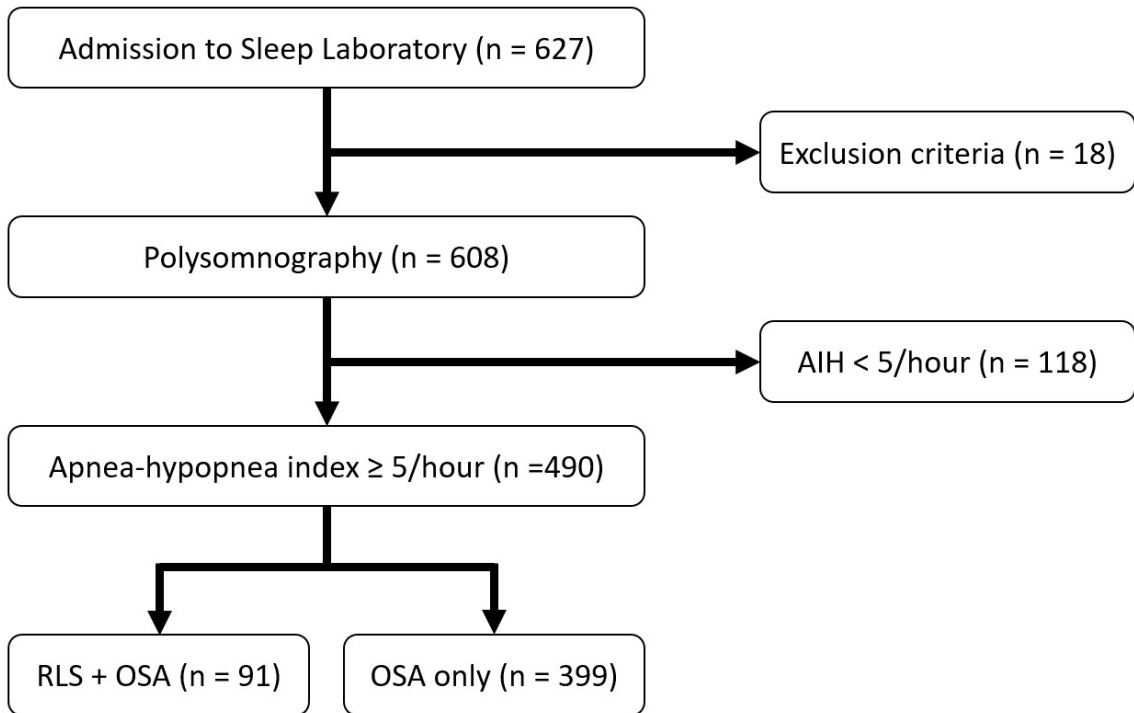


FIGURE 1 – STUDY FLOWCHART

AHI = apnea-hypopnea index; OSA = Obstructive Sleep Apnea; RLS = Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease.

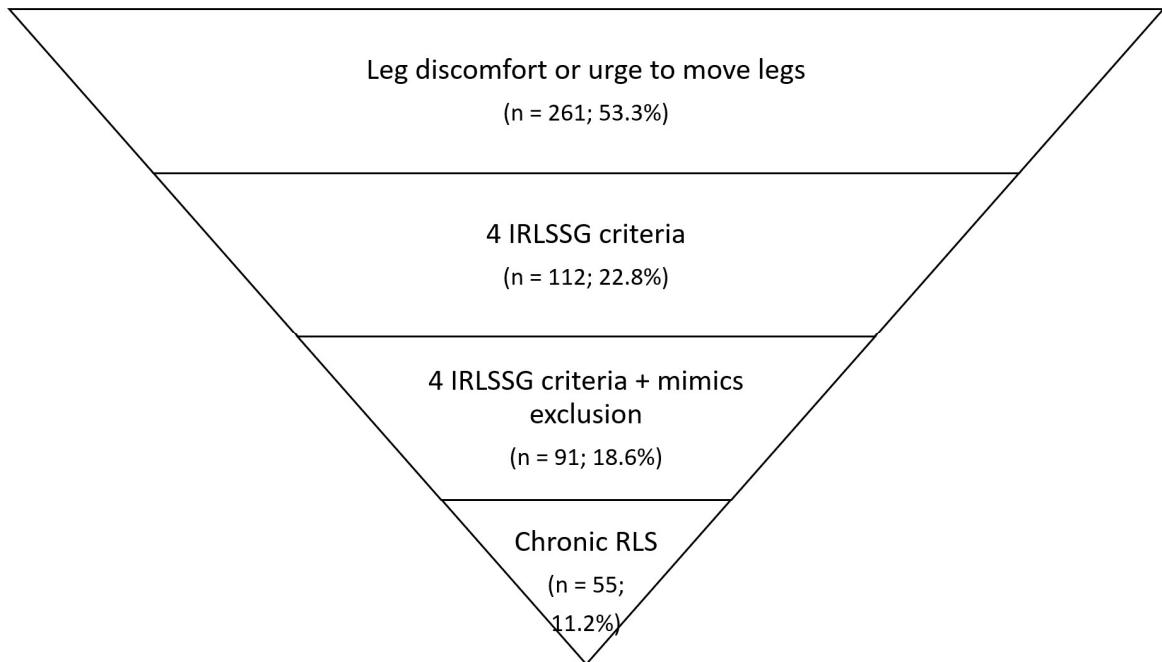


FIGURE 2 – PREVALENCE OF RESTLESS LEGS SYNDROME/WILLIS-EKBOM DISEASE (RLS)

IRLSSG = International Restless Legs Study Group

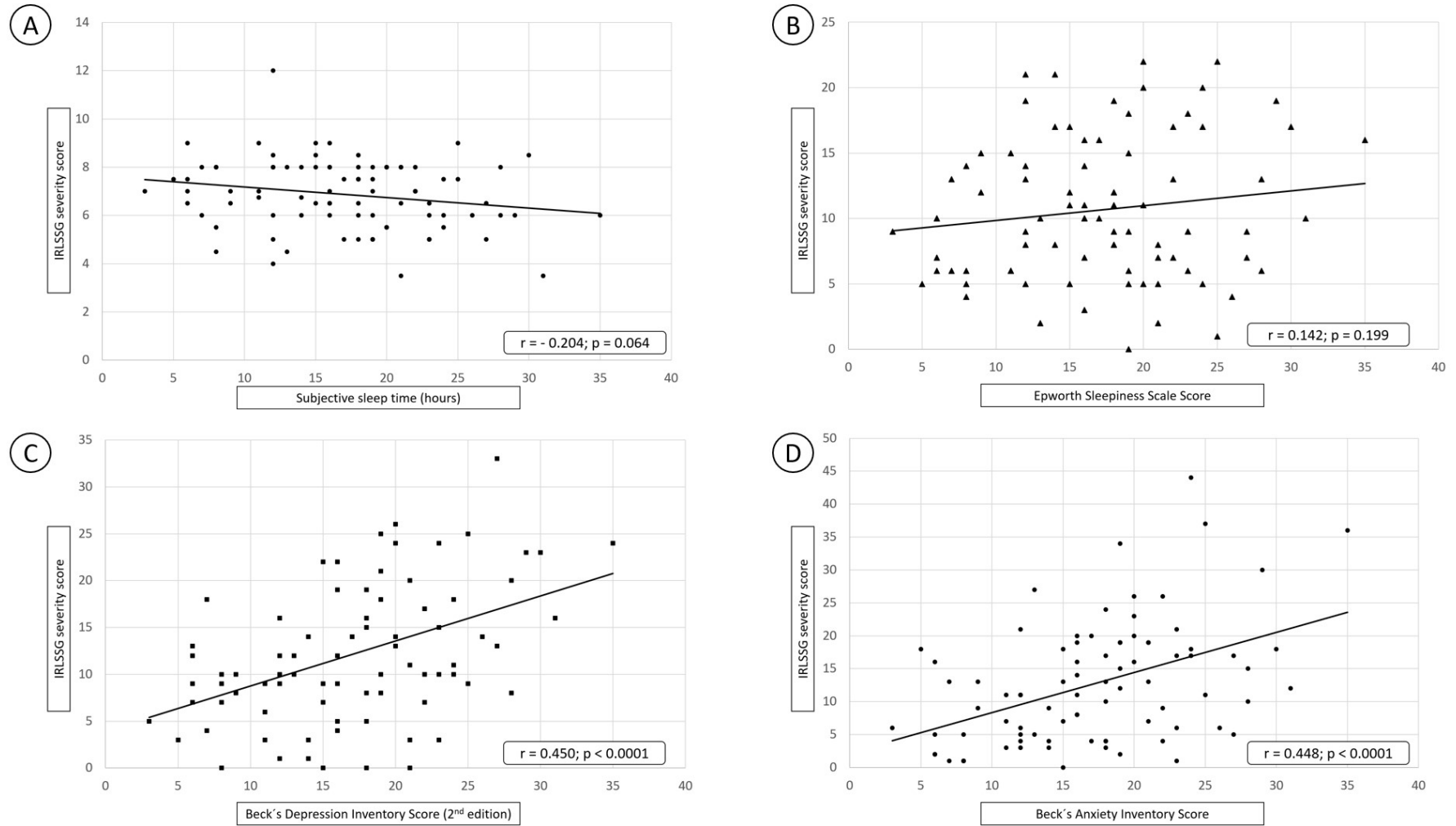


FIGURE 3 – PEARSON CORRELATION BETWEEN INTERNATIONAL RESTLESS LEGS STUDY GROUP (IRLSSG) SEVERITY SCORE SCALE AND (A) SUBJECTIVE SLEEP TIME (HOURS); (B) EPWORTH SLEEPINESS SCALE SCORE; (C); BECK'S DEPRESSION INVENTORY SCALE (2ND EDITION) AND (D) BECK'S ANXIETY INVENTORY SCALE.

TABLE 1 – MAIN SAMPLE CHARACTERISTICS ACCORDING TO RESTLESS LEGS SYNDROME/WILLIS-EKBOM DISEASE DIAGNOSIS

	Total (n = 490) (*)	RLS (n = 91) (*)	No RLS (n = 399) (*)	P
Age (years)	54 (19 – 93)	55 (22 – 79)	53 (19 – 93)	0.782
Female sex [n (%)]	213 (43.5%)	52 (57.1%)	161 (40.4%)	0.005
White race [n (%)]	465 (78.3%)	76 (83.5%)	309 (77.4%)	0.257
Anthropometric measures				
Weight (kg)	83.0 (45 – 205)	78 (45 – 170)	85 (45 – 205)	0.004
Height (m)	1.67 (1.2 – 1.93)	1.64 (1.48 – 1.93)	1.68 (1.20 – 1.93)	0.056
BMI (kg·m ⁻²)	29.4 (17.7 – 62.1)	28.5 (19 – 57.5)	30.1 (20 – 62.1)	0.034
Obesity [n (%)]	278 (46.8%)	32 (35.2%)	212 (53.1%)	0.002
Neck circumference (cm)	39.5 (28.5 – 56.0)	37.8 (28.5 – 56.0)	39.9 (30.0 – 53.0)	< 0.0001
Waist circumference (cm)	103 (65 – 153)	100 (65 – 150)	104 (67 – 153)	0.001
Lifestyle				
Daily caffeine use [n (%)]	525 (88.4%)	83 (91.2%)	355 (89.0%)	0.706
Current tobacco use [n (%)]	53 (8.9%)	5 (5.5%)	43 (10.8%)	0.170
Alcohol use [n (%)]	259 (43.6%)	37 (40.7%)	176 (44.1%)	0.561
Sedentary lifestyle [n (%)]	386 (65%)	55 (60.4%)	276 (69.2%)	0.136
Previous diseases and conditions				
Hypertension [n (%)]	239 (48.8%)	40 (44.0%)	199 (49.9%)	0.353
Diabetes [n (%)]	68 (13.9%)	8 (8.8%)	60 (15.0%)	0.133
Hypothyroidism [n (%)]	52 (10.8%)	15 (16.5%)	38 (9.5%)	0.062
Heart disease [n (%)]	50 (10.2%)	5 (5.5%)	45 (11.3%)	0.124
COPD [n (%)]	19 (3.9%)	3 (3.3%)	16 (4.0%)	1.000
Fibromyalgia [n (%)]	21 (4.3%)	5 (5.5%)	16 (4.0%)	0.565
Psychiatric disease [n (%)]	195 (39.8%)	33 (36.3%)	162 (40.6%)	0.478
Previous stroke [n (%)]	10 (2.0%)	2 (2.2%)	8 (2.0%)	1.000
Menopause [n (%)]	161/212 (76.7%)	41/54 (75.9%)	120/156 (76.9%)	0.854

(*) = continuous variables scores are expressed in median and (minimum and maximum values); BMI = body mass index; RLS = Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease.

TABLE 2 – POLYSOMNOGRAPHIC FINDINGS RELATED TO RESTLESS LEGS SYNDROME/WILLIS-EKBOM DISEASE DIAGNOSIS

Parameter	Total (n = 490) (*)	RLS (n = 91) (*)	No RLS (n = 399) (*)	P
Sleep latency (min)	13 (1 – 236.5)	12.5 (1 – 77)	13.0 (1 – 249.5)	0.914
REM sleep latency (min)	118.5 (31 – 438.5)	135.5 (32 – 384.5)	117.0 (31 – 438.5)	0.133
Sleep efficiency (%)	86.2 (9.5 – 98.9)	87.5 (42.6 – 96.5)	86.5 (9.5 – 98.9)	0.152
Total sleep time (min)	377 (36.5 – 481.5)	368.0 (187 – 481)	380.0 (36.5 – 481.5)	0.079
% N1 stage	5 (0.3 – 52.1)	5.3 (0.9 – 48.2)	4.9 (0.3 – 52.1)	0.144
% N2 stage	57.0 ± 12.1	54.4 ± 12.2	57.8 ± 11.7	0.014
% N3 stage	22.5 ± 11.4	25.7 ± 11.1	21.8 ± 11.3	0.003
% REM sleep	14.3 ± 6.4	13.1 ± 7.0	14.6 ± 6.3	0.048
Arousal index (events/h)	33 (8.4 – 121.3)	31.0 (11.3 – 107.1)	33.5 (8.4 – 121.3)	0.010
AHI (events/h)	26.1 (5.1 – 122.1)	18.3 (5.1 – 105.2)	28.4 (5.1 – 122.1)	< 0.0001
Basal O ₂ saturation (%)	94 (81.99)	95 (90 – 98)	94 (81 – 99)	0.602
Mean O ₂ saturation (%)	92.4 (73 – 96.9)	93.2 (83.9 – 96.0)	92.4 (73 – 96.7)	0.049
Minimum O ₂ saturation (%)	79 (58 – 98)	80 (58 – 92)	79 (61 – 98)	0.199
Maximum O ₂ saturation (%)	98 (61 – 100)	98 (94 – 100)	98 (61 – 100)	0.275
% sleep time O ₂ < 90%	98 (0 – 98.7)	3.0 (0 – 98.7)	11.2 (0 – 95.8)	0.011
PLMS index (events/h)	0 (0 – 83)	1.5 (0 – 83)	0 (0 – 58.5)	< 0.0001

(*) = continuous variables scores are expressed in median and (minimum and maximum values) when distribution was non-normal and mean and standard deviation (±) when distribution was normal; AHI = apnea-hypopnea index; N1 = non-REM stage 1 sleep; N2 = non-REM stage 2 sleep; N3 = non-REM stage 3 sleep; PLMS = periodic leg movement on sleep; REM = rapid eye movements; RLS = restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease.

**TABLE 4 – MULTINOMIAL LOGISTIC REGRESSION OF ASSOCIATIONS
FACTORS OF RLS IN HABITUAL SNORERS**

	Odds ratio	95% Confidence interval	p
Model A			
Male sex	0.61	0.37 – 1.02	0.059
Obesity	0.45	0.27 – 0.76	0.003
Chronic insomnia symptoms	2.19	1.34 – 3.59	0.002
Anxiety	1.74	1.02 – 2.76	0.057
Antidepressant use	1.18	0.66 – 2.12	0.567
Mild OSA	1.65	0.98 – 2.76	0.057
Model B			
Male sex	0.63	0.38 – 1.05	0.076
Obesity	0.47	0.28 – 0.80	0.005
Chronic insomnia symptoms	2.10	1.28 – 3.44	0.003
Anxiety	1.72	1.00 – 2.94	0.049
Antidepressant use	1.23	0.69 – 2.20	0.476
Severe OSA	0.63	0.37 – 1.09	0.098

OSA = obstructive sleep apnea.

References

1. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15(8):860-873. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.025
2. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
3. Koo BB. Restless Leg Syndrome Across the Globe: Epidemiology of the Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease. *Sleep Med Clin.* 2015;10(3):189-205. doi:10.1016/j.jsmc.2015.05.004
4. Eckeli AL, Gitaí LLG, Dach F, et al. Prevalence of restless legs syndrome in the rural town of Cassia dos Coqueiros in Brazil. *Sleep Med.* 2011;12(8):762-767. doi:10.1016/j.sleep.2011.01.018
5. American Academy of Sleep Medicine. *AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Version 2. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Chicago, IL.: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
6. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-143. doi:10.1513/pats.200709-155MG
7. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-446. doi:10.1016/j.sleep.2009.10.005
8. Schönbrunn, E; Riemann, d; Hohagen, F; Berger M. [Restless legs and sleep apnea syndrome--random coincidence or causal relation?]. *Nervenarzt.* 1990;61(5):306-311.
9. Dorow, P; Thalgofer S. [Restless legs syndrome and periodic leg movements during sleep in patients with sleep apnea--a therapeutic problem?]. *Pneumologie.* 1997;51(Suppl. 3):716-720.
10. Lakshminarayanan S, Paramasivan KD, Walters AS, Wagner ML, Patel S, Passi V. Clinically significant but unsuspected restless legs syndrome in patients with sleep apnea. *Mov Disord.* 2005;20(4):501-503. doi:10.1002/mds.20366

11. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello M V. Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. *Sleep Med Rev.* 2012;16(4):283-295. doi:10.1016/j.smrv.2011.05.002
12. Cosentino FII, Aricò D, Lanuzza B, et al. Absence of cardiovascular disease risk factors in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(5):319-325. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01563.x
13. Appleton SL, Gill TK, Lang CJ, et al. Prevalence and comorbidity of sleep conditions in Australian adults: 2016 Sleep Health Foundation national survey. *Sleep Heal.* 2018;4(1):13-19. doi:10.1016/j.sleh.2017.10.006
14. Rodrigues RND, Rodrigues AAA de A e. S, Pratesi R, Krieger J. Outcome of restless legs severity after continuous positive air pressure (CPAP) treatment in patients affected by the association of RLS and obstructive sleep apneas. *Sleep Med.* 2006;7(3):235-239. doi:10.1016/j.sleep.2005.06.009
15. Myc LA, Churnin IT, Jameson MJ, Davis EM. Treatment of Comorbid Obstructive Sleep Apnea by Upper Airway Stimulation Results in Resolution of Debilitating Symptoms of Restless Legs Syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(10):1797-1800. doi:10.5664/jcsm.7400
16. Masuko AH, Carvalho LBC, Machado MAC, Morais JF, Prado LBF, Prado GF. Translation and validation into the Brazilian Portuguese of the restless legs syndrome rating scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(4):832-836. doi:10.1590/S0004-282X2008000600011
17. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-545.
18. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Portuguese-language version of the epworth sleepiness scale: Validation for use in Brazil | Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-883.
19. Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med.* 2009;10(9):976-981. doi:10.1016/j.sleep.2008.09.015
20. Möller C, Wetter TC, Köster J, Stiasny-Kolster K. Differential diagnosis of unpleasant sensations in the legs: Prevalence of restless legs syndrome in a primary care population. *Sleep Med.* 2010;11(2):161-166. doi:10.1016/j.sleep.2009.04.009

21. Naini AE, Amra B, Mahmoodnia L, Taheri S. Sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in kidney transplant recipients. *Adv Biomed Res.* 2015;4:206. doi:10.4103/2277-9175.166142
22. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: The REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med.* 2004;5(3):237-246. doi:10.1016/j.sleep.2004.03.006
23. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res.* 2002;53(1):547-554. doi:10.1016/S0022-3999(02)00443-9
24. Ulfberg J, Bjorvatn B, Leissner L, et al. Comorbidity in restless legs syndrome among a sample of Swedish adults. *Sleep Med.* 2007;8(7-8):768-772. doi:10.1016/j.sleep.2006.11.015
25. Gao X, Schwarzschild MA, Wang H, Ascherio A. Obesity and restless legs syndrome in men and women. *Neurology.* 2009;72(14):1255-1261. doi:10.1212/01.wnl.0000345673.35676.1c
26. Wesström J, Nilsson S, Sundström-Poromaa I, Ulfberg J. Restless legs syndrome among women: prevalence, co-morbidity and possible relationship to menopause. *Climacteric.* 2008;11(5):422-428. doi:10.1080/13697130802359683
27. Kim J Bin, Koo YS, Eun M-Y, Park K-W, Jung K-Y. Psychosomatic symptom profiles in patients with restless legs syndrome. *Sleep Breath.* 2013;17(3):1055-1061. doi:10.1007/s11325-013-0800-0
28. Ohayon MM, Bagai K, Roberts LW, Walters AS, Milesi C. Refining duration and frequency thresholds of restless legs syndrome diagnosis criteria. *Neurology.* 2016;87:2546-2553. doi:10.1212/WNL.0000000000003386
29. Rinaldi F, Galbiati A, Marelli S, et al. Defining the phenotype of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease (RLS/WED): a clinical and polysomnographic study. *J Neurol.* 2016;263(2):396-402. doi:10.1007/s00415-015-7994-y
30. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med.* 2006;7(7):545-552. doi:10.1016/j.sleep.2006.01.004
31. Broman J-E, Mallon L, Hetta J. Restless legs syndrome and its relationship with insomnia symptoms and daytime distress: Epidemiological survey in Sweden. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62(4):472-475. doi:10.1111/j.1440-1819.2008.01825.x

32. Wesström J, Nilsson S, Sundström-Poromaa I, Ulfberg J. Restless legs syndrome among women: Prevalence, co-morbidity and possible relationship to menopause. *Climacteric*. 2008;11(5):422-428. doi:10.1080/13697130802359683
33. Sevim S, Dogu O, Kalegasi H, Aral M, Metin O, Camdeviren H. Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(2):226-230. doi:10.1136/JNNP.2003.017467
34. Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*. 2014;15(8):860-873. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.025
35. Kolla BP, Mansukhani MP, Bostwick JM. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2018;38:131-140. doi:10.1016/j.smrv.2017.06.002

6. Headache in obstructive sleep apnea adults

Abstract

Background

The relationship between headaches and obstructive sleep apnea (OSA) is very complex and, despite several previous studies, it is still controversial.

Objectives

We aimed to investigate headache prevalence and characteristics in an adult OSA sample.

Material and methods

Prospective, cross-sectional study included 490 OSA individuals. Apnea-hypopnea index criteria for OSA diagnosis was ≥ 5 events/hour. Participants was submitted to semi-structured interview based on International Headache Society diagnostic criteria. When headache was present for at least one day in the last 12 months, individual was classified as headache sufferer. When headache was not recalled, participant was included in non-headache group.

Results

Lifetime headache prevalence in this OSA sample was 93.9%. Last year headache prevalence was 76.3%. The most frequent headache was tension-type headache (prevalence 41.1%), followed by migraine (prevalence 7.7%), medication-overuse headache (6.7%). In univariate analysis, sex, age, anxiety, depression, restless legs syndrome, OSA severity were associated to headache. Obesity was not associated to headache in this sample. We did not identify differences related to oxygen saturation in association to headache. Lower arousal and apnea-hypopnea index were found in headache group.

Conclusions

Headache prevalence among OSA individuals was higher than expected in comparison to previous general population studies. Migraine prevalence was similar to general population. In multinomial logistic regression, the most relevant association factors for headache were younger age, female sex, anxiety, fibromyalgia, rhinitis, and mild OSA. Depression and restless legs syndrome were not associated to headache in that analysis.

Keywords:

Obstructive sleep apnea; sleep disordered breathing; headache.

Introduction

As the most prevalent neurological symptom, headache is an almost ubiquitous experience in human beings. It can be a primary condition, such as migraine or tension-type headache, or it can be associated to other diseases, as brain tumors. Headache lifetime prevalence is estimated in around 66%. Tension-type headache is the most frequent primary headache, with 46% lifetime prevalence. Migraine is less common, with 10% lifetime prevalence. Chronic headache, defined as pain frequency ≥ 15 days/month, for ≥ 3 months, is even less frequent, with 3.4% lifetime prevalence^{1,2}.

Obstructive sleep apnea is a chronic sleep-breathing disorder characterized by repeated episodes of partial or complete upper airway flow during sleep. It is quite prevalent in general population³⁻⁵. Witnessed apnea, habitual snoring, excessive daytime sleepiness, morning headache, reduced cognitive performance, mood symptoms, and insomnia can be part of OSA clinical picture⁶. The International Headache Society even recognizes a secondary headache related to OSA, which typically improves with OSA treatment².

Despite the formal recognition of association between OSA and headache, their association is still controversial. Some studies pointed out a higher prevalence of headache among habitual snorers or OSA patients, even correlated to sleep-breathing severity⁷⁻¹¹. Nonetheless, this finding is disputed by others^{12,13}. OSA severity was not associated to migraine nor tension-type headache in some studies^{14,15}. Most previous researches did not evaluate association factors for headache among OSA patients, as they were predominantly prevalence studies.

We aimed to study headache prevalence in a sample of OSA, using the most recent International Headache Society diagnostic criteria. Additional study purposes included to evaluate association factors between the two conditions.

Material and methods

We conducted a prospective, cross-sectional study, including consecutive adult individuals referred for investigation of OSA with diagnostic polysomnography (PSG) at Santa Casa Hospital, Porto Alegre, Brazil, between March, 2014 and March, 2015 (n = 627). The main inclusion criterion was OSA diagnosis. After PSG, individuals with $AHI < 5$ /hour were excluded (n = 118). Additional exclusion criteria were participation refusal (n = 4), age less than 18 years (n = 9), mental deficiency (n = 3), and dementia (n = 2). Lifetime and last year

headache prevalence was investigated. Study sample was divided into two groups according to headache presence in the last year (FIGURE 1). Participants without headache in the last year were classified in non-headache group. International classification of headache disorders was used for headache phenotype diagnosis².

The study protocol was explained in detail elsewhere (pages 145 – 153). All patients were submitted to semi-structured medical questionnaire, based on International Headache Society diagnostic criteria. We labeled as cardiopathy patients with history of arrhythmias, congestive heart failure, ischemic heart disease. The 2010 American College of Rheumatology preliminary criteria were used for fibromyalgia diagnosis¹⁶.

All participants completed and signed written informed consent forms. The study protocol was previously approved by Santa Casa Hospital's ethics committee (protocol number 839.497).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by SPSS, version 20. Categorical data were showed in absolute and relative frequencies. Results for continuous variables with normal distribution were expressed as mean and standard deviation (\pm). When non-normal distribution was present, continuous variables were expressed as median and dispersion (minimum and maximum). Kolmogorov-Smirnoff test was used for normality evaluation. Proportions were compared by Chi square test. Continuous variables were compared using student's t tests (normal distribution) or Mann-Whitney U test (non-normally distribution). Relevant factors associated to headache in OSA individuals were analyzed by multinomial logistic regression. Two models were employed: one using mild OSA, and a second one using severe OSA. Results are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95%CI). All statistical tests were 2-tailed with a 0.05 significance level.

Results

The study sample was composed by 490 OSA patients, with male predominance (56.5%) and median age 54 (19 – 93) years old. Severe OSA predominated in this sample (43.9%; n = 215), followed by moderate OSA (30.4%; n = 149) and mild OSA (25.75; n = 126). Headache lifetime prevalence was 93.9% (n = 460). Headache in the last year was frequent in this sample: 76.3% (n = 374). The last year prevalence of headache phenotypes for the whole

sample was tension-type headache: 41.1%; migraine: 7.7%, and medication-overuse headache: 6.7%. Chronic headaches last year prevalence was 11.6%. Morning headache was diagnosed in 144 individuals (29.4% of the whole sample or 38.5% of headache sufferers).

Tension-type headache was the most common diagnosis (65.4%), followed by migraine (12.3%) and medication-overuse headache (10.2%). Probable OSA headache was diagnosed in 5 individuals (1.3%), all previously treated for OSA with headache improvement at that time. Headache classification was not possible in 13 individuals (3.5%). Chronic headaches last year prevalence was 18.4% (n = 69). Headache diagnosis distribution in headache group is shown on FIGURE 2.

Headache sufferers were younger non-headache participants. Age ≥ 65 years old was negatively associated to headache (OR 0.31; 95%CI 0.19 – 0.51; $p < 0.0001$). Female sex was associated to headache in OSA individuals (OR 1.90; 95%CI 1.22 – 2.95; $p = 0.004$). There were no differences related to race, marital status, and educational level. Hypertension (OR 0.58; 95%CI 0.372 – 0.86; $p = 0.009$) and cardiopathies (OR 0.38; 95%CI 0.21 – 0.70; $p = 0.002$) were less prevalent among headache sufferers. Fibromyalgia (OR 6.50; 95%CI 0.86 – 48.9; $p = 0.069$) and rhinitis (OR 2.00; 95%CI 1.23 – 3.28; $p = 0.005$) were more prevalent in headache group. TABLE 1 shows the main demographic and clinical parameters.

Clinically relevant insomnia symptoms were prevalent in this group (36.7%), and there was no difference related to headache presence (38.0 versus 32.8%). Insomnia phenotype was similar in both study groups: sleep-onset insomnia symptoms (18.2 versus 14.7%; $p = 0.323$); sleep maintenance insomnia symptoms (22.7 versus 19.8%; $p = 0.483$), and early awakening insomnia symptoms (15.2 versus 10.3%; $p = 0.222$). Despite this fact, hypnotic (4.01 (95%CI 1.21 – 13.3); $p = 0.023$) and benzodiazepine (3.65; 95%CI 1.10 – 12.1; $p = 0.035$) use was higher in headache sufferers. Nonrestorative sleep was more prevalent in headache group compared to others (55.1 versus 28.4%; $p < 0.0001$).

Excessive daytime sleepiness was prevalent in this sample and there was no difference in study groups (49.5 versus 43.1; $p = 0.243$). ESS score was similar in both groups (10 [0 -24] versus 10 [0 – 24]; $p = 0.247$).

RLS/WED prevalence was 18.6% and it predominated among headache sufferers (20.6 versus 12.1%; $p = 0.041$; OR 1.89; 95%CI 1.02 – 3.48; $p = 0.042$). IRLSSG Scale score was similar in both groups (17.4 ± 6.8 versus 14.7 ± 6.6 ; $p = 0.191$). There was no difference related to RLS/WED phenotype (chronic RLS/WED prevalence 66.75 versus 53.8%; $p = 0.529$).

Anxiety (29.7 versus 12.1%; $p < 0.0001$; OR 3.07; 95%CI 1.69 – 5.61; $p < 0.0001$) and depression (16.6 versus 6.0%; $p = 0.003$; 3.09; 95%CI 1.37 – 6.96; $p = 0.006$) were more

prevalent among headache sufferers than others. Both BAI (10 [0 – 50] versus 6 [0 – 44]; $p < 0.0001$) and BDI (10 [0 – 35] versus 7 [0 – 33]; $p < 0.0001$) scores were higher in headache group in comparison to no-headache group. Antidepressant use was more prevalent in headache group (OR 3.02; 95% CI 1.55 – 5.88; $p = 0.001$). There was no difference related to antidepressant drug class. The most used antidepressants were selective serotonin reuptake inhibitors (62.7% in the whole sample; 60.4 versus 81.8%), followed by tricyclic antidepressants (10.8% in the whole sample; 11.0 versus 9.1%).

There was a lower percentual time of N3 and lower arousal index in headache sufferers in comparison to others. No other sleep architecture differences were observed. AHI was higher in no headache group. There was no association between oxy-hemoglobin parameters and headache presence. TABLE 2 shows the comparison between PSG parameters and headache presence.

OSA severity and headache were associated in this sample. Mild OSA prevalence was higher among headache sufferers in comparison to individuals without headache (28.9 versus 15.5%; $p = 0.004$; OR 2.21; 95%CI 1.27 – 3.83; $p = 0.005$). On the other hand, severe OSA prevalence was higher among non-headache participants (38.9% versus 60.3%; $p < 0.0001$; OR 0.42; 95%CI 0.27 – 0.64; $p < 0.0001$). Moderate OSA was equally prevalent in both groups (32.4 versus 24.1; $p = 0.106$).

In both multinomial logistic regression models, RLS/WED and depression were not associated to headache in OSA participants. Multinomial logistic regression data are shown on TABLE 3.

Discussion

More than three fourths of sample recalled headache in the last year. Tension type headache was the most frequent diagnosis, followed by migraine. Medication-overuse headache was present in more than one tenth of participants. Female sex, being younger, anxiety, fibromyalgia, and mild OSA were positive association factors to headache in the last year. In multinomial logistic regression, depression, insomnia symptoms and RLS/WED were not associated to headache. PSG parameters differences reflected basically the negative association between headache and severe OSA.

Headache was a very prevalent condition among OSA patients. Headache lifetime and last year prevalence was higher than expected in comparison to general population (47 to 70%)^{1,17}. Last year migraine prevalence was lower than in Brazilian adult population (15.8%),

but tension-type headache prevalence was higher than in general population (29.5%)¹⁸. Our tension-type headache in OSA individuals was higher than in previous OSA studies^{14,19}. Migraine prevalence was lower than in other OSA studies (6.8 – 20.9%)^{12,13,20}. There was an association to headache chronicity in OSA patients, with greater frequency than in general population (3.4 – 3.7%)^{1,21}. OSA had been associated to seven times increase in chronic headache²². Medication-overuse headache last year prevalence was almost seven times more common in this sample in comparison to general population (1%)²³.

Female sex was associated to an almost two times increase in headache. This finding was expected, as headache prevalence, for most phenotypes, is usually higher among women^{2,11,12}.

Previous diseases, such as hypertension, cardiopathies were negative associated to headache. Fibromyalgia and rhinitis diagnosis were associated to greater headache prevalence. The majority of studies on headache in OSA samples did not evaluate for systemic comorbidities. In a hypertensive individuals sample, Wiehe et al. found that lifetime episodes of headache and tension-type headache were not associated to hypertension²⁴. Heart disease was historically associated to greater prevalence of headache²⁵. We cannot explain the lack of association between headache and cardiopathies in our sample. Migraine, on the other hand, was less prevalent among participants with hypertension. Fibromyalgia was associated to greater prevalence of headache, mainly migraine^{26–29}.

Insomnia symptoms were not associated to headache in this OSA sample. None of the previous studies on headache and OSA evaluated insomnia comorbidity as an association factor for headache. In general population, on the other hand, insomnia was associated to greater headache prevalence^{30–36}. The lack of association in our study may be due to confusion factors, since insomnia was associated to female sex, to OSA severity³⁷.

Anxiety was associated to headache after control for confusion factors. Depression, on the other hand, was not associated to headache. Comorbidity between anxiety and depression was not evaluated as a risk factor for headache in OSA populations. In general population, headaches (including tension-type, migraine, and medication-overuse headache) are frequently associated to anxiety and to depression^{38–41}. Great impact of anxiety (in comparison to depression) on headache was described in previous studies⁴². We believe that the lack of association between depression and headache was due to small depression sample in our study.

Headache in the last year was more common in mild OSA. Severe OSA showed the lower headache prevalence. Association between OSA severity and headache prevalence was

not described by others^{11,43}. Kristiansen et al. did not find an association between OSA severity and migraine nor tension-type headache in a large OSA sample^{14,15}.

PSG findings are in line to the positive association between headache and mild OSA and its negative association to severe OSA. Headache sufferers had lower arousal index and AHI. We failed to associate headache in the last year to oxygen saturation parameters, as did many others in the past^{11,22}. Most studies that evaluate PSG data and headache deal with morning headache and they will be discussed in another study.

To the best of our knowledge, this was the first study to evaluate headache among OSA patients using diagnostic criteria based on International Headache Society classification in our country. Strong features of this study included its prospective design and its large sample. Headache diagnosis based on face-to-face interview is also a strong point.

Our study had several limitations. The cross-sectional design precluded us to draw any causal inferences and to diagnose OSA headache. The use of a single-night PSG might also be questioned, due to first night effect. The selection of participants may also lend to potential referral bias, as patients selected from sleep clinics are more likely to have more severe disorders, hence the potential for artificially higher headache prevalence. Due to Berkson's bias, patients with sleep complaints and headache are more prone to be referred to a sleep study than others with sleep disorders alone. Data collection from a single center may impair generalizability of our findings. At last, we did not evaluate the impact of headache symptoms and OSA on their treatment.

As headache and sleep-breathing disorders comorbidity can be very complex, our study results are far from enough to answer all questions in that matter. Larger and multicentric studies are much needed to better elucidate their relationship, including OSA on primary headaches severity and frequency, as well as its influence over treatment and prognosis. It would be most interesting to investigate the association factors described on the present study and not previously evaluated, such as fibromyalgia, hypertension, heart disease, chronic insomnia disorder, depression, anxiety, and so on.

Conclusions

Headache in the last year was prevalent in this OSA sample. The most frequent headache phenotype was tension-type headache. Chronic headache was more common in this sample than expected from general population studies. In multinomial logistic regression, headache was associated to female sex, younger age, anxiety, fibromyalgia, and mild OSA. Depression,

insomnia symptoms and RLS/WED were not associated to headache. There was no association between nocturnal oxygen saturation parameters and last year headache.

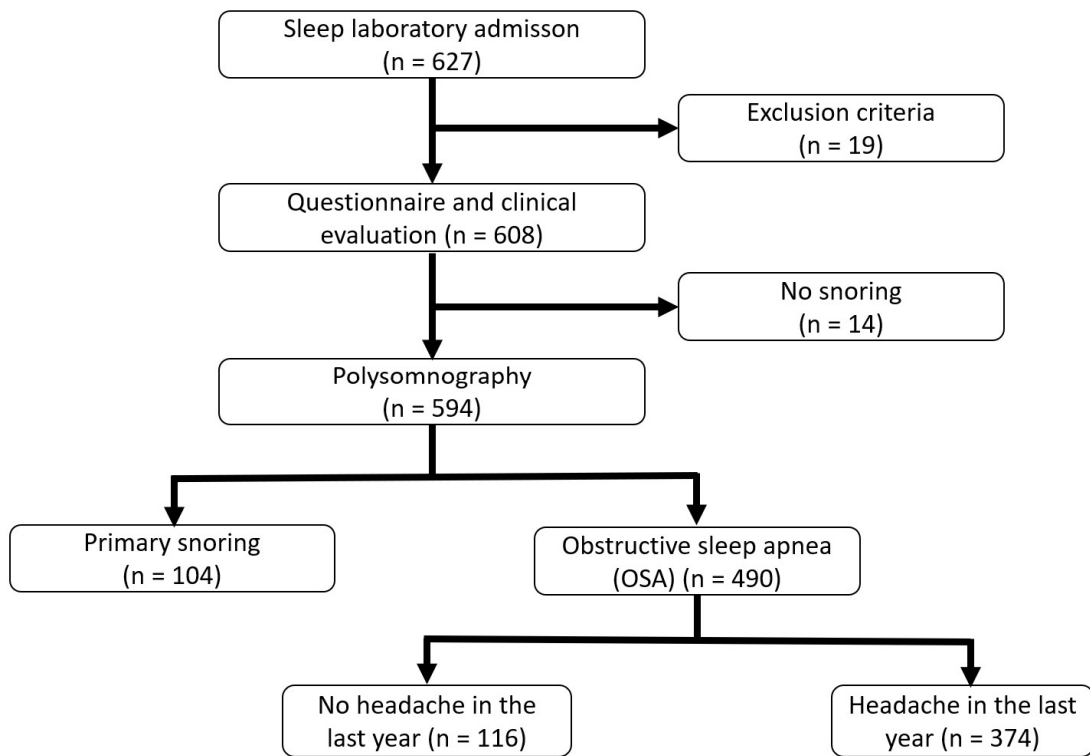


FIGURE 1 – STUDY FLOWCHART
(OSA = obstructive sleep apnea)

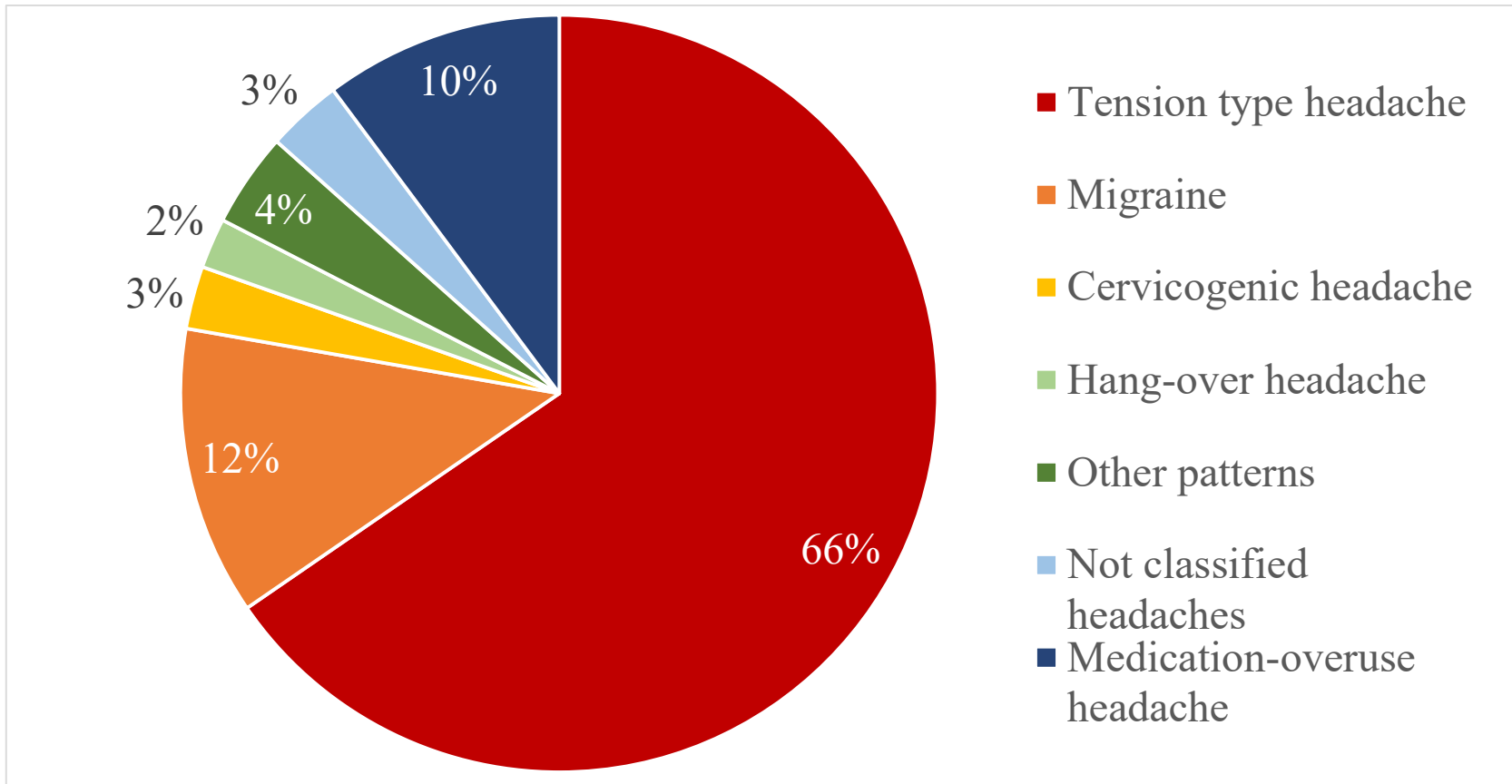


FIGURE 2 – HEADACHE CLASSIFICATION ACCORDING TO INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE - 3RD EDITION

TABLE 1 – DEMOGRAPHIC AND CLINICAL PARAMETERS ACCORDING TO HEADACHE PRESENCE (n = 490)

Parameter	Total (n = 490)	Headache (n = 374)	No headache (N = 116)	P
Median age	54 (19 – 93)	51 (19 – 93)	59 (33 – 91)	<0.0001
Male Gender [n (%)]	277 (56.5%)	198 (52.9%)	79 (68.1%)	0.005
Obesity	244 (49.8%)	179 (47.9%)	65 (56.0%)	0.137
BMI (kg·m ⁻²)	29.8 (19 – 62.1)	29.4 (19 – 62.1)	30.7 (20.4 – 44.9)	0.465
White [n (%)]	385 (78.6%)	295 (78.9%)	90 (77.6%)	0.796
Lifestyle				
Daily caffeine use [n (%)]	438 (89.4%)	331 (88.5%)	107 (92.2%)	0.303
Tobacco use [n (%)]	48 (9.8%)	39 (10.4%)	9 (7.8%)	0.477
Alcohol use [n (%)]	213 (43.5%)	159 (42.5%)	54 (46.6%)	0.455
Physical activity [n (%)]	159 (32.4%)	120 (32.1%)	39 (33.6%)	0.821
Previous diseases and conditions				
Hypertension [n (%)]	239 (48.8%)	170 (45.5%)	69 (59.5%)	0.011
Diabetes [n (%)]	68 (13.9%)	49 (13.1%)	19 (16.4%)	0.361
Hypothyroidism [n (%)]	53 (10.8%)	40 (10.7%)	13 (11.2%)	0.865
Cardiopathy [n (%)]	50 (10.2%)	29 (7.8%)	21 (18.1%)	0.002
COPD [n (%)]	19 (3.9%)	14 (3.7%)	5 (4.3%)	0.785
Asthma [n (%)]	10 (2.0%)	8 (2.1%)	2 (1.7%)	1.000
Allergy [n (%)]	52 (10.6%)	39 (10.4%)	13 (11.2%)	0.863
Rhinitis [n (%)]	158 (32.2%)	133 (35.6%)	25 (21.6%)	0.005
GE reflux [n (%)]	80 (16.3%)	68 (18.2%)	12 (10.3%)	0.061
Fibromyalgia [n (%)]	21 (4.3%)	20 (5.3%)	1 (0.9%)	0.036
Stroke [n (%)]	10 (2.0%)	6 (1.6%)	4 (3.4%)	0.257
Epilepsy [n (%)]	7 (1.4%)	6 (1.6%)	1 (0.9%)	1.000
Menopause [n (%)]	161/212 (76.7%)	129/174 (74.1%)	32/36 (88.9%)	0.081
Current medication use				
Hypnotic drug [n (%)]	39 (8.0%)	36 (9.6%)	2 (2.6%)	0.011
Benzodiazepine [n (%)]	36 (7.3%)	33 (8.8%)	3 (2.6%)	0.024
Antidepressant [n (%)]	101 (20.6%)	90 (24.1%)	11 (9.5%)	0.001
Lithium [n (%)]	7 (1.4%)	5 (1.3%)	2 (1.7%)	0.671
Antipsychotic [n (%)]	13 (2.7%)	11 (2.9%)	2 (1.7%)	0.742
AED [n (%)]	25 (5.1%)	23 (6.1%)	2 (1.7%)	0.087

Continuous variables are expressed in median and dispersion (minimum and maximum values); AED = antiepileptic drug; BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; GE = gastroesophageal.

TABLE 2 – POLYSOMNOGRAPHIC PARAMETERS ACCORDING TO HEADACHE PRESENCE (n = 490)

Parameter	Total (n = 490) (*)	Headache (n = 374) (*)	No headache (N = 116) (*)	p
Sleep latency (min)	13 (1 – 236.5)	13 (1 – 236.5)	13.5 (1.5 – 106.5)	0.552
REM sleep latency (min)	118.5 (31 – 438.5)	118.5 (31 – 438.5)	117.0 (31.5 – 421.5)	0.085
Sleep efficiency (%)	86.2 (9.5 – 98.9)	86.2 (9.5 – 98.9)	85.9 (31.8 – 96.6)	0.673
Total sleep time (min)	377.0 (36.5 – 481.5)	377.5 (36.5 – 481.5)	375.0 (137.5 – 467)	0.663
% N1 stage	5 (0.3 – 52.1)	4.9 (0.3 – 52.1)	5.3 (0.7 – 48.2)	0.113
% N2 stage	57.0 ± 12.1	56.9 ± 12.1	57.8 ± 11.0	0.490
% N3 stage	21.7 (0 – 57.2)	22.6 (0 – 57.2)	20.2 (0 – 48.9)	0.037
% REM sleep	14.6 (0 – 33.9)	14.4 (0 – 33.9)	15.2 (0 – 29.1)	0.129
Arousal index (/h)	33 (8.4 – 121.3)	31.3 (8.4 – 121.3)	36.1 (10.8 – 107.1)	0.019
AHI (/h)	26.1 (5.1 – 122.1)	22.9 (5.1 – 122.1)	35.2 (5.8 – 109.8)	0.003
Basal O2 saturation (%)	94 (81 – 99)	94 (81 – 99)	94 (90 – 98)	0.319
Mean O2 saturation (%)	92.4 (73 – 96.9)	92.6 (73 – 96.9)	92.1 (81.8 – 96.5)	0.130
Minimum O2 sat (%)	79 (58 – 94)	80 (58 – 94)	77.5 (61 – 92)	0.220
Maximum O2 sat (%)	98 (94 – 100)	98 (94 – 100)	98 (94 – 100)	0.086
% sleep time O2 < 90%	9.8 (0 – 98.7)	9 (0 – 98.7)	11 (0 – 95.8)	0.141
PLMS index (/h)	0 (0 – 83)	0 (0 – 51.2)	0 (0 – 83)	0.315

(*) = continuous variables are expressed in mean and standard deviation (±) or median and dispersion (minimum and maximum values); AHI = apnea-hypopnea index; N1 = non-REM sleep stage 1; N2 = non-REM sleep stage 2; N3 = non-REM sleep stage 3; PLMS periodic leg movements on sleep; REM = rapid eye movements; sat = saturation.

TABLE 3 – MULTINOMIAL LOGISTIC REGRESSION OF FACTORS ASSOCIATED TO HEADACHE AMONG OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA INDIVIDUALS

Factor	Odds ratio	95% confidence interval	p
Model A			
Male gender	0.56	0.35 – 0.89	0.016
Age \geq 65 years old	0.33	0.20 – 0.55	<0.0001
RLS/WED	1.35	0.70 – 2.60	0.366
Anxiety	2.34	1.17 – 4.27	0.014
Depression	1.96	0.82 – 4.68	0.128
Mild OSA	1.88	1.05 – 3.34	0.032
Model B			
Male gender	0.59	0.37 – 0.95	0.032
Age \geq 65 years old	0.39	0.31 – 0.76	0.002
RLS/WED	1.36	0.68 – 2.54	0.413
Anxiety	2.33	1.22 – 4.46	0.011
Depression	1.79	0.75 – 4.29	0.189
Severe OSA	0.48	0.31 – 0.76	<0.0001

OSA = obstructive sleep apnea; RLS/WED = restless legs syndrome or Willis-Ekbom disease.

References

1. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):354-361. doi:10.1016/S1474-4422(08)70062-0
2. Olesen J. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgia.* 2013;33(9):629-808. doi:10.1177/0333102413485658
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-446. doi:10.1016/j.sleep.2009.10.005
4. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1217-1239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11991871>. Accessed February 8, 2017.
5. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-143. doi:10.1513/pats.200709-155MG
6. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
7. Chen P-KK, Fuh J-LL, Lane H-YY, Chiu P-YY, Tien H-CC, Wang S-JJ. Morning headache in habitual snorers: frequency, characteristics, predictors and impacts. *Cephalgia.* 2011;31(7):829-836. doi:10.1177/0333102411403635
8. Jennum P, Jensen R. Sleep and Headache. *Sleep Med Rev.* 2002;6(6):471-479. doi:10.1053
9. Ulfberg J. Snoring and Headache: An Important Association. *Arch Neurol.* 1995;52:1043.
10. Alberti A, Mazzotta G, Gallinella E, Sarchielli P. Headache characteristics in obstructive sleep apnea syndrome and insomnia. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(5):309-316. doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00372.x
11. Katalin Beiske K, Bjørn Russell M, Stavem K. Prevalence and Predictors of Headache in Patients Referred to Polysomnography.; 2013.
12. Wahner-Roedler DL, Olson EJ, Narayanan S, et al. Gender-specific differences in a patient population with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Gen Med.* 2007;4(4):329-338. doi:10.1016/S1550-8579(07)80062-3

13. Jensen R, Olsborg C, Salvesen R, Torbergesen T, Bekkelund SI. Is obstructive sleep apnea syndrome associated with headache? *Acta Neurol Scand.* 2004;109(3):180-184. doi:10.1046/j.1600-0404.2003.00201.x
14. Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, Overland B, Russell MB. Tension-type headache and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain.* 2011;12(1):63-69. doi:10.1007/s10194-010-0265-5
15. Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, Øverland B, Russell MB. Migraine and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain.* 2011;12(1):55-61. doi:10.1007/s10194-010-0268-2
16. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-329. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
17. Queiroz LP, Silva Junior AA. The Prevalence and Impact of Headache in Brazil. *Headache J Head Face Pain.* 2015;55:32-38. doi:10.1111/head.12511
18. Queiroz LP, Peres MFP, Piovesan EJ, et al. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. 2009;(31):642-649. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01782.x
19. Chiu Y-C, Hu H-Y, Lee F-P, Huang H-M. Tension-type headache associated with obstructive sleep apnea: a nationwide population-based study. *J Headache Pain.* 2015;16(1):34. doi:10.1186/s10194-015-0517-5
20. Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, Øverland B, Russell MB. Migraine and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain.* 2011;12(1):55-61. doi:10.1007/s10194-010-0268-2
21. Aaseth K, Grande RB, Lundqvist C, Russell MB. What is chronic headache in the general population? the Akershus study of chronic headache. *Acta Neurol Scand.* 2009;120(SUPPL. 189):30-32. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01209.x
22. Sand T, Hagen K, Schrader H. Sleep apnoea and chronic headache. *Cephalalgia.* 2003;23(2):90-95. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00460.x
23. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: Risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(10):575-583. doi:10.1038/nrneurol.2016.124
24. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Fuchs FD. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens.* 2002;20(7):1303-1306. doi:10.1097/00004872-200207000-00016

25. Providencia RA. Headache and cardiovascular disease: Old symptoms, new proposals. *Future Cardiol.* 2010;6(5):703-723. doi:10.2217/fca.10.76
26. Cho YW, Kim KT, Moon H-J, Yang KI. Is comorbid insomnia in obstructive sleep apnea linked to heart disease? *Sleep Med.* 2017;40(2017):e62. doi:10.1016/j.sleep.2017.11.175
27. Akdag Uzun Z, Kurt S, Karaer Unaldi H. The relationship with restless legs syndrome, fibromyalgia, and depressive symptoms in migraine patients. *Neurol Sci.* 2018;39(8):1409-1414. doi:10.1007/s10072-018-3438-7
28. Vij B, Whipple MO, Tepper SJ, Mohabbat AB, Stillman M, Vincent A. Frequency of migraine headaches in patients with fibromyalgia. *Headache.* 2015;55(6):860-865. doi:10.1111/head.12590
29. Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE. Fibromyalgia and headache: An epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol.* 2005;24(6):595-601. doi:10.1007/s10067-005-1121-x
30. Sivertsen B, Lallukka T, Salo P, et al. Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway. *J Sleep Res.* 2014;23(2):124-132. doi:10.1111/jsr.12102
31. Ødegård SS, Sand T, Engstrøm M, Stovner LJ, Zwart J-A, Hagen K. The Long-Term Effect of Insomnia on Primary Headaches: A Prospective Population-Based Cohort Study (HUNT-2 and HUNT-3). *Headache J Head Face Pain.* 2011;51(4):570-580. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01859.x
32. Ødegård SS, Engstrøm M, Sand T, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study. *J Headache Pain.* 2010;11(3):197-206. doi:10.1007/s10194-010-0201-8
33. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Incidence of primary headache: A Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2005;161(11):1066-1073. doi:10.1093/aje/kwi139
34. Lateef T, Swanson S, Cui L, Nelson K, Nakamura E, Merikangas K. Headaches and sleep problems among adults in the United States: Findings from the National Comorbidity Survey–Replication Study. *Cephalalgia.* 2011;31(6):648-653. doi:10.1177/0333102410390395
35. Yeung WF, Chung KF, Wong CY. Relationship between insomnia and headache in community-based middle-aged Hong Kong Chinese women. *J Headache Pain.* 2010;11(3):187-195. doi:10.1007/s10194-010-0199-y

36. Lovati C, Amico DD, Raimondi E, Mariani C. Sleep and headache : a bidirectional relationship. 2010;10(1):105-117.
37. Stelzer FG, Schorr F, Garcia E, Barea LM, Barros HMT. Insomnia symptoms in obstructive sleep apnea adult individuals: a prospective, cross-sectional study. *Brazilian J Psychiatry*. 2020;in press.
38. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2016;17(1). doi:10.1186/s10194-016-0649-2
39. Wei CB, Jia JP, Wang F, Zhou AH, Zuo XM, Chu CB. Overlap between headache, depression, and anxiety in general neurological clinics: A cross-sectional study. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(12):1394-1399. doi:10.4103/0366-6999.183410
40. Muayqil T, Al-Jafen BN, Al-Saaran Z, et al. Migraine and Headache Prevalence and Associated Comorbidities in a Large Saudi Sample. *Eur Neurol*. 2018;79(3-4):126-134. doi:10.1159/000487317
41. Oh K, Cho SJ, Chung YK, Kim JM, Chu MK. Combination of anxiety and depression is associated with an increased headache frequency in migraineurs: A population-based study. *BMC Neurol*. 2014;14(1). doi:10.1186/s12883-014-0238-4
42. Tomé-Pires C, Solé E, Racine M, et al. The relative importance of anxiety and depression in pain impact in individuals with migraine headaches. *Scand J Pain*. 2016;13:109-113. doi:10.1016/j.sjpain.2016.08.002
43. Russell MB, Kristiansen HA, Kværner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: Epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*. 2014;34(10):752-755. doi:10.1177/0333102414538551

7. Morning headache in obstructive sleep apnea adults

Abstract

Background

Association between morning headache and obstructive sleep apnea (OSA) had been recently challenged, despite historically being recognized as an OSA clinical feature.

Objectives

We aimed to evaluate MH prevalence and association factors in an OSA sample. Other study purposes included to compare MH to headache without morning preference in the same sample.

Material and methods

Cross-sectional prospective study included 490 OSA adult participants. In a first analysis, sample was divided into three groups: no headache, morning headache and headache without morning preference. A second analysis included only headache sufferers, divided by morning preference.

Results

MH prevalence was 29.4%. MH was predominantly short-lived, mild to moderate intensity, pressure character, and more frequent event than headache without morning preference. Severe OSA predominated in no headache group. In both analysis, MH was not associated to oxygen saturation nor to sleep architecture parameters. Sleep fragmentation and early awakening insomnia were associated to MH. Medication-overuse headache was more common in MH group.

Conclusion

MH was not a ubiquitous manifestation of OSA, affecting almost a third of this sample. Chronic headache prevalence was higher among MH sufferers. Association factors to MH included mainly insomnia symptoms. We failed to associate OSA severity and oxygen saturation parameters to MH.

Keywords:

Obstructive sleep apnea; morning headache; insomnia.

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common phenotype of sleep-breathing disorder in adults. Its manifestations include snoring, witnessed apnea, insomnia, cognitive deficits, excessive daytime sleepiness, and morning headache (MH) ¹⁻³. Besides its clinical picture, OSA diagnosis depends heavily on apnea-hypopnea index (IAH), which are complete and partial reductions of upper airway flow on polysomnography^{1,4}.

Despite classically related to OSA, MH is not a sleep-breathing specific symptom. Indeed, MH can occur in association to other sleep, neurological and systemic diseases⁵⁻¹⁹. On the other hand, there are evidences that even dispute the association between OSA and MH ^{7-9,15,18,20-22}. Furthermore, MH mechanisms among OSA individuals are not very clear. Nocturnal hypoxia, hypercapnia, intracranial pressure increase, cerebral vasodilatation, sleep fragmentation, sleep architecture modifications, muscle activation during sleep were mechanisms suggested for MH in OSA ^{7,23-30}.

This study has two parts. In the first one, we compared participants without headache in the last year to those with MH and headache without morning preference to establish MH prevalence and its association factors in OSA. In the second analysis, we compared the two headache groups in order to evaluate MH differences from other temporal headache patterns in OSA patients.

Material and methods

This study is a continuation of previous work (“Headache in Obstructive Sleep Apnea” – pages 259 – 275). The study protocol was explained in detail elsewhere (pages 145 – 153). Only OSA participants were included in this prospective and cross-sectional study. In this analysis, the sample was first divided into three groups (FIGURE 1). Headache sufferers were divided according presence of headache morning preference in two groups: morning headache and headache without morning preference.

Headache phenotypes were classified using the International Classification of Headache Disorders criteria (ICHD)³¹. MH is not a diagnosis recognized by the ICHD. MH was diagnosed in individuals with headache present in the morning after waking up from night sleep, independently of other headache characteristics or diagnosis. All individuals were submitted to full clinical and neurological examination, including ocular fundus, in order to minimize the chance of other secondary causes for headache.

All participants completed and signed written informed consent forms. The study protocol was previously approved by Santa Casa Hospital's ethics committee (protocol number 839.497).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by SPSS, version 20. Categorical data were showed in absolute and relative frequencies. Results for continuous variables with normal distribution were expressed as mean and standard deviation (\pm). When non-normal distribution was present, continuous variables were expressed as median and dispersion (minimum and maximum). Kolmogorov-Smirnoff test was used for normality evaluation. Proportions were compared by Chi square test. All statistical tests were 2-tailed with a 0.05 significance level.

Statistical results in the first study part will be presented in the following order: no headache group; MH group; and headache without morning preference group. Continuous variables were compared using one-way ANOVA when comparing the three study groups.

When analyzing the two headache groups, continuous variables were compared using student's t tests (normal distribution) or Mann-Whitney U test (non-normally distribution). Univariate analysis was used to compare headache groups and the results are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95%CI).

Results

1. Comparison between all study groups

A total of 490 OSA individuals were included in this study. Lifetime headache prevalence was 93.9% (n = 460), including 74.1% prevalence among no headache individuals (FIGURE 2). Headache in the last year was frequent in this sample: 76.3% (n = 374) and 29.4% had MH diagnosis. Headache was episodic in the majority of cases (81.5%).

Headache sufferers of both groups were younger (FIGURE 3) and there was a predominance of female sex in those groups. There was a greater prevalence of hypertension and cardiopathy in non-headache sufferers. Psychotropic drugs, such as hypnotics and antidepressants, were prescribed to a larger proportion of headache sufferers. TABLE 1 shows the distribution of main demographic and clinical variables in this sample.

Excessive daytime sleepiness was frequent (48.0% in whole sample) and there was no difference between groups: 43.1% in no headache group; 50.0% in MH; and 49.1% in headache without morning preference ($p = 0.481$). ESS score was similar in all groups (10 [1 -24]; 10.5 [0 – 24]; and 10 [0 – 24], respectively).

Insomnia symptoms were more prevalent in MH group comparing to others (32.8 versus 45.8 versus 33.0%; $p = 0.026$). Duration of insomnia symptoms was similar between groups (4 [0.3 – 60] versus 5 [0.5 – 50] versus 3.5 [0.4 – 60] years; $p = 0.368$). Sleep fragmentation (19.8 versus 30.6 versus 17.8%; $p = 0.012$) and early awakening (10.3 versus 20.1 versus 12.2%; $p = 0.041$) insomnia symptoms were more frequent in MH sufferers in comparison to others. Sleep onset insomnia symptoms prevalence was similar in three groups (14.7 versus 20.8 versus 16.5%; $p = 0.384$). Nonrestorative sleep was more common among MH individuals in relation to other groups (28.4 versus 67.4 versus 47.4%; $p < 0.0001$).

Restless legs syndrome (RLS/WED) prevalence (12.1 versus 22.2 versus 19.6%; $p = 0.097$) and severity (International Restless Legs Syndrome Study Group severity score: 14.7 ± 6.6 versus 18.2 ± 6.3 versus 16.9 ± 7.1 ; $p = 0.302$) were similar between groups. RLS/WED phenotypes were equally prevalent among groups (chronic RLS/WED: 53.8 versus 66.7 versus 66.7%; $p = 0.673$).

Anxiety (12.1 versus 31.2 versus 28.7%; $p = 0.001$) and depression (6.0 versus 17.4 versus 16.1%; $p = 0.016$) were more prevalent in MH group. BAI (6 [0 – 66] versus 10 [0 – 43] versus 9 [0 – 50]; $p < 0.0001$) and BDI-II scores (7 [0 – 33] versus 10.5 [0 – 31] versus 9 [0 – 33]; $p < 0.0001$) were higher in MH and in headache without morning preference sufferers (FIGURE 4).

Severe OSA predominated in all headache groups, but it was more prevalent among no headache group (60.3 versus 41.7 versus 37.9%; $p < 0.0001$). Mild OSA was more frequent among headache groups (15.5 versus 28.5 versus 29.1%; $p = 0.016$). FIGURE 5 shows the distribution of OSA severity in headache groups. PSG data reflected the association between more severe OSA in no headache group, with lower AHI (FIGURE 6) and arousal index in both headache groups. Oxy-hemoglobin saturation parameters were similar in all groups. PSG data are exposed in TABLE 2.

2. Comparison between headache groups

Headache sufferers ($n = 374$) were included in the second analysis, divided into two groups by morning preference. Age of the first headache attack was older in MH group in

comparison to headache without morning preference. MH group had greater headache prevalence in last month, last week and on the day of evaluation (FIGURE 2). Headache frequency was greater in MH group. Chronic headache predominated in MH group (29.2 versus 11.8%; $p < 0.0001$; OR 3.08; 95%CI 1.80 – 5.28; $p < 0.0001$). Headache exacerbation factors were described by 171 individuals (45.7%). Emotional stress was the main factor among headache without morning preference participants, while sleep difficulties were more common in MH individuals. TABLE 3 shows the main headache characteristics in those two groups.

Clinically relevant insomnia symptoms were more prevalent in MH group in comparison to others (45.8 versus 33.0%; $p = 0.016$; OR 1.71; 95%CI 1.12 – 2.63; $p = 0.016$). Two insomnia phenotypes were more frequent among MH sufferers: sleep maintenance insomnia (OR 2.03; 95%CI 1.24 – 3.31; $p = 0.005$) and early awakening insomnia (OR 1.82; 95%CI 1.03 – 3.21; $p = 0.039$). Sleep onset insomnia symptoms prevalence was similar in both groups (20.8 versus 16.5%; $p = 0.335$). Nonrestorative sleep was more prevalent in MH group in relation to other headache patterns (OR 2.30; 95%CI 1.48 – 3.54; $p < 0.0001$).

Alcohol use was less prevalent among MH participants in comparison to headache without morning preference ones (OR 0.65; 95%CI 0.42 – 0.99; $p = 0.048$). previous stroke history was non-significantly more frequent in MH group in comparison to others (OR 8.24; 95%CI 0.95 – 71.2; $p = 0.055$). There were no differences related to sex, race, obesity, excessive daytime sleepiness, RLS prevalence and severity, anxiety, depression, nor to OSA severity. Polysomnographic findings were similar in both groups (TABLE 2).

There was trend to different headache diagnosis between MH and headache without morning preference groups ($p = 0.078$). Tension-type headache predominated in headache without morning preference (59.5 versus 68.7%), while medication-overuse headache predominated in MH group (13.9 versus 7.8%; OR 1.79; CI95% 0.92 – 3.49; $p = 0.086$). Migraine had a similar prevalence in both headache groups (FIGURE 7).

Analgesics were more frequently used by non-morning headache participants (76.4 versus 83.9%; $p = 0.079$; OR 1.61; 95%CI 0.96 – 2.71; $p = 0.079$). Despite this, in those who used analgesics to cope with pain, the frequency of use was greater in MH individuals (daily use 18.2 versus 9.8%, for example). On the other hand, spontaneous relief was more common in MH group. The most common analgesic was acetaminophen, followed by dipyrone (isolated or in associations) and muscle relaxants (see FIGURE 8). Medical analgesic prescription was observed in a minority of this sample (23.7%) and it was more frequent among MH individuals (30.9 versus 19.6%; $p = 0.035$). Less than 3% of participants were on current prophylactic

headache treatment (2.4%) and the most frequent drugs used were tricyclic antidepressants (n = 2); sodium divalproate (n = 2) and topiramate (n = 2).

Discussion

Headache is not ubiquitous among OSA patients, despite being present in more than three fourths of our sample. Almost a third of OSA individuals had MH diagnosis. In the first analysis, there was an inverse relationship between OSA severity and MH prevalence: AHI was higher in no headache participants in comparison to others. MH nor headache without morning preference were not associated to other PSG findings, such as oxy-hemoglobin nor sleep macro-architecture parameters. MH was associated to female sex, younger age, sleep maintenance and early awakening insomnia phenotypes, anxiety, and depression symptoms. In the second analysis, MH group had a later beginning of headache, more chronic headache and higher frequency of analgesic use in comparison to headache without morning preference group. Sleep maintenance and early awakening chronic insomnia symptoms were more prevalent among MH in comparison to headache without morning preference group. Sex, obesity, RLS/WED prevalence, and OSA severity were similar in both headache groups.

MH prevalence in our sample was higher than its frequency among general population in previous studies, ranging from 5 to 7%³²⁻³⁴. In comparison to OSA population studies, our MH prevalence was in the mid-range, since it varied from 10 to 69%^{7,9,12,13,15,18,26,28,32,35-42}. The prevalence difference between the latter studies is explained by different patient selection, OSA and MH diagnostic criteria; and PSG scoring methods.

In a previous analysis (pages 259 - 276), we found that MH was no more prevalent in OSA patients in comparison to primary snoring participants (29.4 versus 26.9%; $p = 0.721$). Previous studies are in line with this finding^{7,32,43,44}, which described a similar prevalence of MH in primary snorers (around 10%)⁴⁵ and even in their bed partners (3.6%)¹⁵.

Anxiety and depression were more prevalent among headache sufferers in comparison to no-headache group, as previously described (pages 217 - 237). When comparing headache groups, there was no difference in relation to these characteristics. Association between both depression and anxiety and MH in OSA patients was found in previous study⁴⁶.

Sleep maintenance and early awakening insomnia symptoms were more prevalent among MH sufferers. These insomnia symptoms were also more frequent in MH group in comparison to headache without morning preference group. Sleep fragmentation as a

mechanism for MH had been advocated for a long time³². Nonetheless, insomnia disorder or symptoms were not well evaluated as a risk factor for MH.

Greater OSA severity and higher AHI were associated to no headache in the last year. Oxygen saturation parameters were not associated to MH. Similar findings were found by previous researchers^{7,13,18,28,37,44,47,48}. This association is not consensual, as some described a relation between OSA severity and oxygen saturation parameters and MH^{24,35,49}. Our cross-section design precludes any causal inference, but we did not identify evidence that OSA severity or oxygen parameters were involved in MH mechanisms.

MH was mostly a bilateral, pressing, moderate intensity, and brief duration (< 4 hours) event. In comparison to headache without morning preference, higher frequency, less prevalent medication use, more spontaneous relief, and more exacerbation by sleep and less by emotional stress were observed in MH group. Chronic headache was more common in MH group. Comparison to previous studies is compromised, once those characteristics were not appreciated.

Tension-type headache was the most common diagnosis in both groups, followed by migraine and medication-overuse headache. The latter phenotype was more prevalent among MH patients. To the best of our knowledge, only one study evaluated ICHD diagnosis among OSA patients, identifying a lower prevalence of tension-type (25%) and a higher prevalence of migraine (12.5%). Medication-overuse headache was not found in that sample³⁵.

A larger proportion of headache without morning preference group used analgesics to cope with their pain. Nonetheless, MH analgesic frequency use was greater than other headache sufferers. In line with this finding, medication-overuse headache was more prevalent among MH group in comparison to others. Analgesic use was not previously evaluated in other researches.

Our study strengths included prospective design, face-to-face interview, ICHD diagnostic criteria for OSA and a relatively large OSA sample. Limitations included the cross-sectional design that precluded any causal analysis, patient selection and Berkson's bias (as this was a sleep clinic convenience sample). We did not evaluate the impact of OSA treatment on headaches, a key factor for OSA headache diagnosis.

Many questions were not answered by our study and much more is needed to know in relation to this subject. As headache and sleep disorders relation is very complex, larger and multicenter studies are needed to better clarify those issues. A prospective large sample cohort with OSA diagnosis and treatment could help shedding some light on the matter. A complete

sleep evaluation is mandatory, to evaluate for association to other sleep disorders, such as insomnia, RLS, etc.

Conclusions

MH was a complaint present in almost one-third of OSA patients. We failed to associate MH to oxygen saturation or sleep architecture parameters. Sleep fragmentation and early awakening insomnia symptoms were associated to MH in this OSA group. Anxiety and depression symptoms were similar in headache groups. Chronic and medication-overuse headache was more prevalent among MH individuals.

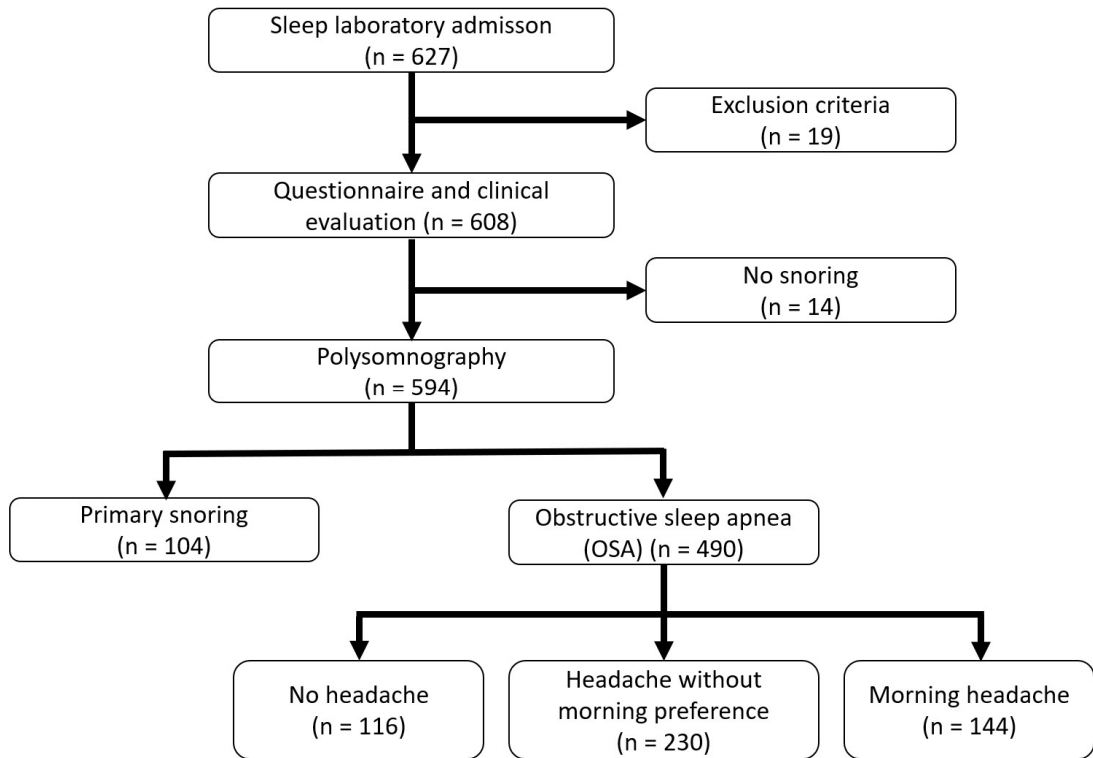


FIGURE 1 – STUDY FLOWCHART
OSA = Obstructive sleep apnea

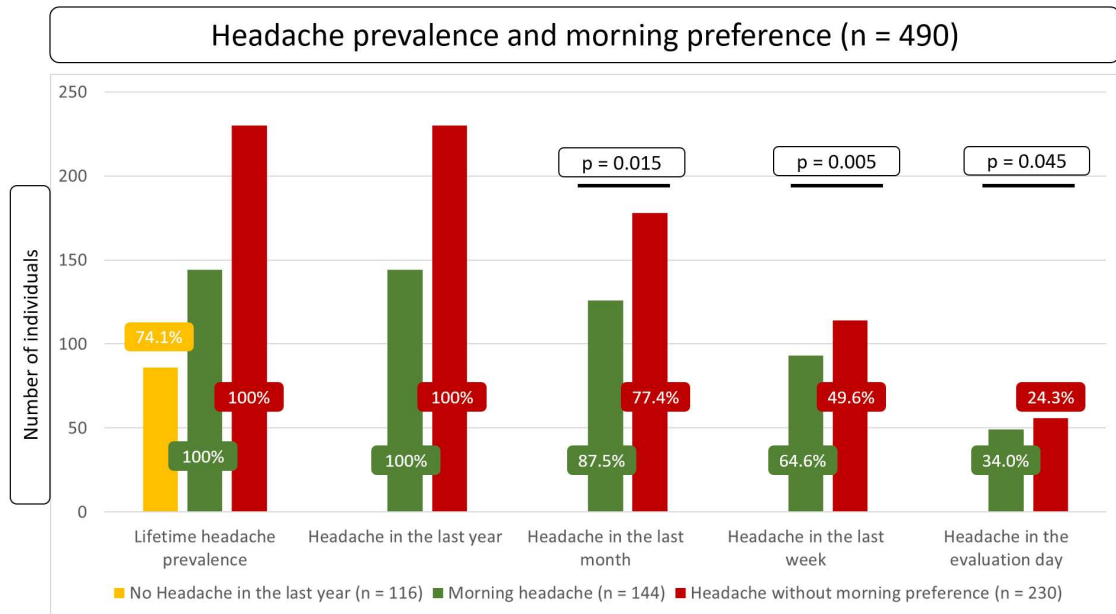


FIGURE 2 – HEADACHE FREQUENCY DISTRIBUTION ACCORDING TO STUDY GROUPS (N = 490)

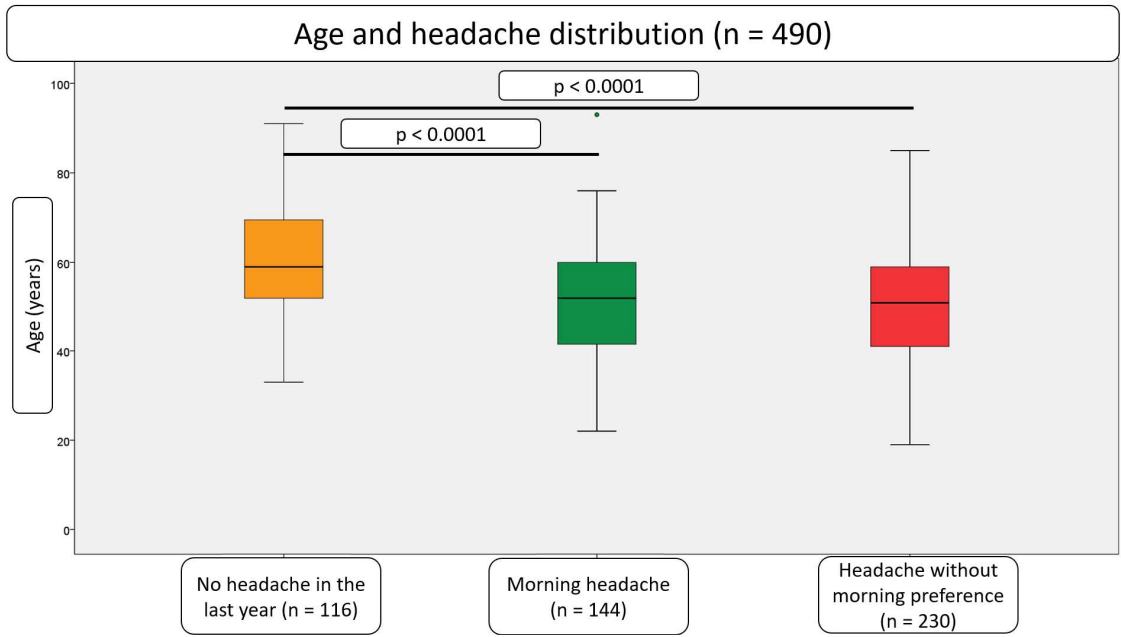


FIGURE 3 – AGE IN STUDY GROUPS

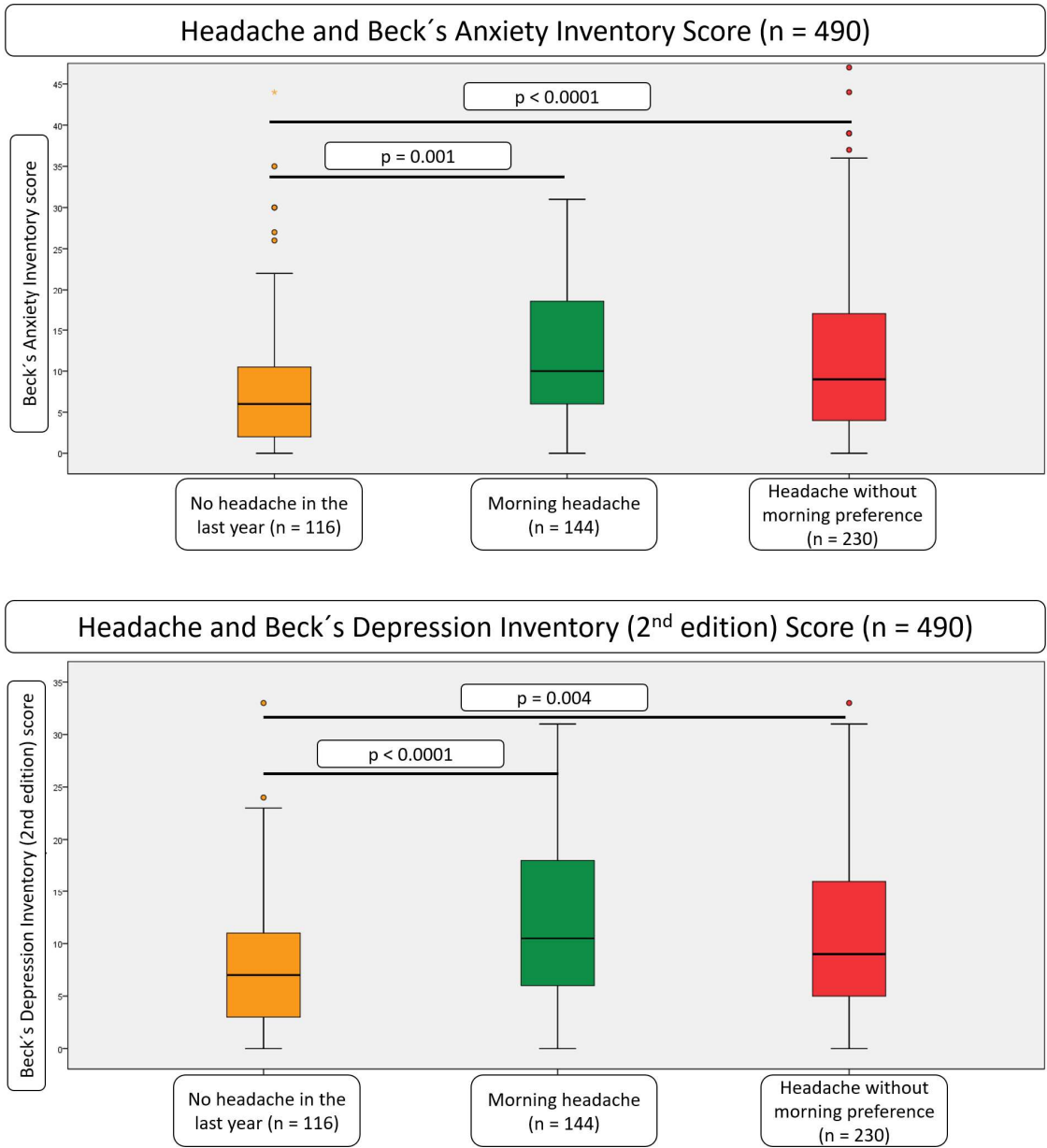


FIGURE 4 – BECK'S ANXIETY AND DEPRESSION INVENTORY SCORES DISTRIBUTION RELATED TO HEADACHE PRESENCE

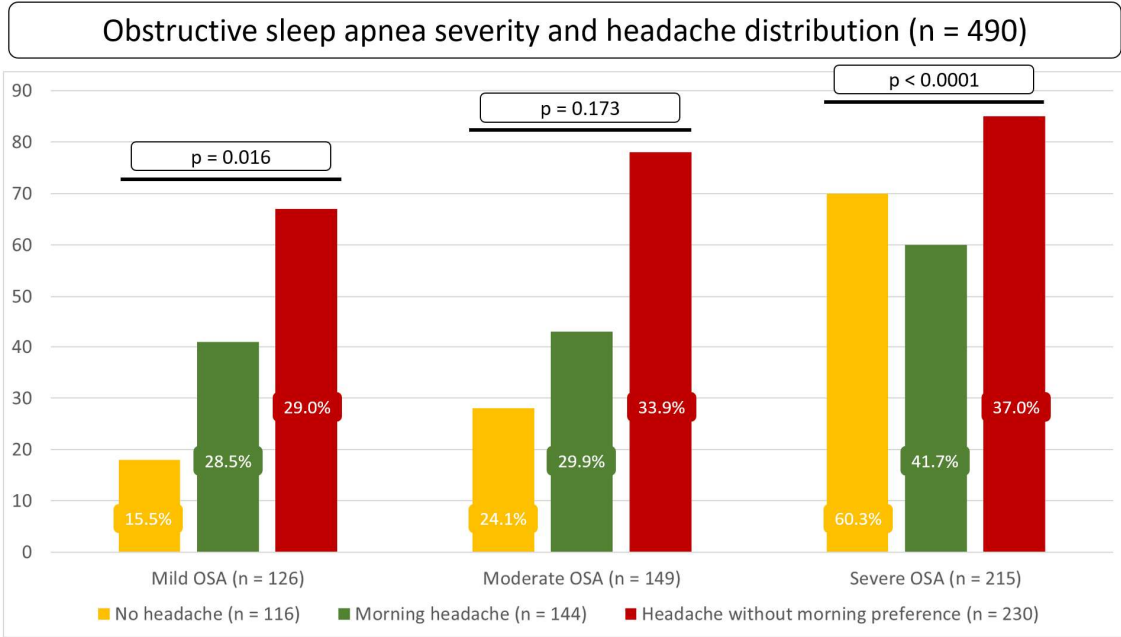


FIGURE 5 – OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SEVERITY AND HEADACHE DISTRIBUTION (N = 490)
Observation: percentage numbers refer to relative distribution of obstructive sleep apnea within headache groups.

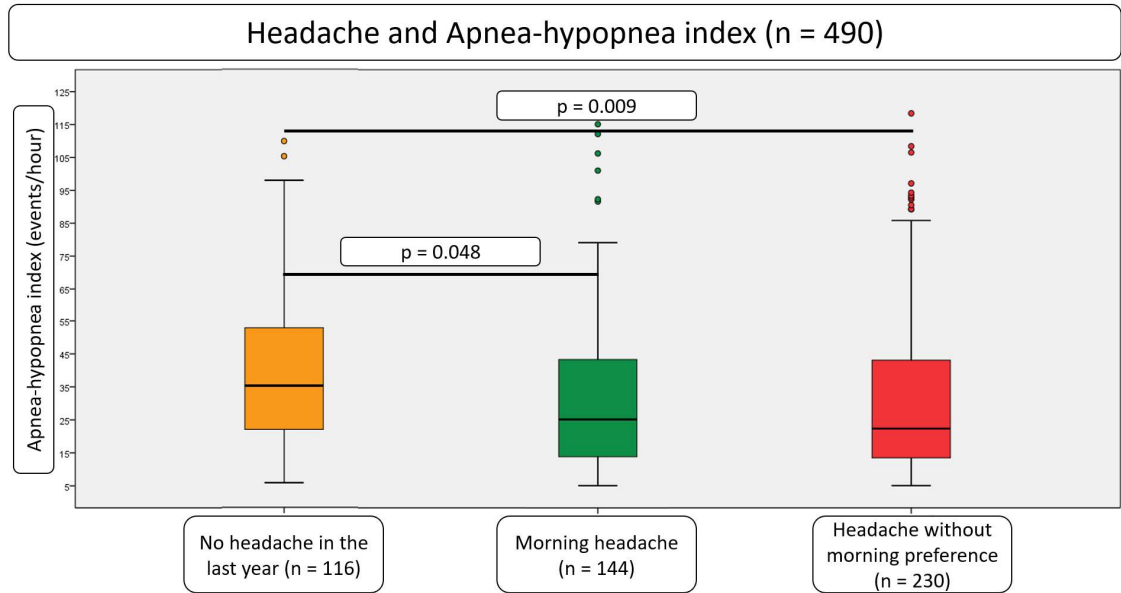


FIGURE 6 – APNEA-HYPOPNEA INDEX IN RELATION TO HEADACHE DISTRIBUTION

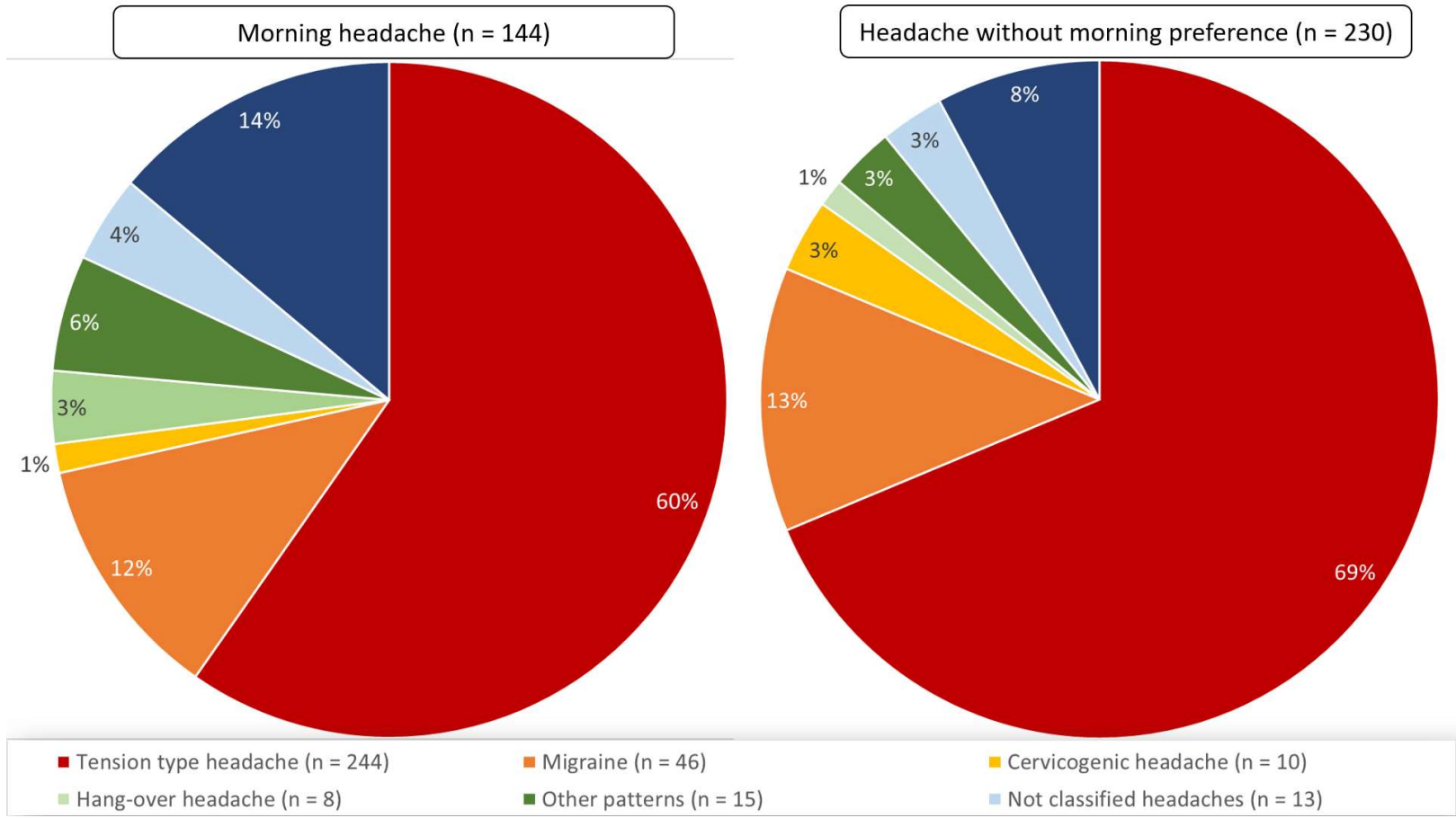


FIGURE 7 – DISTRIBUTION OF INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE DISORDERS DIAGNOSIS IN HEADACHE GROUPS (N = 374)

Analgesic drug and headache morning preference (n = 303)

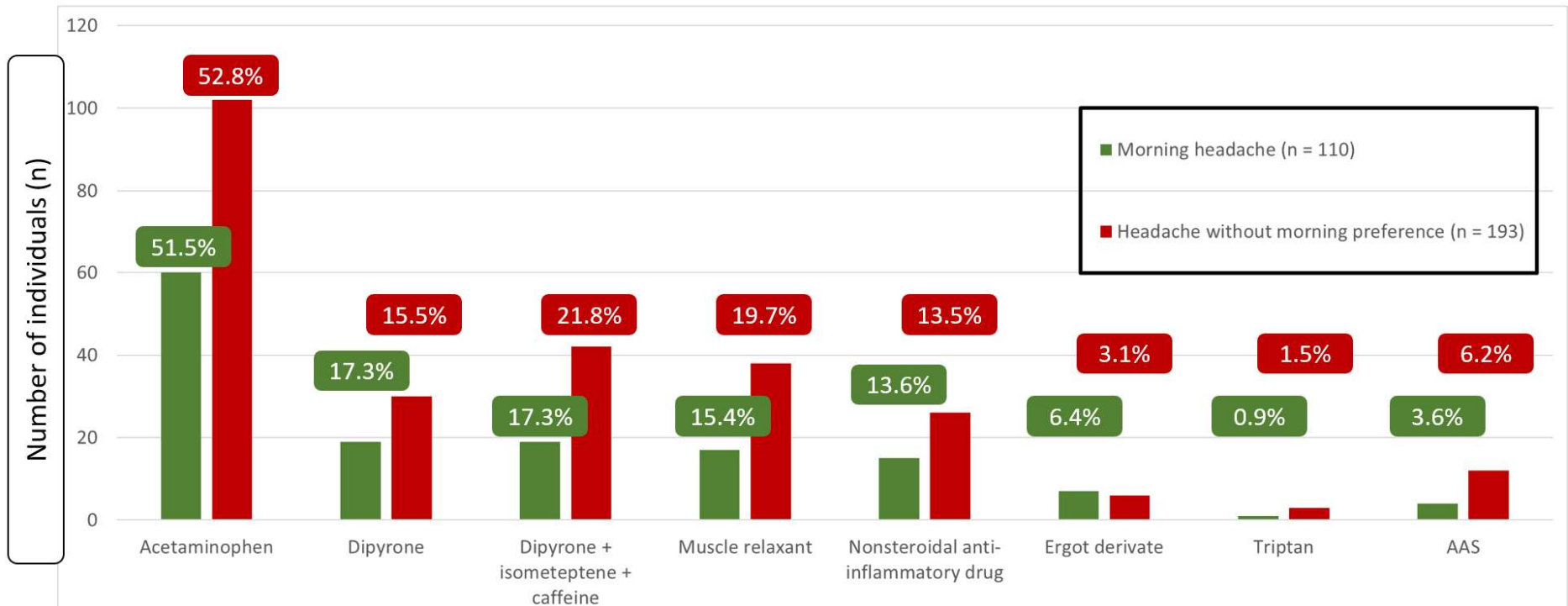


FIGURE 8 – ANALGESIC DRUG USE AND HEADACHE MORNING PREFERENCE (N = 303)

TABLE 1 – DISTRIBUTION OF MAIN DEMOGRAPHIC AND CLINICAL VARIABLES ACCORDING TO HEADACHE GROUPS (n = 490)

Parameter (**)	Total (n = 490)	No headache (N = 116)	Morning headache (N = 144)	Other headache (n = 230)	p
Age (years)	54 (19 – 93)	59 (33 – 91)*†	52 (22 – 93)	51 (19 – 85)	<0.0001
Male Gender [n (%)]	277 (56.5%)	79 (68.1%)	73 (50.7%)	125 (54.3%)	0.012
Obesity [n (%)]	244 (49.8%)	65 (56.0%)	68 (47.2%)	111 (48.3%)	0.301
BMI (kg·m ⁻²)	29.8 (19 – 62.1)	30.7 (20.4 – 44.9)	29.26 (19 – 61.9)	29.8 (20 – 62.1)	0.766
White race [n (%)]	385 (78.6%)	90 (77.6%)	115 (79.9%)	180 (78.3%)	0.895
Lifestyle					
Daily caffeine [n (%)]	438 (89.4%)	107 (92.2%)	128 (88.9%)	203 (88.3%)	0.511
Tobacco use [n (%)]	48 (9.8%)	9 (7.8%)	13 (9.0%)	26 (11.3%)	0.015
Alcohol use [n (%)]	213 (43.5%)	54 (46.6%)	52 (36.1%)	107 (46.5%)	0.106
Physical activity [n (%)]	159 (32.4%)	39 (33.6%)	53 (36.8%)	67 (29.1%)	0.290
Previous diseases and conditions					
Hypertension [n (%)]	239 (48.8%)	69 (59.5%)	59 (41.0%)	111 (48.3%)	0.012
Diabetes [n (%)]	68 (13.9%)	19 (16.4%)	19 (13.2%)	30 (13.0%)	0.671
Hypothyroidism [n (%)]	53 (10.8%)	13 (11.2%)	15 (10.4%)	25 (10.9%)	0.979
Cardiopathy [n (%)]	50 (10.2%)	21 (18.1%)	10 (6.9%)	19 (8.3%)	0.005
COPD [n (%)]	19 (3.9%)	5 (4.3%)	3 (2.1%)	11 (4.8%)	0.405
Asthma [n (%)]	10 (2.0%)	2 (1.7%)	3 (2.1%)	5 (2.2%)	0.961
Rhinitis [n (%)]	158 (32.2%)	25 (21.6%)	48 (33.3%)	85 (37.0%)	0.014
Fibromyalgia [n (%)]	21 (4.3%)	1 (0.9%)	8 (5.6%)	12 (5.2%)	0.113
Stroke [n (%)]	10 (2.0%)	4 (3.4%)	5 (3.5%)	1 (0.4%)	0.061
Epilepsy [n (%)]	7 (1.4%)	1 (0.9%)	4 (2.8%)	2 (0.9%)	0.268
Menopause [n (%)]	161/212 (76.7%)	32/36 (88.9%)	57/74 (77.0%)	72/100 (72.0%)	0.121
Current medication use					
Hypnotic drug [n (%)]	39 (8.0%)	2 (2.6%)	14 (9.7%)	22 (9.6%)	0.050
Benzodiazepine [n (%)]	36 (7.3%)	3 (2.6%)	14 (9.7%)	19 (8.3%)	0.069
Antidepressant [n (%)]	101 (20.6%)	11 (9.5%)	40 (27.8%)	50 (21.7%)	0.001
Lithium [n (%)]	7 (1.4%)	2 (1.7%)	5 (3.5%)	0	0.022
Antipsychotic [n (%)]	13 (2.7%)	2 (1.7%)	3 (2.1%)	8 (3.5%)	0.556
AED [n (%)]	25 (5.1%)	2 (1.7%)	10 (6.9%)	13 (5.7%)	0.143

* = p<0.0001 in comparison to morning headache group; † = p<0.0001 in comparison to headache without morning preference. ** = qualitative variables are expressed in absolute and relative [()] values. Continuous variables are expressed in median and dispersion (minimum and maximum values); AED = antiepileptic drug; BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

TABLE 2 – POLYSOMNOGRAPHIC FINDINGS RELATED TO HEADACHE DISTRIBUTION (N = 490)

Parameter	Total (n = 490)	No headache (N = 116)	Morning headache (N = 144)	Other headache (n = 230)	p
Sleep latency (min)	13 (1 – 236.5)	13.5 (1.5 – 106.5)	13.7 (1 – 236.5)	12.5 (1 – 84.1)	NS
REM sleep latency (min)	118.5 (31 – 438.5)	117 (31.5 – 421.5)	129.7 (36 – 358.5)	112 (31 – 438.5)	NS
Sleep efficiency (%)	86.2 (9.5 – 98.9)	85.9 (31.8 – 96.6)	86.5 (31.8 – 96.6)	86.2 (21.2 – 98.9)	NS
Total sleep time (min)	377 (36.5 – 481.5)	375 (137.5 – 467)	381.7 (36.5 – 481.0)	376.2 (87 – 481.5)	NS
% N1 stage	5 (0.3 – 52.1)	5.3 (0.7 – 48.2)	5.0 (0.7 – 52.1)	4.7 (0.3 – 23.7)	NS
% N2 stage	57.0 ± 12.1	57.8 ± 11.0	57.2 ± 11.2	56.8 ± 12.7	NS
% N3 stage	21.7 (0 – 57.2)	20.2 (0 – 48.9)	22.8 (0 – 57.2)	22.4 (0 – 56.8)	NS
% REM sleep	14.6 (0 – 33.9)	15.2 (0 – 29.1)	13.9 (0 – 33.9)	14.5 (0 – 32.7)	NS
Arousal index (/h)	33 (8.4 – 121.3)	36.1 (10.8 – 107.1)*	32.6 (10.5 – 121.3)	30.8 (8.4 – 110.2)	0.037
AHI (/h)	26.1 (5.1 – 122.1)	35.2 (5.8 – 109.8)†‡	25.1 (5.1 – 122.1)	22.3 (5.10 – 118.4)	0.010
Basal O2 saturation (%)	94 (81 – 99)	94 (90 – 98)	94.5 (81 – 99)	94 (90 – 98)	NS
Mean O2 saturation (%)	92.4 (73 – 96.9)	92.1 (81.8 – 96.5)	92.4 (73 – 96.9)	92.6 (82.7 – 96.7)	NS
Minimum O2 sat (%)	79 (58 – 94)	77.5 (61 – 92)	78 (60 – 92)	80 (58 – 94)	NS
Maximum O2 sat (%)	98 (94 – 100)	98 (94 – 100)	98 (94 – 100)	98 (94 – 100)	NS
% sleep time O2 < 90%	9.8 (0 – 98.7)	11 (0 – 95.8)	9.8 (0 – 95.2)	8.9 (0 – 98.7)	NS
PLMS index (/h)	0 (0 – 83)	0 (0 – 83)	0 (0 – 51.2)	0 (0 – 39.7)	NS

* p = 0.028 between no headache and headache without morning preference groups. † p = 0.048 between no headache and morning headache groups. ‡ p = 0.009 between no headache and headache without morning preference groups. Continuous variables are expressed in mean and standard deviation (±) or median and dispersion (minimum and maximum values). AHI = apnea-hypopnea index; N1 = non-REM sleep stage 1; N2 = non-REM sleep stage 2; N3 = non-REM sleep stage 3; NS = non-significant; PLMS periodic leg movements on sleep; REM = rapid eye movements; sat = saturation.

TABLE 3 – HEADACHE CHARACTERISTICS AND MORNING PREFERENCE (N = 374)

Headache characteristic	Total (n = 374)	Morning headache (n = 144)	No morning headache (n = 230)	p
Beginning age (years)	34.1 ± 16.6	38.1 ± 15.1	31.5 ± 16.7	<0.0001
Headache intensity	5 (1 – 10)	5 (1 – 10)	5 (1 – 10)	0.130
Topography				
Frontal [n (%)]	121 (32.4%)	48 (33.3%)	73 (31.7%)	0.673
Temporal [n (%)]	43 (11.5%)	17 (11.8%)	26 (11.3%)	
Frontotemporal [n (%)]	59 (15.8%)	21 (14.6%)	38 (16.5%)	
Parietal [n (%)]	4 (1.1)	1 (0.7%)	3 (1.3%)	
Occipital [n (%)]	47 (12.6%)	18 (12.5%)	29 (12.6%)	
Hemicrania [n (%)]	19 (5.1%)	8 (5.6%)	11 (4.8%)	
Holocranial [n (%)]	70 (18.7%)	24 (16.7%)	46 (20.0%)	
Variable [n (%)]	11 (2.9%)	7 (4.9%)	4 (1.8%)	
Laterality				
Unilateral [n (%)]	39 (10.4%)	14 (9.7%)	25 (10.9%)	0.862
Bilateral [n (%)]	335 (89.6%)	130 (90.3%)	205 (89.1%)	
Character				
Pulsatile [n (%)]	72 (19.3%)	28 (19.4%)	44 (19.1%)	0.957
Pressure [n (%)]	282 (75.4%)	107 (74.3%)	175 (76.1)	
Other [n (%)]	20 (5.3%)	9 (6.2%)	11 (4.8%)	
Duration				
<1 hour [n (%)]	135 (36.1%)	51 (35.4%)	84 (36.5%)	0.711
1 – 4 hours [n (%)]	142 (38.0%)	51 (35.4%)	91 (39.6%)	
4 – 24 hours [n (%)]	81 (21.7%)	35 (24.3%)	46 (20.0%)	
>24 hours [n (%)]	16 (4.3%)	7 (4.9%)	9 (3.9%)	
Frequency				
Daily [n (%)]	54 (14.4%)	34 (23.6%)	20 (8.7%)	< 0.0001
≥3 times/week [n (%)]	70 (18.7%)	28 (19.4%)	42 (18.3%)	DF = 6
≥1 time/week [n (%)]	56 (15.0%)	27 (18.8%)	29 (12.6%)	χ^2 29.153
Every 2 weeks [n (%)]	39 (10.4%)	15 (10.4%)	24 (10.4%)	
Once month [n (%)]	46 (12.3%)	10 (6.9%)	36 (15.7%)	
< once month [n (%)]	109 (29.1%)	30 (20.8%)	79 (34.3%)	
Exacerbation factors	N = 171	N = 70	N = 101	
Emotional stress [n (%)]	51 (29.8%)	14 (20.0%)	37 (36.6%)	0.001
Sleep problems [n (%)]	39 (22.8%)	29 (41.4%)	10 (9.9%)	DF = 7
Food [n (%)]	16 (9.4%)	6 (8.6%)	10 (9.9%)	χ^2 = 25.144
Prolonged fast [n (%)]	10 (5.8%)	3 (4.3%)	7 (6.9%)	
Visual stimuli [n (%)]	6 (3.5%)	2 (2.9%)	4 (4.0%)	
Coffee withdrawal [n (%)]	5 (2.9%)	2 (2.9%)	3 (3.0%)	
Miscellaneous [n (%)]	37 (21.6%)	13 (18.6%)	24 (23.8%)	

To be continued

Continuation

Pain relief				
Medication [n (%)]	303 (75.4%)	110 (76.4%)	230 (83.9%)	0.028
Spontaneous [n (%)]	65 (17.4%)	30 (20.8%)	35 (15.2%)	DF = 8
Sleep [n (%)]	5 (1.3%)	4 (2.8%)	1 (0.4%)	$\chi^2 = 17.172$
Physical activity [n (%)]	5 (1.3%)	2 (1.4%)	3 (1.3%)	
Coffee or tea [n (%)]	7 (1.9%)	6 (4.2%)	1 (0.4%)	
Food [n (%)]	4 (1.1%)	2 (1.4%)	2 (0.9%)	
Other [n (%)]	6 (1.6%)	4 (2.8%)	2 (0.9%)	
Associated signs and symptoms				
Aura [n (%)]	14 (3.7%)	4 (2.8%)	10 (4.3%)	0.579
Nausea [n (%)]	87 (23.3%)	32 (22.2%)	55 (23.9%)	0.802
Vomiting [n (%)]	26 (7.0%)	7 (4.9%)	19 (8.3%)	0.296
Phonophobia [n (%)]	136 (36.4%)	49 (34.0%)	87 (37.8%)	0.508
Photophobia [n (%)]	146 (39.0%)	66 (45.8%)	80 (34.8%)	0.039
Osmophobia [n (%)]	40 (10.7%)	14 (9.7%)	26 (11.3%)	0.732
Analgesics use	N = 304	N = 110	N = 194	
Daily [n (%)]	39 (12.8%)	20 (18.2%)	19 (9.8%)	<0.0001
≥1 time/week [n (%)]	95 (31.2%)	41 (37.3%)	54 (27.8%)	DF = 4
≥2 times/month [n (%)]	45 (14.8%)	22 (20.0%)	23 (11.9%)	$\chi^2 20.808$
<1 time/month [n (%)]	53 (17.4%)	10 (9.1%)	43 (22.2%)	
Rarely [n (%)]	72 (23.7%)	17 (15.5%)	55 (28.4%)	
Headache prophylactic treatment				
Previous [n (%)]	17 (4.5%)	6 (4.2%)	11 (4.8%)	1.000
Current [n (%)]	9 (2.4%)	5 (3.5%)	4 (1.7%)	0.314

Continuous variables are expressed in mean and standard deviation (\pm) or median and dispersion (minimum and maximum values). DF = degrees of freedom.

References

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Zancanella E, Haddad FM, Oliveira LAMP, et al. Obstructive sleep apnea and primary snoring: Diagnosis | Apneia obstrutiva do sono e ronco primário: Diagnóstico. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(1 SUPPL. 1):S1-S16. doi:10.5935/1808-8694.2014S001
3. Haddad FLB. Recomendações Para o Diagnóstico e Tratamento de Síndrome de Apneia Obstrutiva Do Sono No Adulto. 1a ed. São Paulo: Estação Brasil; 2013.
4. American Academy of Sleep Medicine. AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Chicago, IL.: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
5. Larner AJ. Not all morning headaches are due to brain tumours. *Pract Neurol.* 2009;9(2):80-84. doi:10.1136/jnnp.2008.171140
6. Kampe T, Tagdae T, Bader G, Edman G, Karlsson S. Reported symptoms and clinical findings in a group of subjects with longstanding bruxing behaviour. *J Oral Rehabil.* 1997;24(8):581-587. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9291251>. Accessed August 22, 2019.
7. Neau JP, Paquereau J, Bailbe M, Meurice JC, Ingrand P, Gil R. Relationship between sleep apnoea syndrome, snoring and headaches. *Cephalalgia.* 2002;22(5):333-339. doi:303 [pii]
8. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: Symptoms. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(2):707-710. doi:10.1164/ajrccm.152.2.7633730
9. Paiva T, Farinha A, Martins A, Batista A, Guillemineault C, Headaches C. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med.* 1997;157(15):1701-1705. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250231>. Accessed December 21, 2016.
10. Lund N, Westergaard ML, Barloese M, Glümer C, Jensen RH. Epidemiology of concurrent headache and sleep problems in Denmark. *Cephalalgia.* 2014;34(10):833-845. doi:10.1177/0333102414543332
11. Mitsikostas DD, Vikelis M, Viskos A. Refractory chronic headache associated with obstructive sleep apnoea syndrome. *Cephalalgia.* 2008;28(2):139-143. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01473.x
12. Poceta JS, Dalessio DJ. Identification and Treatment of Sleep Apnea in Patients With Chronic Headache. *Headache J Head Face Pain.* 1995;35(10):586-589. doi:10.1111/j.1526-4610.1995.hed3510586.x

13. Göder R, Friege L, Fritzer G, Strenge H, Aldenhoff JB, Hinze-Selch D. Morning headaches in patients with sleep disorders: A systematic polysomnographic study. *Sleep Med.* 2003;4(5):385-391. doi:10.1016/S1389-9457(03)00104-7
14. Ohayon MM. Prevalence and Risk Factors of Morning Headaches in the General Population. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):97-102. doi:10.1001/archinte.164.1.97
15. Seidel S, Frantal S, Oberhofer P, et al. Morning headaches in snorers and their bed partners: A prospective diary study. *Cephalalgia.* 2012;32(12):888-895. doi:10.1177/0333102412453950
16. Rains JC. Chronic headache and potentially modifiable risk factors: Screening and behavioral management of sleep disorders. *Headache.* 2008;48(1):32-39. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00972.x
17. Chen P-K, Fuh J-L, Chen S-P, Wang S-J. Association between restless legs syndrome and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(5):524-528. doi:10.1136/jnnp.2009.200030
18. Aldrich MS, Chauncey JB. Are Morning Headaches Part of Sleep Apnea Syndrome? *Arch Intern Med.* 1990;150:1265-1267.
19. Rains JC, Poceta JS. Sleep-Related Headaches. *Neurol Clin.* 2012;30(4):1285-1298. doi:10.1016/j.ncl.2012.08.014
20. Jensen R, Olsborg C, Salvesen R, Torbergsen T, Bekkelund SI. Is obstructive sleep apnea syndrome associated with headache? *Acta Neurol Scand.* 2004;109(3):180-184. doi:10.1046/j.1600-0404.2003.00201.x
21. Seidel S, Frantal S, Salhofer-Polanyi S, Lieba-Samal D, Zeitlhofer J, Wöber C. Do nocturnal headaches matter? A prospective diary study on subjective sleep parameters in snorers and their bed partners. *Cephalalgia.* 2014;34(7):533-539. doi:10.1177/0333102413515347
22. Goulart L Ierardi, Delgado Rodrigues RNonato, Prieto Peres MFernando, et al. Nocturnal awakening with headache and its relationship with sleep disorders in a population-based sample of adult inhabitants of Sao Paulo City, Brazil. *Headache.* 2016;87(1):1-4. doi:10.1212/WNL.0000000000002877
23. Mathew NTJDF. Sleep apnea and other sleep abnormalities in primary headache disorders. *Headache J Head Face Pain.* 1984;24:171.
24. Alberti A, Mazzotta G, Gallinella E, Sarchielli P. Headache characteristics in obstructive sleep apnea syndrome and insomnia. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(5):309-316. doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00372.x
25. Brennan KC, Charles A. Sleep and Headache. *Semin Neurol.* 2009;29(04):406-418. doi:10.1055/s-0029-1237113
26. Provini F, Vetrugno R, Lugaresi E, Montagna P. Sleep-related breathing disorders and headache. *Neurol Sci.* 2006;27 Suppl 2:S149-S152. doi:10.1007/s10072-006-0591-1

27. Paiva T. Sleep and Headache. Vol 99. 1st ed. Elsevier B.V.; 2011. doi:10.1016/B978-0-444-52007-4.00022-9
28. Greenough GP, Nowell PD, Sateia MJ. Headache complaints in relation to nocturnal oxygen saturation among patients with sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2002;3(4):361-364. doi:10.1016/S1389-9457(02)00006-0
29. Jennum P, Jensen R. Sleep and Headache. *Sleep Med Rev.* 2002;6(6):471-479. doi:10.1053
30. Beiske KK, Russell MB, Stavem K. Prevalence and predictors of headache in patients referred to polysomnography. *J Headache Pain.* 2013;14(1):90. doi:10.1186/1129-2377-14-90
31. Olesen J. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2013;33(9):629-808. doi:10.1177/0333102413485658
32. Ulfberg J. Snoring and Headache: An Important Association. *Arch Neurol.* 1995;52:1043.
33. Ohayon MM. Morning headache - prevalence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2004;164:97-102.
34. Seidel S, Klösch G, Moser D, et al. Morning headaches, daytime functioning and sleep problems - a population-based controlled study. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(19-20):579-583. doi:10.1007/s00508-010-1464-4
35. Loh NK, Dinner DS, Foldvary N, Skobieranda F, Yew WW. Do patients with obstructive sleep apnea wake up with headaches? *Arch Intern Med.* 1999;159(15):1765-1768. doi:10.1001/archinte.159.15.1765
36. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):354-361. doi:10.1016/S1474-4422(08)70062-0
37. Idiman F, Oztura I, Baklan B, Ozturk V, Kursad F, Pakoz B. Headache in sleep apnea syndrome. *Headache.* 2004;44(6):603-606. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.446009.x
38. Alberti A. Headache and sleep. *Sleep Med Rev.* 2006;10(6):431-437. doi:10.1016/j.smrv.2006.03.003
39. Chen P-KK, Fuh J-LL, Lane H-YY, Chiu P-YY, Tien H-CC, Wang S-JJ. Morning headache in habitual snorers: frequency, characteristics, predictors and impacts. *Cephalalgia.* 2011;31(7):829-836. doi:10.1177/0333102411403635
40. Russell MB, Kristiansen HA, Kværner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: Epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia.* 2014;34(10):752-755. doi:10.1177/0333102414538551
41. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Sleep apnoea headache in obstructive sleep apnoea syndrome patients presenting with morning headache: comparison of the ICHD-2 and ICHD-3 beta criteria. *J Headache Pain.* 2015;16(1):540. doi:10.1186/s10194-015-0540-6

42. Guilleminault C, Eldridge FL, Tilkian A, Simmons FB, Dement WC. Sleep Apnea Syndrome Due to Upper Airway Obstruction: A Review of 25 Cases. *Arch Intern Med.* 1977;137(3):296-300. doi:10.1001/archinte.1977.03630150020008
43. Thoman EB. Snoring, nightmares, and morning headaches in elderly women: A preliminary study. *Biol Psychol.* 1997;46(3):275-284. doi:10.1016/S0301-0511(97)05255-1
44. Lucchesi LM, Speciali JG, Santos-Silva R, Taddei JA, Tufik S, Azeredo Bittencourt LR. Nocturnal awakening with headache and its relationship with sleep disorders in a population-based sample of adult inhabitants of São Paulo City, Brazil. *Cephalalgia.* 2010;30(12):1477-1485. doi:10.1177/0333102410368440
45. Jennum P, Hein HO, Suadican P. Headache and Cognitive Dysfunctions in Snorers. *Arch Neurol.* 1994;51:937-942.
46. Lucchesi LM, Speciali JG, Santos-Silva R, Taddei JA, Tufik S, Bittencourt LRA. Nocturnal awakening with headache and its relationship with sleep disorders in a population-based sample of adult inhabitants of Sao Paulo City, Brazil. *Cephalalgia.* 2010;30(12):1477-1485. doi:10.1177/0333102410368440
47. Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, Overland B, Russell MB. Tension-type headache and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain.* 2011;12(1):63-69. doi:10.1007/s10194-010-0265-5
48. Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, Øverland B, Russell MB. Migraine and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain.* 2011;12(1):55-61. doi:10.1007/s10194-010-0268-2
49. Goksan B, Gunduz A, Karadeniz D, et al. Morning headache in sleep apnoea: Clinical and polysomnographic evaluation and response to nasal continuous positive airway pressure. *Cephalalgia.* 2009;29(6):635-641. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01781.x.

8. Headache on the morning after polysomnography

Abstract

Background

Morning headache is a well-known clinical manifestation of obstructive sleep apnea (OSA). Despite being classically related to OSA, recent evidence failed to associated them. clinical feature. Additionally, no clear mechanism was established for headache in this setting.

Objectives

Our aim was to evaluate prevalence and association factors to headache in the next morning after polysomnography (PSG) in an OSA sample.

Material and methods

Cross-sectional prospective study included 490 OSA adult participants. For this study, we questioned participant if they awoken felling headache after PSG in sleep laboratory.

Results

Headache on the next morning after PSG was present in 13.5%. Association factors to headache were female sex, fibromyalgia, and insomnia symptoms. Of note, anxiety, depression and restless legs syndrome were not associated to headache on the next morning. Headache group had greater headache in the last year prevalence and greater chronic headache. OSA severity and oxygen saturation parameters were not associated to headache on the next morning.

Conclusion

Headache on the next morning after PSG was present in a minority of patients. It was associated to previous headache history and to greater pain frequency. Headache on the next morning was associated to greater insomnia frequency, but not to OSA severity parameters.

Keywords:

Obstructive sleep apnea; morning headache; insomnia.

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is a very prevalent condition in Western societies¹⁻³. OSA clinical picture can be quite diverse from a person to another, including loud snoring, witnessed apneas, excessive daytime sleepiness, nonrestorative sleep, attention and memory deficits, and morning headache (MH). Polysomnography (PSG) is paramount for OSA diagnosis, with scoring of respiratory events during sleep⁴⁻⁶.

Despite its recognition as part of OSA clinical picture since the 1970s, recent evidences questioned morning headache as an OSA symptom. The main reason for this is MH association to other clinical, mental, and sleep disorders, such as insomnia, restless legs syndrome (RLS), anxiety and depression⁷⁻¹⁹. Additionally, there is no consensus regarding MH mechanisms. Putative pathophysiology might include hypoxia, hypercapnia, intracranial hypertension, cerebral vasodilation, sleep fragmentation, nociceptive receptors activation, among others^{18,20-26}.

The main study objective was to evaluate clinical and polysomnographic variables that might be associated to headache in the morning after PSG.

Material and methods

This study is a continuation of previous work (“Morning headache in Obstructive Sleep Apnea”). Therefore, the study protocol is explained in detail elsewhere (pages 142 – 153). In this analysis, participants were asked about headache on the morning after PSG. Headache characteristics were not further investigated. Sample was divided into two groups: wake up headache and no headache in the morning (FIGURE 1).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by SPSS, version 20. All statistical results in the first study part will be presented in the following order: no headache group; MH group; and headache without morning preference group. Categorical data were showed in absolute and relative frequencies. Results for continuous variables with normal distribution were expressed as mean and standard deviation (\pm). When non-normal distribution was present, continuous variables were expressed as median and dispersion (minimum and maximum). Kolmogorov-Smirnoff test was used for normality evaluation. Proportions were compared by Chi square test. Continuous variables were compared using student's t tests (normal distribution) or Mann-Whitney U test (non-normally distribution). Univariate analysis was used to compare headache groups and the results are presented as odds ratios (OR) for headache with

95% confidence intervals (95%CI). Multivariate analysis was performed including the most relevant association factors for headache. All statistical tests were 2-tailed with a 0.05 significance level.

Results

Headache upon wake up on the morning after PSG was present in 66 individuals (13.5%). In the morning after headache group, 9.6% did not describe headache in the last year, and 45.2% had either morning headache or headache without morning preference ($p = 0.001$). Headache on the next morning individuals had previously more frequent headaches in comparison to others (FIGURE 2) ($p < 0.0001$; degrees of freedom = 6; $\chi^2 = 28.801$). Sleep was described as a headache exacerbating factor more frequently in next morning headache group (10.6 versus 4.0%) and it was a pain coping method more frequently used by no headache on the next morning group (2.0 versus 31.2%; $p = 0.038$).

There was a female preponderance on headache group in comparison to no headache group (OR = 2.38; 95%CI 1.43 – 3.97; $p = 0.001$). Obesity prevalence was no significantly higher among no headache group (OR 0.62; 95%CI 0.37 – 1.03; $p = 0.064$). Fibromyalgia was positively associated to headache (OR 4.75; 95%CI 1.92 – 11.71; $P = 0.001$) and cardiopathy was negatively associated to it (OR 0.10; 95%CI 0.01 – 0.77; $p = 0.026$). Anxiety (26.0 versus 25.4%; $p = 0.885$) and depression (16.4 versus 13.7%; $p = 0.584$) prevalence was no different in study groups.

Subjective sleep duration on headache group was lower than in no headache (6.5 [3 – 13] versus 7.0 [3 – 12]; $p = 0.005$). Excessive daytime sleepiness prevalence was similar in both groups (43.8 versus 48.7%; $p = 0.526$) and ESS score was no different (10 [0 – 24] versus 10 [0 – 24]; $p = 0.287$). TABLE 1 shows the distribution of the main demographic and clinical characteristics.

RLS/WED prevalence was higher in headache group (28.8 versus 16.8%; $p = 0.022$; OR 2.00; 95%CI 1.13 – 3.53; $p = 0.017$). RLS/WED severity (19.1 ± 8.8 versus 16.4 ± 5.9 ; $p = 0.122$) and duration [5 (1 – 20) versus 7 (0.5 – 50); $p = 0.249$] were similar in study groups. Chronic RLS/WED prevalence was the same in both groups (66.7 versus 66.7%; $p = 1.000$).

Clinically relevant insomnia symptoms were associated to higher headache prevalence (52.1 versus 34.1%; $p = 0.004$; OR 2.10; 95%CI 1.27 – 3.47; $p = 0.004$). All insomnia phenotypes were positively associated to next morning headache: sleep onset insomnia (OR 2.41; 1.37 – 4.27); $p = 0.002$; sleep maintenance insomnia (OR 1.80; 95%CI 1.04 – 3.11; $P = 0.036$), and early awakening insomnia (OR 2.83; 95%CI 1.56 – 5.13; $p = 0.001$) (FIGURE 3). Nonrestorative sleep was also associated to headache in the morning (64.4 versus 46.0%; $p = 0.005$; OR 2.12; 95%CI 1.26 – 3.55; $p = 0.004$)

Antidepressants were more frequently used by headache sufferers (OR 1.85; 95%CI 1.05 – 3.22; $p = 0.031$). As for antidepressants class, tricyclic antidepressants were more commonly used on headache group and selective serotonin reuptake inhibitors were more frequently prescribed to no headache group

($p = 0.011$; degrees of freedom = 9; $\chi^2 = 21.371$) (FIGURE 4). Current headache prophylaxis was more common on headache on the next morning group (7.6 versus 1.3%; $p = 0.011$).

REM sleep latency was higher in headache group. There were no other sleep macro-architecture differences in this sample. There was a trend to lower AHI and to higher minimum oxy-hemoglobin saturation among headache sufferers. Other oxy-hemoglobin saturation parameters were similar in both groups. TABLE 2 shows the distribution of PSG findings related to headache on the next morning after PSG.

OSA severity was similar in both study groups. Mild OSA prevalence was 32.5 versus 24.7% ($p = 0.246$); moderate OSA prevalence was 32.9 versus 30.0% ($p = 0.679$); and severe OSA prevalence was 35.6 versus 45.3% ($p = 0.127$).

On multinomial logistic regression, RLS/WED was not associated to headache on the next morning. Multinomial logistic regression data are shown on TABLE 3.

Discussion

Little more than 10% of our sample described headache on the next morning following PSG. In comparison to others, these individuals were predominantly women, described shorter sleep duration, had greater insomnia symptoms and fibromyalgia prevalence, as well as lower cardiopathy prevalence. Neither depression nor anxiety symptoms were associated to headache on the next morning. No OSA severity difference was identified. AHI and oxygen saturation parameters were similar in both groups.

Morning after PSG individuals had a greater prevalence of previous headache than others. Additionally, they have a greater headache frequency. Those data pointed out that headache on the next morning may represent an exacerbation of previous headache. Previous studies found a greater frequency of primary headaches among snorers and OSA patients, including tension-type headache, migraine, and cluster headache²⁷⁻³². This finding is not consensual^{33,34}. Chronic headache was associated to OSA in other studies^{11,35}.

Of note, headache on the next morning after PSG was not associated to PSG parameters, such as AHI or oxygen saturation, nor to OSA severity. Opposing the idea of greater OSA severity and lower oxygen saturation during sleep as mechanism for headache on the morning, we identified a trend to lower AHI and great minimal oxygen saturaton in headache group. This finding corroborates our own data (pages 277 – 299) and it is in line to other studies^{12,17,18,25,35-38}. Greater REM sleep latency was the only parameter significantly different in this sample.

Despite lack of insomnia evidences on PSG, morning after PSG individuals had a more frequent history of insomnia symptoms and of nonrestorative sleep. This is in line with our previous data and it corroborates the putative role of insomnia in MH pathophysiology^{32,39}.

To the best of our knowledge, no other study evaluated presence of headache on the morning after PSG. Therefore, the comparison to other studies was severely compromised. The evaluation of patients on the next morning after PSG was an opportunity to better understand the mechanisms involved in MH pathophysiology. Despite lack of medical evaluation on the next morning, all participants were evaluated by face-to-face interview with a semi-structured questionnaire, design for sleep disorders and headache diagnosis.

Our study had limitations. Despite a large study sample, the number of participants in headache on the next day group was relatively small. The cross-sectional design precluded us to draw any causal inferences and to diagnose OSA headache. Single-morning evaluation may reduce the headache prevalence. The use of a single-night PSG might also be questioned, due to first night effect. The selection of participants may also lend to potential referral bias, as patients selected from sleep clinics are more likely to have more severe disorders, hence the potential for artificially higher headache prevalence. Data collection from a single center may impair generalizability of our findings. At last, we did not evaluate the impact of headache symptoms and OSA on their treatment.

Conclusions

A small proportion of OSA participants had headache on the next morning after PSG. Headache sufferers were predominantly women, had greater headache prevalence and pain frequency, and had greater insomnia symptoms frequency. We were not able to associate headache on the next morning of PSG to OSA severity or to sleep hypoxia.

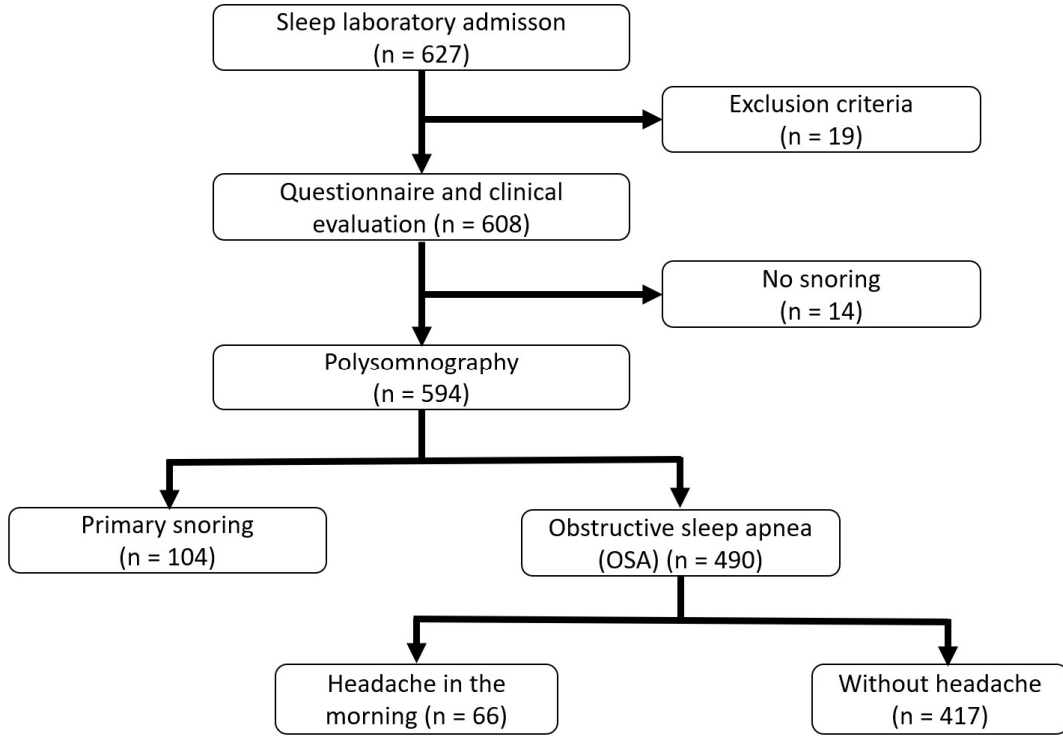


FIGURE 1 – STUDY FLOWCHART
OSA = obstructive sleep apnea

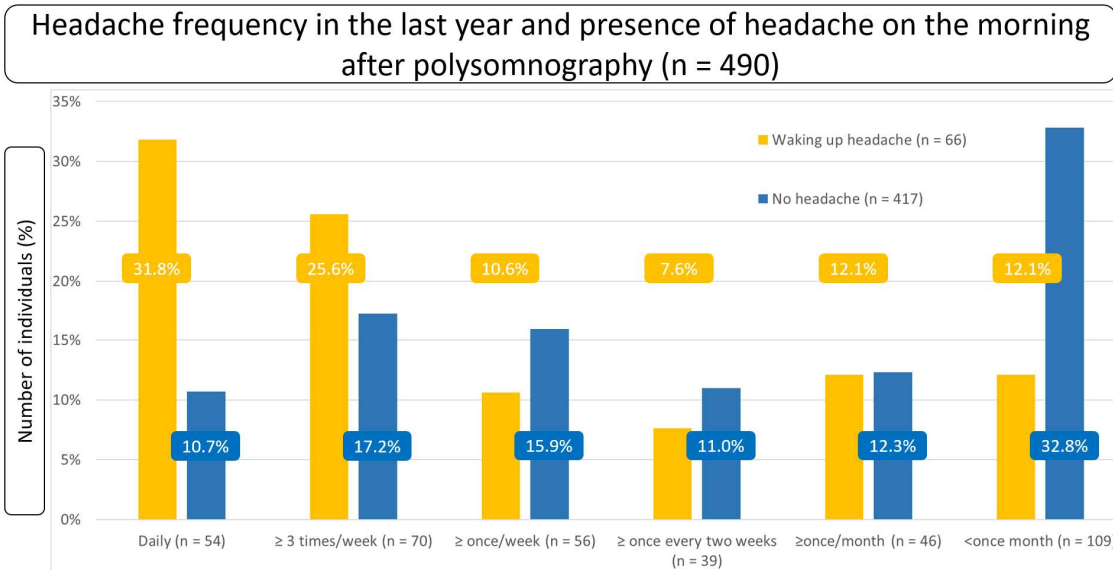


FIGURE 2 – HEADACHE FREQUENCY IN THE LAST YEAR AND HEADACHE ON THE MORNING AFTER POLYSOMNOGRAPHY (N = 490)

Chronic insomnia clinically relevant symptoms and presence of headache on the morning after polysomnography (n = 490)

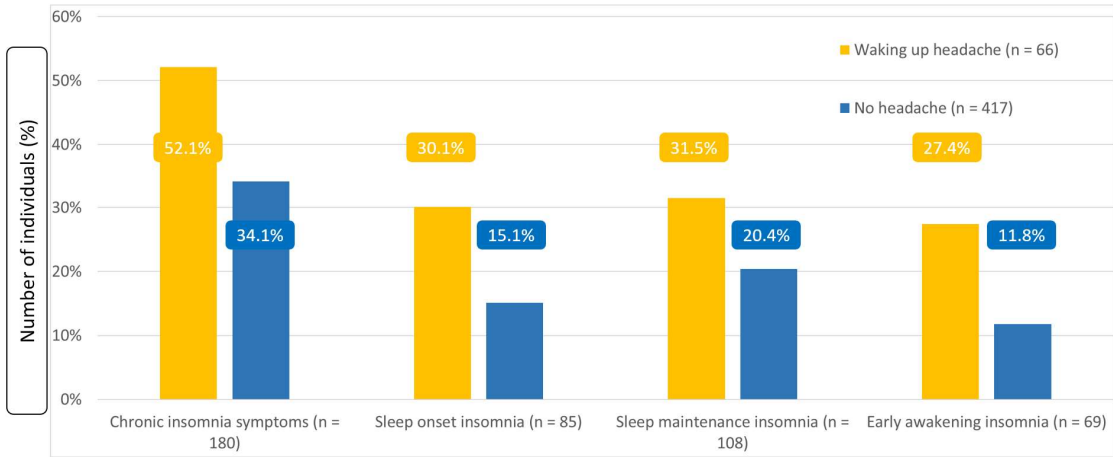


FIGURE 3 – CHRONIC INSOMNIA CLINICALLY RELEVANT SYMPTOMS AND HEADACHE ON THE DAY AFTER POLYSOMNOGRAPHY (n = 490)

Antidepressants and presence of headache on the morning after polysomnography (n = 490)

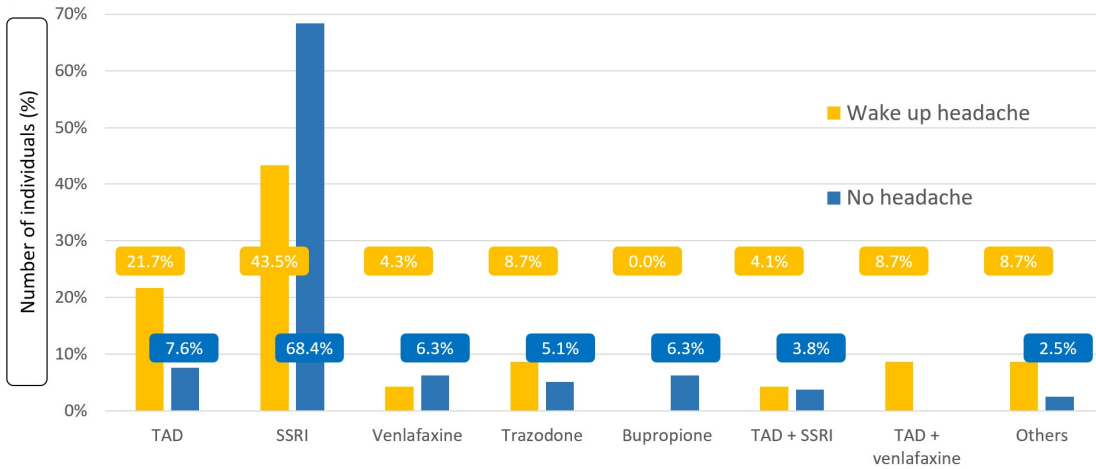


FIGURE 4 – ANTIDEPRESSANTS AND PRESENCE OF HEADACHE ON THE MORNING AFTER POLYSOMNOGRAPHY (N = 490)

SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors; TAD = Tricyclic antidepressants.

TABLE 1 – MAIN DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS AND HEADACHE ON WAKING UP AFTER POLYSOMNOGRAPHY (n = 490)

Parameter	Total (n = 490)	Wake up headache (n = 66)	No headache (n = 417)	p
Median age	54 (19 – 93)	55 (22 – 78)	53 (19 – 93)	0.594
Male Gender [n (%)]	277 (56.5%)	28 (38.4%)	249 (59.7%)	0.001
Obesity [n (%)]	244 (49.8%)	29 (39.7%)	215 (51.6%)	0.075
BMI (kg·m ⁻²)	29.8 (19 – 62.1)	28.1 (21.9 – 46.8)	30.1 (19 – 62.1)	0.013
White [n (%)]	385 (78.6%)	59 (80.8%)	326 (78.2%)	0.757
Previous diseases				
Hypertension [n (%)]	239 (48.8%)	36 (49.3%)	203 (48.7%)	1.000
Diabetes [n (%)]	68 (13.9%)	9 (12.3%)	59 (14.1%)	1.000
Hypothyroidism [n (%)]	53 (10.8%)	8 (11.0%)	45 (10.6%)	1.000
Cardiopathy [n (%)]	50 (10.2%)	1 (1.4%)	49 (11.8%)	0.002
COPD [n (%)]	19 (3.9%)	0	19 (4.6%)	0.092
Asthma [n (%)]	10 (2.0%)	3 (4.1%)	7 (1.7%)	0.175
Allergy [n (%)]	52 (10.6%)	8 (11.0%)	44 (10.6%)	0.839
Rhinitis [n (%)]	158 (32.2%)	26 (35.6%)	132 (31.7%)	0.500
GE reflux [n (%)]	80 (16.3%)	13 (17.8%)	67 (16.1%)	0.732
Fibromyalgia [n (%)]	21 (4.3%)	9 (12.3%)	12 (2.9%)	0.001
Stroke [n (%)]	10 (2.0%)	1 (1.4%)	9 (2.2%)	1.000
Epilepsy [n (%)]	7 (1.4%)	2 (2.7%)	5 (1.2%)	0.280
Menopause [n (%)]	161/212 (76.7%)	37/45 (82.2%)	124/165 (75.2%)	0.427
Current medication use				
Hypnotic drug [n (%)]	39 (8.0%)	8 (11.0%)	31 (7.4%)	0.346
Benzodiazepine [n (%)]	36 (7.3%)	7 (9.6%)	29 (7.0%)	0.464
Antidepressants [n (%)]	101 (20.6%)	22 (30.1%)	79 (18.9%)	0.040
Lithium [n (%)]	7 (1.4%)	0	7 (1.7%)	0.601
Antipsychotic [n (%)]	13 (2.7%)	3 (4.1%)	10 (2.4%)	0.423
AED [n (%)]	25 (5.1%)	6 (8.2%)	19 (4.6%)	0.242

Continuous variables are expressed in median and dispersion (minimum and maximum values); AED = antiepileptic drug; BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; GE = gastroesophageal.

TABLE 2 – POLYSOMNOGRAPHIC FINDINGS AND PRESENCE OF HEADACHE IN THE MORNING AFTER POLYSOMNOGRAPHY (n = 490)

Parameter	Total (n = 490)	Wake up headache (n = 66)	No headache (N = 417)	p
Sleep latency (min)	13 (1 – 236.5)	14.5 (1.5 – 236.5)	12.5 (1 – 147)	0.609
REM sleep latency (min)	118.5 (31 – 438.5)	139.5 (49 – 432.5)	115.5 (31 – 438.5)	0.029
Sleep efficiency (%)	86.2 (9.5 – 98.9)	85.5 (27.6 – 98.4)	86.4 (9.5 – 98.8)	0.378
Total sleep time (min)	377 (36.5 – 481.5)	367 (123 – 481)	379.5 (36.5 – 481.5)	0.185
% N1 stage	5 (0.3 – 52.1)	5.1 (0.7 – 19.2)	4.9 (0.3 – 52.1)	0.890
% N2 stage	57.0 ± 12.1	56.6 ± 10.5	57.2 ± 12.1	0.696
% N3 stage	21.7 (0 – 57.2)	24.1 (0 – 47.7)	21.4 (0 – 57.2)	0.366
% REM sleep	14.6 (0 – 33.9)	14.3 (0 – 33.9)	14.6 (0 – 33.9)	0.442
Arousal index (/h)	33 (8.4 – 121.3)	30.7 (11.3 – 115 – 2)	33.1 (8.4 – 121.3)	0.242
AHI (/h)	26.1 (5.1 – 122.1)	24.2 (5.1 – 112.1)	26.6 (5.1 – 122.1)	0.064
Basal O2 saturation (%)	94 (81 – 99)	95 (90 – 98)	94 (81 – 99)	0.127
Mean O2 saturation (%)	92.4 (73 – 96.9)	92.6 (86.9 – 95.9)	92.4 (73 – 95.9)	0.314
Minimum O2 sat (%)	79 (58 – 94)	81 (61 – 91)	79 (58 – 94)	0.072
Maximum O2 sat (%)	98 (94 – 100)	98 (95 – 100)	98 (94 – 100)	0.316
% sleep time O2 < 90%	9.8 (0 – 98.7)	9.0 (0 – 70)	10 (0 – 98.7)	0.142
PLMS index (/h)	0 (0 – 83)	0 (0 – 83)	0 (0 – 58.5)	0.169

(*) = continuous variables are expressed in mean and standard deviation (\pm) or median and dispersion (minimum and maximum values); AHI = apnea-hypopnea index; N1 = non-REM sleep stage 1; N2 = non-REM sleep stage 2; N3 = non-REM sleep stage 3; PLMS periodic leg movements on sleep; REM = rapid eye movements; sat = saturation.

TABLE 3 – MULTINOMIAL LOGISTIC REGRESSION OF THE MOST RELEVANT FACTORS ASSOCIATED TO HEADACHE ON THE MORNING AFTER POLYSOMNOGRAPHY (N = 490)

Characteristic	Odds ratio	95% confidence interval	p
Male sex	0.55	0.32 – 0.94	0.030
Obesity	0.58	0.34 – 1.00	0.052
Cardiopathy	0.12	0.02 – 0.88	0.037
Fibromyalgia	3.73	1.39 – 9.97	0.009
RLS/WED	1.37	0.74 – 2.52	0.319
Insomnia symptoms	1.86	1.09 – 3.15	0.022

RLS/WED = restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease

References

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-1235. doi:10.1056/NEJM199304293281704
2. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-143. doi:10.1513/pats.200709-155MG
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-446. doi:10.1016/j.sleep.2009.10.005
4. American Academy of Sleep Medicine. AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Chicago, IL.: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
5. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
6. Zancanella E, Haddad FM, Oliveira LAMP, et al. Obstructive sleep apnea and primary snoring: Diagnosis | Apneia obstrutiva do sono e ronco primário: Diagnóstico. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(1 SUPPL. 1):S1-S16. doi:10.5935/1808-8694.2014S001
7. Larner AJ. Not all morning headaches are due to brain tumours. *Pract Neurol.* 2009;9(2):80-84. doi:10.1136/jnnp.2008.171140
8. Poceta JS, Dalessio DJ. Identification and treatment of sleep apnea in patients with chronic headache. *Headache.* 1995;35(10):586-589. doi:10.1111/j.1526-4610.1995.hed3510586.x
9. Paiva T, Farinha A, Martins A, Batista A, Guillemineault C, Headaches C. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med.* 1997;157(15):1701-1705. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250231>. Accessed December 21, 2016.
10. Jensen R, Olsborg C, Salvesen R, Torbergsen T, Bekkelund SI. Is obstructive sleep apnea syndrome associated with headache? *Acta Neurol Scand.* 2004;109(3):180-184. doi:10.1046/j.1600-0404.2003.00201.x
11. Mitsikostas DD, Vikelis M, Viskos A. Refractory chronic headache associated with obstructive sleep apnoea syndrome. *Cephalalgia.* 2008;28(2):139-143. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01473.x
12. Göder R, Friege L, Fritzer G, Strenge H, Aldenhoff JB, Hinze-Selch D. Morning headaches in patients with sleep disorders: A systematic polysomnographic study. *Sleep Med.* 2003;4(5):385-391. doi:10.1016/S1389-9457(03)00104-7

13. Ohayon MM. Morning headache - prevalence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2004;164:97-102.
14. Seidel S, Frantal S, Oberhofer P, et al. Morning headaches in snorers and their bed partners: A prospective diary study. *Cephalalgia.* 2012;32(12):888-895. doi:10.1177/0333102412453950
15. Rains JC, Poceta JS, Penzien DB. Sleep and headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008;8(2):167-175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18460287>. Accessed September 24, 2019.
16. Chen P-KK, Fuh J-LL, Lane H-YY, Chiu P-YY, Tien H-CC, Wang S-JJ. Morning headache in habitual snorers: frequency, characteristics, predictors and impacts. *Cephalalgia.* 2011;31(7):829-836. doi:10.1177/0333102411403635
17. Aldrich MS, Chauncey JB. Are Morning Headaches Part of Sleep Apnea Syndrome? *Arch Intern Med.* 1990;150:1265-1267.
18. Neau JP, Paquereau J, Bailbe M, Meurice JC, Ingrand P, Gil R. Relationship between sleep apnoea syndrome, snoring and headaches. *Cephalalgia.* 2002;22(5):333-339. doi:303 [pii]
19. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: Symptoms. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(2):707-710. doi:10.1164/ajrccm.152.2.7633730
20. Mathew NTJDF. Sleep apnea and other sleep abnormalities in primary headache disorders. *Headache J Head Face Pain.* 1984;24:171.
21. Alberti A. Headache and sleep. *Sleep Med Rev.* 2006;10(6):431-437. doi:10.1016/j.smr.2006.03.003
22. Brennan KC, Charles A. Sleep and Headache. *Semin Neurol.* 2009;29(04):406-418. doi:10.1055/s-0029-1237113
23. Provini F, Vetrugno R, Lugaresi E, Montagna P. Sleep-related breathing disorders and headache. *Neurol Sci.* 2006;27 Suppl 2:S149-S152. doi:10.1007/s10072-006-0591-1
24. Paiva T. *Sleep and Headache.* Vol 99. 1st ed. Elsevier B.V.; 2011. doi:10.1016/B978-0-444-52007-4.00022-9
25. Greenough GP, Nowell PD, Sateia MJ. Headache complaints in relation to nocturnal oxygen saturation among patients with sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2002;3(4):361-364. doi:10.1016/S1389-9457(02)00006-0
26. Katalin Beiske K, Bjørn Russell M, Stavem K. Prevalence and Predictors of Headache in Patients Referred to Polysomnography.; 2013. <http://www.thejournalofheadacheandpain.com/content/14/1/90>. Accessed August 22, 2019.

27. Chiu Y-C, Hu H-Y, Lee F-P, Huang H-M. Tension-type headache associated with obstructive sleep apnea: a nationwide population-based study. *J Headache Pain*. 2015;16(1):34. doi:10.1186/s10194-015-0517-5
28. Harnod T, Wang YC, Kao CH. Association of migraine and sleep-related breathing disorder: A population-based cohort study. *Med (United States)*. 2015;94(36). doi:10.1097/MD.0000000000001506
29. Enright PL, Newman AB, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Boyle PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults. *Sleep*. 1996;19(7):531-538. doi:10.1093/sleep/19.7.531
30. Graff-Radford SB, Teruel A. Cluster headache and obstructive sleep apnea: are they related disorders? *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(2):160-163. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19272283>. Accessed October 12, 2019.
31. Chervin RD, Zallek SN, Lin X, Hall JM, Sharma N, Hedger KM. Sleep disordered breathing in patients with cluster headache. *Neurology*. 2000;54(12):2302-2306. doi:10.1212/wnl.54.12.2302
32. Lovati C, Amico DD, Raimondi E, Mariani C. Sleep and headache : a bidirectional relationship. 2010;10(1):105-117.
33. Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, Overland B, Russell MB. Tension-type headache and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain*. 2011;12(1):63-69. doi:10.1007/s10194-010-0265-5
34. Kristiansen HA, Kværner KJ, Akre H, Overland B, Russell MB. Migraine and sleep apnea in the general population. *J Headache Pain*. 2011;12(1):55-61. doi:10.1007/s10194-010-0268-2
35. Sand T, Hagen K, Schrader H. Sleep apnoea and chronic headache. *Cephalalgia*. 2003;23(2):90-95. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00460.x
36. Idiman F, Oztura I, Baklan B, Ozturk V, Kursad F, Pakoz B. Headache in sleep apnea syndrome. *Headache*. 2004;44(6):603-606. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.446009.x
37. Kristiansen HA, Kvaerner KJ, Akre H, Overland B, Sandvik L, Russell MB. Sleep apnoea headache in the general population. *Cephalalgia*. 2012;32(6):451-458. doi:10.1177/0333102411431900
38. Lucchesi LM, Speciali JG, Santos-Silva R, Taddei JA, Tufik S, Azeredo Bittencourt LR. Nocturnal awakening with headache and its relationship with sleep disorders in a population-based sample of adult inhabitants of São Paulo City, Brazil. *Cephalalgia*. 2010;30(12):1477-1485. doi:10.1177/0333102410368440
39. Ulfberg J. Snoring and Headache: An Important Association. *Arch Neurol*. 1995;52:1043.

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Cefaleia Matinal e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono – Versão Janeiro 2014

Atualmente, há indicações de que pessoas com problemas de sono, como ronco, apneia obstrutiva, insônia e síndrome de pernas inquietas, têm maior risco de apresentar dores de cabeça pela manhã, especialmente ao acordar. No entanto, não há, ainda, uma avaliação extensa do número de pessoas que tem este problema, nem se sabe quem tem maior risco e qual a explicação para esta associação. Assim sendo, são necessários maiores estudos a respeito do assunto.

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa **“Cefaleia Matinal e Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono”**. O objetivo principal deste estudo é determinar o número de pessoas que tem dor de cabeça, associada a problemas de sono, especialmente Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono, e quais são as pessoas em maior risco para isto.

Nesta pesquisa, aplicaremos uma entrevista estruturada, realizada com neurologista, incluindo a Escala de sonolência de Epworth e Questionário de Berlim, bem como exames físico e neurológico, com duração de cerca de 20 a 30 minutos, além da análise do registro de Polissonografia. Após intervalo de 6 meses, o Sr (a) será novamente entrevistado por telefone, para avaliar a evolução após o tratamento – que será orientado pelo seu médico. A participação na pesquisa não influencia o tratamento a ser realizado. Não é necessário retorno ao Hospital para a participação do estudo.

É garantido completo sigilo para a participação da pesquisa. Em nenhum momento, seu nome será revelado em caso de divulgação dos resultados. Os dados estarão somente a disposição do pesquisador.

Este estudo é isento de risco. O Sr (a) não será submetido (a) a nenhum procedimento experimental ou tratamento para a participação da pesquisa. A participação no estudo nos permitirá melhor entender esta questão, relacionada a cefaleia e problemas de sono. Não há nenhuma forma de custo para o participante da pesquisa.

A sua participação não é obrigatória, sendo que, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição e não leva a modificação em relação à polissonografia.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

Caso você concorde em participar, favor assinar ao final do documento.

NOME DA PESQUISA: Cefaleia Matinal e Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: Fernando Gustavo Stelzer – CRM 25831

ENDEREÇO: r. Annes Dias, 295. Complexo Hospitalar Santa Casa de POA, Hospital São José (Serviço de Neurofisiologia Clínica – térreo).

TELEFONE: (51) 3214-8036

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA IRMANDADE SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE –
 Coordenador Dr. Claudio Telöken – fone 3214 - 8571

Assinatura do Pesquisador Responsável:

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Ao assinar este documento, o Sr (a) declara que leu as informações contidas nesse documento, que foi devidamente informado(a) pelo pesquisador Fernando Gustavo Stelzer dos procedimentos que serão utilizados e dos riscos, concordando voluntariamente em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento.

LOCAL E DATA:

Porto Alegre, ____ de _____ de 20____

 (Nome por extenso)

 (Assinatura)

APÊNDICE 2

Questionário Pré-Polissonografia



As informações a seguir são sigilosas e irão auxiliar a complementar as conclusões do exame de polissonografia. Por favor, responda com atenção!

Nome: _____

Data de nascimento: / / Idade: _____ Anos Data do exame: __/ __/ _____

Sexo () feminino () masculino Peso: _____ Kg Altura: _____ m

Raça: () branca () negra () amarela () outra

Endereço: _____

CEP: _____ Cidade: _____ Estado: _____

Telefones: _____

Email: _____

Estado civil: () solteiro(a) () casado(a) () viúvo(a) () separado(a)

Escolaridade: () sem escolaridade () primeiro grau () segundo grau

() superior incompleto () superior completo () pós-graduação

Quantas horas você trabalha? () até 40 hs/semana ou até 8hs/dia

() mais que 40 hs/semana ou que 8hs/dia () Aposentado () Dona de Casa

Turno do trabalho: () dia () noite () dia e noite alternados

É a primeira vez que realiza polissonografia? () sim () não

Qual a sua principal queixa relacionada ao sono?

Convênio:

Médico assistente:

Horário em que costuma dormir?
 Horário em que costuma acordar?
 Quantas horas você normalmente dorme?
 Dormiu bem na noite de ontem?
 Horário em que dormiu ontem:
 Horário que acordou hoje de manhã:
 Dormiu durante o dia? () Não () Sim. Quanto tempo?
 Dormiu bem na última semana? () Sim () Não. Por quê? _____
 Tomou bebida alcoólica hoje? () Não () Sim. Quantidade: _____
 Bebeu café, chá hoje? () Não () Sim. Quantidade: _____
 Bebeu coca-cola, pepsi-cola ou guaraná hoje? () Não () Sim
 Fuma? () Sim () Não () No passado Quantidade: _____
 Horário da última refeição:
 Realizou atividade física no dia de hoje? () Sim () Não Qual? _____ Horário: _____
Doenças Concomitantes:
 () pressão alta () diabetes melito () doença da tireóide
 () Doença respiratória (dos pulmões) () alergias Qual? _____
 () Rinite () Doença do coração () Refluxo gastro-esofágico
 () fibromialgia () Doença neurológica/ convulsão () Obesidade
 () outras _____
 Já fez cirurgia de vias aéreas (nariz, garganta, adenóide, amígdala, laringe)?
Medicamentos em uso? Anotar nome, dose e horário:

Medicamentos interrompidos para o exame? Nome e dia da última dose

Está na menopausa? Faz reposição hormonal?
 () sim () não () sim () não
Ronca? () sim () não () não sei
Intensidade do ronco: () Tão alto quanto a respiração () Tão alto quanto falar
 () Mais alto que falar () Muito alto, ouve-se do outro quarto
Frequência do ronco: () Quase todo dia () 3-4 vezes por semana
 () 1-2 vezes por semana () 1-2 vezes por mês () Nunca ou quase nunca
O seu ronco incomoda outras pessoas? () Sim () Não
 Acorda sufocado ou engasgado no meio da noite? () sim () não () às vezes
Pára de respirar durante o sono? (Percebidas por você mesmo ou por alguém)
 () sim () não **Com que frequência?**
 () Quase todo dia () 3-4 vezes/semana () 1-2 vezes/semana
 () 1-2 vezes/mês () Nunca ou quase nunca () Não aplicável – dorme sozinho
 Prefere respirar: () pela boca () pelo nariz
 Sono muito agitado? () sim () não () às vezes
 Costuma levantar para urinar durante a noite? () sim () não Quantas vezes? _____
Quantas vezes se sente cansado ou com fadiga depois de acordar? () Quase todo dia () 3-4/semana () 1-2/semana () 1-2/mês () Nunca ou quase nunca
Sente-se cansado durante o dia? () Quase todo dia () 3-4 vezes/semana
 () 1-2 vezes/semana () 1-2 vezes/mês () Nunca ou quase nunca

Durante os últimos 6 meses, você apresentou alteração do seu peso?

não aumento do peso diminuição do peso

Em quantos quilos seu peso se alterou? _____Kg

Você alguma vez dormiu enquanto dirigia?

Sim Não Não aplicável

Se sim, quantas vezes isto ocorreu? Quase todo dia 3-4 vezes/semana

1-2 vezes/semana 1-2 vezes/mês Nunca ou quase nunca

Nos últimos 6 meses, você tem sentido:

Diminuição da sua capacidade de memória? Sim Não

Diminuição da sua capacidade de atenção/concentração? Sim Não

Dor de cabeça ao acordar? Sim Não

Irritação/tensão mais frequentes? Sim Não

Desânimo mais freqüente? Sim Não

Problemas mais freqüentes com a ereção? Sim Não

Você sente queimação no estômago ou regurgitação (retorno do alimento à boca)?

geralmente não acordado dormindo acordado e dormindo

Tem sensação desagradável ou vontade de mover as pernas ao ficar parado ou ao se deitar? (

) sim não

Como é a sensação das pernas? dormência dor queimação

choques outra. Descrever: _____

A sensação desagradável só ocorre quando em repouso (deitado/sentado) ou descansando? (

) sim não às vezes

Esta sensação desagradável das pernas melhora com o movimento ou massagem?

sim não às vezes

A sensação desagradável das pernas tem horário para acontecer?

sim. Em que horário? _____ não

Quantas vezes na semana tem esta sensação? _____

Você apresenta movimentos repetitivos e involuntários das pernas durante o sono?

sim não não sei às vezes

Apresenta ranger ou apertar dos dentes enquanto dorme, mais de uma vez por semana?

sim não não sei

Queixa-se de dores na região da mandíbula ou na frente das orelhas?

sim não não sei

Usa placa para bruxismo? sim não

Sente dores no corpo? sim não Onde? _____

Nos últimos meses você apresentou algum dos seguintes comportamentos/sintomas relacionados ao sono?

Vivência intensa de um sonho a ponto de movimentar-se ou até levantar-se:

não sim não sei

Episódio de terror e agitação enquanto dorme, sem lembrança disto depois:

não sim não sei

Sentar-se na cama, levantar-se ou até andar de olhos abertos enquanto dorme, sem lembrar disto depois:

não sim não sei

Falar ou murmurar durante o sono mais que uma vez por semana:

não sim não sei

Qual é a “**chance**” de você “**cochilar**” ou adormecer nas situações apresentadas a seguir?

- Procure separar da condição de sentir-se simplesmente cansado.
- Responda Pensando no seu modo de vida nas **últimas semanas**.
- Mesmo que você não tenha passado por alguma destas situações recentemente, tente avaliar como você se comportaria frente a elas.

Utilize a escala apresentada a seguir:

- 0 – Nenhuma chance de cochilar
- 1 – Pequena chance de cochilar
- 2 – Moderada chance de cochilar
- 3 – Alta chance de cochilar

Sentado e lendo () 0 () 1 () 2 () 3

Vendo televisão () 0 () 1 () 2 () 3

Sentado em lugar público sem atividade (sala de espera, cinema, teatro, reunião).

() 0 () 1 () 2 () 3

Como passageiro em carro, ônibus, trem, em movimento durante 1 hora.

() 0 () 1 () 2 () 3

Deitado para descansar a tarde quando as circunstâncias permitem

() 0 () 1 () 2 () 3

Sentado e conversando com alguém

() 0 () 1 () 2 () 3

Sentado calmamente, após almoço sem álcool.

() 0 () 1 () 2 () 3

Se estiver de carro e para por alguns minutos no trânsito intenso

() 0 () 1 () 2 () 3

TOTAL: _____

DURMA BEM!



Questionário Pós-Polissonografia

BOM DIA!

Dormiu bem? () melhor que em casa () como sempre () pior que em casa

Alguma coisa causou incômodo? () Não () Sim. Especifique: _____

Quanto tempo acredita que demorou para dormir?

Quanto tempo acredita ter dormido?

Quantas vezes você acha que acordou esta noite?

Sentiu dores durante a noite?

() Sim () Não

Onde? _____

Comparado com seu horário habitual de dormir, esta noite você dormiu:

() mais cedo () no horário normal () mais tarde

Queria ter dormido mais? () Não () Sim. Quanto? _____

Sente-se descansado nesta manhã? () Sim () Não

Ao acordar, está sentindo dores de cabeça? () Sim () Não

O problema de sono aconteceu nesta noite? () Sim () Não () Não sei

APÊNDICE 3 – Protocolo de Pesquisa

Nome: _____ Número exame: _____

Idade: _____ Nascimento: __/__/____ Data do exame: __/__/____

Fone: _____ e-mail: _____

Dados pessoais Peso: _____ kg Altura: _____ mIMC: _____ kg/m²

Sexo: () masculino () feminino

Raça () branco () não branco

Estado civil () solteiro () casado () viúvo () separado

Escolaridade () não alfabetizado () fundamental () médio () superior () pós-graduação

Turno de trabalho: () dia () noite () variável () aposentado/do lar

Queixa principal que motivou polissonografia – pode marcar mais de um:

() Ronco () Apneia testemunhada () Sonolência diurna excessiva

() Movimentos das pernas () Parassonia (sonambulismo, terror noturno, DC-sono REM)

() Cirurgia bariátrica () Acordar cansado (sono não reparador)

() Insônia () Sem queixas () Ganho ponderal

() Outra. Especificar: _____

Número de horas que realmente dorme: _____

Hábitos de vida

Uso habitual de bebida alcoólica: () Sim () Não

Uso de cafeína: () Sim () Não Quantidade _____ diária:

Tabagismo: () Sim () Não () No passado

Prática habitual de atividade esportiva () Sim () Não

Antecedente Pessoal:

() HAS () DM () Hipotireoidismo () Obesidade () Cardiopatia: _____

() DPOC () Asma () Alergia/Rinite () Refluxo gastro-esofágico

() Fibromialgia () Doença neurológica prévia: _____

() Doença psiquiátrica: _____

Menopausa () Sim () Não

Cirurgia prévia de vias aéreas superiores? _____

Medicações em uso: _____

() antidepressivo tricíclico () inibidor de receptação da serotonina

() trazodona () outro antidepressivo: _____

() antipsicótico () carbonato de lítio () metilfenidato

() anti-epiléptico () benzodiazepínico () zolpidem

() anticoncepcional oral

Tratamento prévio para síndrome de apneia do sono () Sim () Não Qual?

Queixas Específicas de Sono – Anamnese Dirigida:

() Ronco () Apneia testemunhada () Respiração bucal no sono

() Sono agitado () Sono fragmentado () Noctúria () Acordar cansado

() Dores no corpo ao despertar

() Alteração de memória () Alteração atenção () Cefaleia matinal

() Alteração de humor (irritação e tensão) () Desânimo () Ganho ponderal

() Dificuldade de ereção () Regurgitação ou azia durante o sono

() Bruxismo () Pesadelos () Terror noturno () Sonambulismo

() Sensação desagradável nas pernas. Descrita como: _____

Ocorre predominantemente à noite () Sim () Não
 Ocorre em repouso () Sim () Não
 Melhora com movimento ou massagem () Sim () Não
 Movimentos repetitivos durante o sono () Sim () Não

Semiologia da Cefaleia:

História de cefaleia () Sim () Não

Cefaleia no último ano? () Sim () Não

Cefaleia no dia da avaliação? () Sim () Não

Início da cefaleia () súbito () gradual

Localização () frontal () temporal () parietal () occipital () cervical
 () facial () vértex () hemicraniana () holocraniana

Lateralização () unilateral () bilateral

Caráter () pulsátil () pressão/aperto () fisgada () choque () outro:

Intensidade média da dor 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10

Duração () < 1 hora () 1 – 3 horas () 4 – 24 horas () 24 – 48 horas () > 48 horas

Frequência () diária () 2 – 3 x/semana () semanal () quinzenal () mensal () semestral
 () variável () outra: _____

Horário preferencial () ausente () matinal () à tarde () à noite () durante o sono

Piora com atividades diárias () Sim () não Associação com atividade física () Sim () Não

Piora no período menstrual () Sim () Não Fatores desencadeantes () Sim () Não

Fatores de alívio: _____

Aura () ausente () visual () afasia () sensitiva () hemiparesia () múltiplas

Náuseas () Sim () Não Lacrimejamento () Sim () Não

Vômitos () Sim () Não Hiperemia conjuntival () Sim () Não

Fonofobia () Sim () Não Congestão nasal () Sim () Não

Fotofobia () Sim () Não Rinorreia () Sim () Não

Osmofobia () Sim () Não Ptose palpebral () Sim () Não

Diarreia () Sim () Não

Analgésicos habitualmente empregados: _____

() analgésico comum () AINE () Opiáceo () ergot () triptano () relaxante muscular
 () associação: _____

Frequência de uso de analgésicos () diária () semanal () quinzenal () mensal () semestral

Indicação () médica () outra

Profilaxia prévia () ausente () presente

Profilaxia atual () ausente () presente

() antidepressivo tricíclico () betabloqueador () ISRS () bloqueador de canal de cálcio

() divalproato de sódio () valproato de sódio () topiramato

() gabapentina () metissérgida () AINEs

() outros. Especificar: _____

Procurou tratamento médico para cefaleia previamente? () Sim () Não

() Neurologista () Otorrinolaringologista () Oftalmologista () Outro:

História familiar de cefaleia () Sim () Não

História familiar de migrânea () Sim () Não

Investigação prévia para cefaleia: () Sim () Não

Exame/Resultado: _____

Tem dificuldade de dormir? () Sim () Não Há quanto tempo? _____

Demora muito para pegar no sono? () Quase todo dia () 3-4 vezes/semana

() 1-2 vezes/semana () 1-2 vezes/mês () Nunca ou quase nunca

Acorda muito durante a noite? () Quase todo dia () 3-4 vezes/semana

() 1-2 vezes/semana () 1-2 vezes/mês () Nunca ou quase nunca

Acorda mais cedo do que gostaria? () Quase todo dia () 3-4 vezes/semana

() 1-2 vezes/semana () 1-2 vezes/mês () Nunca ou quase nunca

Acorda cansado? () Quase todo dia () 3-4 vezes/semana () 1-2 vezes/semana

() 1-2 vezes/mês () Nunca ou quase nunca

Exame físico:

Perímetro cervical: _____ Circunferência abdominal: _____

Escore de Mallampati Modificado: _____ Amígdalas: _____

Ausculta cardíaca: _____ Ausculta respiratória: _____

Artérias temporais () palpáveis, com pulso () sem pulso

Articulação têmporo-mandibular: () estalido () sem estalido

Exame neurológico:

Alterações relevantes:

Fundo de olho:

Palpação craniana e cervical:

Pontos dolorosos à palpação articular e muscular: () ausentes () presentes. Número: _____

Escore de escala de Epworth: _____

Questionário de Berlin: _____

Resultado de Polissonografia:

Latência para início do sono: _____ minutos Latência para sono REM: _____ minutos

Eficiência do sono: _____ % Tempo total de sono: _____ minutos

Percentual estágios sono: N1 _____ % N2 _____ % N3 _____ % REM _____ %

Índice de despertares breves: _____ Índice de distúrbios respiratórios: _____

Índice de apneia-hipopneia: _____ Índice de hipopneia _____ Índice de apneia _____

IAH em sono não-REM: _____ Em sono REM: _____

Eventos respiratórios: Obstrutivos: _____ % Centrais _____ % Mistos _____ %

Decúbito dorsal: _____ Decúbito lateral: _____

Saturação de oxigênio: Basal _____ % Média _____ % Mínima _____ % Máxima _____ %

Percentual O₂ < 90% _____ % Índice de movimentos periódicos: _____

Bruxismo () Presente () Ausente **Acordou com cefaleia?** () Sim () Não

Conclusão Polissonografia:

() SAOS leve () SAOS moderada () SAOS grave () SARVAS () Ronco primário

() SAOS posicional () Síndrome Hipoventilação-Obesidade

() Movimentos periódicos durante o sono () Síndrome de Pernas Inquietas

() Bruxismo () Distúrbio de comportamento do sono REM () Parassonia: _____

() Insônia () Má percepção do sono () Padrão de sono alfa-delta

() Exame normal () Outro: _____

Diagnóstico de Cefaleia:

() Cefaleia primária () Cefaleia secundária

() Cefaleia episódica () Cefaleia crônica

() Migrânea () com aura () sem aura () basilar () hemiplégica familiar

() Cefaleia tensional () Episódica () Crônica

() Cefaleia crônica diária () sem abuso de medicamentos () com abuso de medicamentos

() Cefaleia em salvas () Hemicrania paroxística () Cefaleia relacionada a SAOS

() Cefaleia hípnica () Cefaleia cervicogênica

Entrevista Telefônica

Tratamento atual para SAOS:

- () tratamento posicional () perda ponderal () dispositivo intra-oral
 () CPAP. Pressão: _____ mmH₂O () BiPAP
 () medicamentos: _____
 () cirurgia otorrinolaringológica () cirurgia bariátrica
 () nenhum

Cefaleia

- Cefaleia persiste? () Sim () Não
 Cefaleia modificou após tratamento para SAOS? () Sim () Não
 Mudança do padrão da dor? () Sim () Não

Semiologia atual da cefaleia:

Início da cefaleia () súbito () gradual

Localização () frontal () temporal () parietal () occipital () cervical
() facial () vértex () hemicraniana () hemicraniana

Lateralização () unilateral () bilateral

Caráter () pulsátil () pressão/aperto () fisgada () choque () outro:

Intensidade da dor 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10

Duração () < 1 hora () 1 – 3 horas () 4 – 24 horas () 24 – 48 horas () > 48 horas

Frequência () diária () 2 – 3 x/semana () semanal () quinzenal () mensal () semestral
() variável () outra: _____

Horário preferencial () ausente () matinal () à tarde () à noite () durante o sono

Piora com atividades diárias () sim () não

Associação com atividade física () Sim () Não

Associação com período menstrual () Sim () Não

Fatores desencadeantes () Sim () Não

Fatores de alívio: _____

Aura () ausente () visual () afasia () sensitiva () hemiparesia () múltiplas

Náuseas () Sim () Não Lacrimejamento () Sim () Não

Vômitos () Sim () Não Hiperemia conjuntival () Sim () Não

Fonofobia () Sim () Não Congestão nasal () Sim () Não

Fotofobia () Sim () Não Rinorreia () Sim () Não

Osmofobia () Sim () Não Ptose palpebral () Sim () Não

Diarreia () Sim () Não

Analgésicos habitualmente empregados: _____

- () analgésico comum () AINE () Opiáceo () ergot () triptano () relaxante muscular
 () associação: _____

Profilaxia atual () ausente () presente

() antidepressivo tricíclico () betabloqueador () ISRS () bloqueador de canal de cálcio

() divalproato de sódio () valproato de sódio () topiramato

() gabapentina () metissergida () AINEs

() outros

Diagnóstico de Cefaleia:

() Migrânea () com aura () sem aura () basilar () hemiplégica familiar

() Cefaleia tensional () Episódica () Crônica

() Cefaleia crônica diária () sem abuso de medicamentos () com abuso de medicamentos

() Cefaleia em salvas () Hemicrania paroxística () Cefaleia relacionada a SAOS

() Cefaleia hipóica () Cefaleia cervicogênica

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO E BECK (2ª EDIÇÃO)**Instruções**

Neste questionário existem grupos de afirmações. Por favor, leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir selecione a afirmação, em cada grupo, que melhor descreve como se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo em torno do número ao lado da afirmação selecionada. Se escolher dentro de cada grupo várias afirmações, faça um círculo em cada uma delas.

1.

0) Não me sinto triste.

1) Sinto-me triste.

2) Sinto-me triste o tempo todo e não consigo evitá-lo.

3) Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2.

0 Não estou particularmente desencorajado(a) em relação ao futuro.

1 Sinto-me desencorajado(a) em relação ao futuro.

2 Sinto que não tenho nada a esperar.

3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.

3.

0 Não me sinto fracassado(a).

1 Sinto que falhei mais do que um indivíduo médio.

2 Quando analiso a minha vida passada, tudo o que vejo é uma quantidade de fracassos.

3 Sinto que sou um completo fracasso.

4.

0 Eu tenho tanta satisfação nas coisas, como antes.

1 Não tenho satisfações com as coisas, como costumava ter.

2 Não consigo sentir verdadeira satisfação com alguma coisa.

3 Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo.

5.

0 Não me sinto particularmente culpado(a).

1 Sinto-me culpado(a) grande parte do tempo.

2 Sinto-me bastante culpado(a) a maior parte do tempo.

3 Sinto-me culpado(a) durante o tempo todo.

6.

0 Não me sinto que esteja a ser punido(a).

1 Sinto que posso ser punido(a).

2 Sinto que mereço ser punido(a).

3 Sinto que estou a ser punido(a).

7.

0 Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a).

1 Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).

2 Sinto-me desgostoso(a) comigo mesmo(a).

3 Eu me odeio.

8.

0 Não me sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.

1 Critico-me pelas minhas fraquezas ou erros.

2 Culpo-me constantemente pelas minhas faltas.

3 Culpo-me de todas as coisas más que acontecem.

9.

0 Não tenho qualquer ideia de me matar.

1 Tenho ideias de me matar, mas não sou capaz de as concretizar.

2 Gostaria de me matar.

3 Me mataria se tivesse uma oportunidade.

10.

0 Não costumo chorar mais do que o habitual.

1 Choro mais agora do que costumava fazer.

2 Atualmente, choro o tempo todo.

3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, ainda que queira.

11.

0 Não me irrito mais do que costumava.

1 Fico aborrecido(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.

2 Atualmente, sinto-me permanentemente irritado(a).

3 Já não consigo ficar irritado(a) com as coisas que antes me irritavam.

12.

0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.

1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.

2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.

3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

13.

0 Tomo decisões como antes.

1 Adio as minhas decisões mais do que costumava.

2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.

3 Já não consigo tomar qualquer decisão.

14.

0 Não sinto que a minha aparência seja pior do que costumava ser.

1 Preocupo-me porque estou a parecer velho(a) ou nada atraente.

2 Sinto que há mudanças permanentes na minha aparência que me tornam nada atraente.

3 Considero-me feio(a).

15.

0 Não sou capaz de trabalhar tão bem como antes.

1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.

2 Tenho que me forçar muito para fazer qualquer coisa.

3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

16.

0 Durmo tão bem como habitualmente.

1 Não durmo tão bem como costumava.

2 Acordo 1 ou 2 horas antes que o habitual e tenho dificuldade em voltar a adormecer.

3 Acordo várias vezes mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.

17.

0 Não fico mais cansado(a) do que o habitual.

1 Fico cansado(a) com mais dificuldade do que antes.

- 2 Fico cansado(a) ao fazer quase tudo.
- 3 Estou demasiado cansado(a) para fazer qualquer coisa.

18.

- 0 O meu apetite é o mesmo de sempre.
- 1 Não tenho tanto apetite como costumava ter.
- 2 O meu apetite, agora, está muito pior.
- 3 Perdi completamente o apetite.

19.

- 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
- 1 Perdi mais de 2,5 kg.
- 2 Perdi mais de 5 kg.
- 3 Perdi mais de 7,5 kg.

Estou propositadamente a tentar perder peso, comendo menos.

Sim _____ Não _____

20.

- 0 A minha saúde não me preocupa mais do que o habitual.
- 1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições, má disposição do estômago, ou prisão de ventre.
- 2 Estou muito preocupado(a) com problemas físicos e torna-se difícil pensar em outra coisa.
- 3 Estou tão preocupado(a) com os meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21.

- 0 Não tenho observado qualquer alteração recente no meu interesse sexual.
- 1 Estou menos interessado(a) na vida sexual do que costumava.
- 2 Sinto-me, atualmente, muito menos interessado(a) pela vida sexual.
- 3 Perdi completamente o interesse na vida sexual.

Total:

Classificação:

Questionário de Sono de Berlim

Categoria 1

1. Você ronca?

Sim Não Não sei

2. Seu ronco é:

Pouco mais alto que sua respiração?

Tão mais alto que sua respiração?

Mais alto do que falando?

Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos?

3. Com que frequência você ronca?

Praticamente todos os dias

3-4 vezes por semana

1-2 vezes por semana

Nunca ou praticamente nunca

4. O seu ronco incomoda alguém?

Sim Não

5. Alguém notou que você para de respirar quando dorme?

Praticamente todos os dias

3-4 vezes por semana

1-2 vezes por semana

Nunca ou praticamente nunca

Categoria 2

6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?

Praticamente todos os dias

3-4 vezes por semana

1-2 vezes por semana

Nunca ou praticamente nunca

7. Quando vc está acordado você se sente cansado, fadigado ou não sente bem?

Praticamente todos os dias

3-4 vezes por semana

1-2 vezes por semana

Nunca ou praticamente nunca

8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?

Sim

Não

Categoria 3

9. Você tem pressão alta?

Sim

Não

Não sei

IMC=

Pontuação do Questionário de Berlim:

Categoria 1: itens 1, 2, 3, 4 e 5

Item 1 – se a resposta foi sim – 1 ponto

Item 2 – se a resposta foi c ou d – 1 ponto

Item 3 – se a resposta foi a ou b – 1 ponto

Item 4 – se a resposta foi a – 1 ponto

Item 5 – se a resposta foi a ou b – 2 pontos

Categoria 1 é positiva se a pontuação é maior ou igual a 2 pontos

Categoria 2: itens 6, 7 e 8 (item 9 deve ser considerado separadamente)

Item 6 – se a resposta foi a ou b – 1 ponto

Item 7 – se a resposta foi a ou b – 1 ponto

Item 8 – se a resposta foi a – 1 ponto

Categoria 2 é positiva se a pontuação é maior ou igual a 2 pontos

Categoria 3 é positiva se a resposta ao item 9 é sim ou se o índice de massa corporal (IMC) do doente é superior a 30 kg/m²

Alto risco para SAOS: duas ou mais categorias com pontuação positiva

Baixo risco para SAOS: nenhuma ou apenas uma categoria com pontuação positiva

Escala Internacional de Gradação da Síndrome das Pernas Inquietas

Instruções

Responder as 10 questões que se seguem, escolhendo apenas uma das 5 alternativas após cada pergunta. A não ser que você receba outra orientação, ao responder cada questão, leve em consideração os seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas que você apresentou principalmente nas duas últimas semanas.

1. Em geral, como você considera o desconforto da Síndrome das Pernas Inquietas nas suas pernas ou braços?

- (4) Muito intenso
- (3) Intenso
- (2) Moderada
- (1) Leve
- (0) Nenhum

2. Em geral, como você considera a necessidade de se mexer ou andar por causa dos seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) Muito grande
- (3) Grande
- (2) Moderada
- (1) Pequena
- (0) Nenhuma

3. Em geral, quanto de alívio no desconforto das pernas ou braços você consegue ao andar?

- (4) Nenhum alívio
- (3) Pouco alívio
- (2) Alívio moderado
- (1) Alívio total ou quase total
- (0) Sem sintomas de síndrome das pernas inquietas, portanto a questão não se aplica

4. Em geral, qual a intensidade do seu distúrbio de sono por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) Muito intenso
- (3) Intenso
- (2) Moderado
- (1) Leve
- (0) Nenhum

5. Qual a intensidade do seu cansaço ou sonolência por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) Muito intenso(a)
- (3) Intenso(a)
- (2) Moderado(a)
- (1) Leve
- (0) Nenhum(a)

6. Em geral, qual a gravidade da sua Síndrome das Pernas Inquietas como um todo?

- (4) Muito grave
- (3) Grave
- (2) Moderada
- (1) Leve
- (0) Nenhuma

7.Com que frequência você tem sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) De 6 a 7 dias por semana
- (3) De 4 a 5 dias por semana
- (2) De 2 a 3 dias por semana
- (1) 1 dia ou menos por semana
- (0) Nunca

8.Quando você tem sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, qual a duração dos sintomas num dia corriqueiro?

- (4) Dura 8hs ou mais nas 24hs do dia
- (3) Dura 3 a 8hs nas 24hs do dia
- (2) Dura 1 a 3hs nas 24hs do dia
- (1) Dura 1hora ou menos nas 24hs do dia
- (0) Nenhuma duração

9.No geral, qual a intensidade do impacto dos seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas na sua capacidade de realizar suas atividades diárias, como por exemplo, atividades familiares, no seu lar, na sociedade, na escola ou na vida profissional?

- (4) Muito grande
- (3) Grande
- (2) Moderada
- (1) Pequena
- (0) Nenhuma

10.Qual a intensidade do seu distúrbio de humor por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, por exemplo, raiva, depressão, tristeza, ansiedade, irritação?

- (4) Muito grande
- (3) Grande
- (2) Moderada
- (1) Pequena
- (0) Nenhum

About SLEEP®

Instructions to Authors

SLEEP® is the official publication of the Sleep Research Society (SRS).

SLEEP® is a monthly, peer-reviewed scientific and medical journal that is published online. SLEEP® publishes a wide spectrum of original basic, translational and clinical sleep/circadian research findings. The primary audiences are research and clinical professionals specializing in sleep and circadian science and medicine.

- Accepted papers are immediately available on the SLEEP® website for viewing by all SRS and American Academy of Sleep Medicine (AASM) members and journal subscribers.
- Accepted abstracts are available on PubMed as Ahead of Print.
- All articles are available free to the public twelve months after publication.
- Noteworthy manuscripts are promoted to various national and local media via the journal's public relations staff.

Manuscript Format Requirements

Manuscript should be provided in Microsoft Word.

Pages should be numbered.

Lines should be double spaced.

Do not number the lines.

Manuscripts should be structured using the following components:

Title Page (Page 1 of manuscript)

- Title and Subtitle (if applicable). Please do not include a running title
- Authors and Author affiliations (identify the institution where the work was performed)
- Corresponding author's name, full address and current, valid email address

Abstract (Page 2 of manuscript)

Each original manuscript and review article must be preceded by an abstract. Abstracts are not required for letters to the editor and editorials.

The abstract is limited to 250 words. The components of this format are (start each on a new line):

Study Objectives, Methods, Results, Conclusions and Keywords. Conclusions should not simply restate results, but should address the significance and implications of the findings. Authors have the option of not using section headings and may submit a single paragraph, narrative abstract of 250 words maximum length. Abstracts should include as few abbreviations as possible, must follow the title page and should begin on a new page.

Keywords

Abstracts must be followed by no fewer than three but no more than ten keywords that reflect the content of the manuscript. For guidance consult the Medical Subject Headings – Annotated alphabetic List, published each year by the National Library of Medicine.

Clinical Trials

State the details of Clinical Trials: name, URL, and registration

Statement of Significance

Each original manuscript and review article must be preceded by a Statement of Significance. A statement of significance is not required for letters to the editor, editorials or Journal Club reviews. The Statement of Significance is limited to 120 words and must follow the abstract.

The Statement of Significance should provide a clear statement of the importance and novelty of the research, using language that can be understood by scientists or clinicians without special knowledge of the field. It should include a statement about critical remaining knowledge gaps and/or future directions of the work. For basic science papers, include a reasonable statement about human disease relevance and/or translational implications.

The statement should not be repetitious with the abstract or the “In summary...” paragraph that is often placed at the end of the Discussion. It should not contain references, numbers, description of methods, abbreviations, or acronyms, unless necessary.

Introduction

State the objective of the reported research, with reference to previous work.

Methods

Describe methods in sufficient detail so that the work can be duplicated, or cite previous descriptions if they are readily available.

Results

Describe results clearly, concisely, and in logical order. When possible give the range, standard deviation, or standard error of the mean, and statistical significance of differences between numerical values.

Discussion

Interpret the results and relate them to previous work in the field. Include a paragraph near the end of the discussion that briefly lists the limitations of the study.

Acknowledgments

The minimum compatible with the requirements of courtesy should be provided. Umbrella groups and specific author contributions may be listed in this section.

Disclosure Statement

The Disclosure Statement is required for all categories of papers (including letters to the editor, editorials and Journal Club reviews).

The Disclosure Statement includes:

- Financial arrangements or connections that are pertinent to the submitted manuscript. If there are no interests to declare use the statement: Financial Disclosure: none.
- Non-financial or conflicts of interest that could be relevant in this context should also be disclosed. If there are no non-financial interests to declare use the statement: Non-financial Disclosure: none

Preprint Repositories

Disclose the appearance of the manuscript in a recognized repository such as bioRxiv or any form of media that is not a preprint repository. For full guidelines please see Conflict of Interest above.

Citations within Text/Reference List

SLEEP uses the American Medical Association 10th Edition style guide. There is no limit on the number of references for original articles or reviews. The reference section should begin a new page at the end of the text.

A standard bibliography program such as EndNote or Reference Manager may be used. We cannot guarantee that citation/reference software will match all SLEEP® author guidelines. Accuracy of reference data is the responsibility of the author. Failure to initially comply with the journal's style requirements may result in manuscripts returned to authors for correction and may potentially delay publication.

Figure Guidelines

The following graphics can be submitted as figures: charts, graphs, illustrations, and photographs.

Use color where appropriate. There is no charge for color.

Remove figures from the manuscript: Submit figures separately, one per file.

Figures must be cited, consecutively, in the manuscript text. Figures should be numbered using Arabic numerals (e.g., Figure 1, Figure 2 etc.). Figure resolution must be a minimum of 300 dpi. Charts and graphs that are built in a Word document or an Excel spreadsheet can be submitted as a Word .doc file or an Excel .xls file. Figure titles and captions should appear together in a list, placed after the manuscript text. Multi-part figures: Assemble the parts into one file rather than sending several files. Do not submit Fig 1 a, Fig 1 b, Fig 1 c. Instead submit Fig 1 a-c. Symbols and abbreviations should be defined within the figure or in the figure caption or together in a key.

Type within figures must be legible in the final pdf. Avoid the use of italic and bold unless necessary.

Permissions

Authors are responsible for obtaining full permission to publish figures for which they do not hold the copyright. Proof of this permission is required prior to publication. If a figure has been previously published, a citation to the original publication and/or necessary attribution should be included in the figure caption as required by the copyright holder of the figure.

Photographs of subjects in which the individual is identifiable require a signed model release.

Table Guidelines

Tables must not duplicate data reported in the manuscript text or figures.

Each table must be self-contained and comprehensible without referring to the manuscript

Each table should begin a new page

Tables may be included in the manuscript document following the Reference List and/or Figure Captions List.

Alternatively tables may be submitted together in a separate file with the File Name: Tables.

Tables must be cited, consecutively, in the manuscript text. Tables should be numbered using Arabic numerals (e.g., Table 1, Table 2 etc.). Tables should be formatted to fit the width of the page (use landscape when necessary.) Tables must be editable, created using the table function in Microsoft Word or in Excel. Tables embedded as images in a Word document or tables in PowerPoint are unacceptable for publication.

Each table must have a corresponding short title above the table and caption below. Symbols and abbreviations should be defined within the table caption or together in a key. Footnotes should be marked with superscript lowercase letters or symbols and not marked with numbers (Arabic or Roman numeral). All footnotes should be fully expanded in the table caption.

Type within tables must be legible in the final pdf. Avoid the use of italic and bold unless necessary. Authors are responsible for obtaining full permission to publish tables that have been previously published. Permission from the original publisher must be obtained and all necessary attribution should be included in the table's caption.

Supplemental Materials

While discouraging indiscriminate use of supplemental materials, some forms of data (videos and large datasets, explanations of data sources, details of computational algorithms) may be appropriately presented as supplemental material. Supplemental material must be directly relevant to the conclusions offered in the main text but non-essential for reader understanding. Information that is essential to understanding the article must not be provided as supplemental material.

Citations within Text/ Reference List

SLEEP® uses the American Medical Association 10th Edition style guide. There is no limit on the number of references for original articles. The reference section should be included starting on a separate page at the end of the text, following the style of the sample formats given below. A standard bibliography program such as EndNote or Reference Manager may be used. We cannot guarantee that citation/reference software will match all SLEEP® author guidelines. Accuracy of reference data is the responsibility of the author. Failure to initially comply with the journal's style requirements may result in manuscripts returned to authors for correction and may potentially delay publication.