

Apneia obstrutiva do sono e tabagismo: uma revisão de literatura

Obstructive sleep apnea and smoking: a literature review

Juliane Cardozo Alves¹, Joyce Kelly Lima Santos da Silva², Sofia Fontanello Furlan³

Alves JC, Silva JKLS, Furlan SF. Apneia obstrutiva do sono e tabagismo: uma revisão de literatura / *Obstructive sleep apnea and smoking: a literature review*. Rev Med (São Paulo). 2020 mar.-abr.;99(2):164-9.

RESUMO: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por obstruções totais ou parciais das vias aéreas superiores, é altamente prevalente e subdiagnosticada na população geral e pode ocasionar múltiplas consequências deletérias. Evidências recentes mostram um efeito sinérgico entre o tabagismo e a AOS para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e aumento da morbimortalidade. No entanto, os mecanismos pelos quais o tabagismo contribui com o desenvolvimento da AOS, permanecem pouco discutidos até o momento. O objetivo do presente estudo é revisar a correlação dos efeitos do tabagismo no desenvolvimento da AOS. Este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados Pubmed (104 artigos), SciELO (42 artigos) e Lilacs (9 artigos) no período entre 1999 a 2017, totalizando 155 artigos. Como critério de inclusão, foram utilizados apenas artigos que correlacionavam o tabagismo com a AOS e foram excluídos artigos que relacionavam a AOS com outras condições clínicas, que utilizaram questionários de sono como método diagnóstico, que não foram publicados dentro do período estipulado que encontravam-se repetidos nas bases de dados utilizados.

Descritores: Síndromes da apneia do sono; Tabagismo; Fatores de risco; Apneia obstrutiva do sono; Ronco; Produtos do tabaco.

ABSTRACT: Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by total or partial obstruction of the upper airways, which is highly prevalent and underdiagnosed in the general population and may have multiple deleterious consequences. Recent evidences show a synergistic effect between smoking and OSA for the development of cardiovascular diseases and increased morbidity and mortality. However, the mechanisms by which smoking contributes to the development of OSA remain little discussed so far. The aim of the present study is to review the correlation of the effects of smoking in the development of OSA. This study was elaborated from a literature review in the databases Pubmed (104 articles), Scielo (42 articles) and Lilacs (9 articles) in the period between 1999 and 2017, totaling 155 articles. As inclusion criterion, only were used articles that correlated smoking with OSA, and articles which related OSA to other conditions were excluded, articles that used sleep questionnaires as a diagnosis method, which were not published in the stipulated period, and articles that were repeated in the used databases.

Keywords: Sleep apnea syndromes; Tobacco use disorder; Risk factors; Sleep apnea, obstructive; Snoring; Tobacco products.

1. Fisioterapeuta, Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU), São Paulo, SP, BR. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5738-9967>. E-mail: jucardozo92@gmail.com.

2. Fisioterapeuta, Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU), São Paulo, SP, BR. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4499-871X>. E-mail: joycekellyfisio@gmail.com.

3. Especialista em Fisioterapia Respiratória, Hospital Universitário da USP (HU USP), Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Pós Doutoranda pela Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, BR, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8497-3528>. E-mail: sofiaffurlan@yahoo.com.br.

Endereço para correspondência: Sofia Fontanello Furlan. Rua Professor Ciridíão Buarque, 75. Apto 41D. E-mail: sofiaffurlan@yahoo.com.br.

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição clínica comum. Estima-se que pelo menos entre 20-50% da população geral apresentem algum grau de apneia^{1,2}. Em um estudo realizado na cidade de São Paulo por Tufik et al.³ com uma amostra de 1042 indivíduos entre 20 a 80 anos verificou-se a presença de AOS em quase 1/3 da população adulta.

A AOS é caracterizada por episódios recorrentes e intermitentes de colapso das vias aéreas superiores (VAS) durante o sono, que levam a cessação total ou parcial do fluxo aéreo. Estas alterações podem, como consequência, induzir um aumento exagerado da pressão intratorácica negativa, aumento dos esforços respiratórios, hipóxia intermitente e a fragmentação do sono. Essa sequência de eventos repetidos durante toda a noite compromete significativamente a qualidade do sono⁴.

Essa doença, que frequentemente é subdiagnosticada e não tratada na população geral, pode ocasionar múltiplas consequências, que incluem não somente ronco e fragmentação do sono, mas também sonolência excessiva diurna, cansaço, disfunção cognitiva, sintomas de depressão, baixa qualidade de vida, risco de acidentes de trânsito, diminuição da produtividade no trabalho e aumento do risco do desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares^{5,6} como insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio. E quando não tratada, também está associada ao aumento da taxa de mortalidade^{7,8,9}.

Obesidade, idade avançada, sexo masculino, aumento da circunferência cervical e anormalidades craniofaciais são fatores de risco já bem estabelecidos para o desenvolvimento da AOS¹⁰. Atualmente o tabagismo, que é um fator predisponente para doenças pulmonares e cardiovasculares, está sendo cada vez mais associado a AOS¹¹. Há um sinergismo entre tabagismo e AOS em que ambos aumentam o risco do desenvolvimento de doença cardiovascular. Além disso, a AOS pode ser independentemente responsável pela dependência da nicotina em fumantes¹.

Se a AOS é comum na população geral, é ainda mais frequente em indivíduos tabagistas. Estudos mostram que estes indivíduos apresentam três vezes mais chances de desenvolver AOS em relação aos não tabagistas, sendo a prevalência de 35% vs 18% respectivamente, como mostrado num estudo realizado nos Estados Unidos¹². Balkau et al.¹³ encontraram que homens e mulheres apresentam riscos similares para o desenvolvimentos de AOS através do tabagismo (1,5 x maior) quando comparado com não tabagista.

Um estudo realizado pela Universidade de Wisconsin, comparando 811 fumantes ativos e ex-fumantes através do exame de Polissonografia, mostrou que fumantes ativos

apresentam duas vezes mais chances de roncar e um risco quatro vezes maior de desenvolver alguma forma de AOS, principalmente moderada e grave¹¹. Neruntarat et al.¹⁴ investigaram a equipe de um hospital localizado na área rural da Tailândia e a prevalência de AOS foi duas vezes maior em fumantes do que em não fumantes.

No entanto, os mecanismos pelos quais o tabagismo contribui com o desenvolvimento da AOS, permanecem pouco discutidos até o momento. Neste presente estudo, serão revisados e elucidados todos os possíveis mecanismos que podem levar a esse desenvolvimento a partir de artigos já publicados até o momento.

O objetivo do presente estudo é revisar a correlação dos efeitos do tabagismo no desenvolvimento da AOS.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados Pubmed, SciELO e Lilacs no período entre 1999 a 2017. As palavras-chave utilizadas foram selecionadas a partir do *Medical Subject Headings Section* (MeSH): apneia do sono, tabagismo, fatores de risco, ronco e suas correspondentes em inglês *obstructive sleep apnea, smoking, tabagism, risk factor, snoring*. Foram critérios de exclusão: artigos publicados antes de 1999 e artigos que não correlacionassem a apneia obstrutiva do sono com o tabagismo. Somando todas as bases de dados, foram encontrados 155 artigos sobre o assunto sendo 104 artigos do Pubmed, 42 artigos do SciELO e 9 artigos do Lilacs. Após a leitura dos títulos dos artigos, notou-se que alguns deles se repetiram nas diferentes bases e outros não preenchiam os critérios deste estudo. Foram selecionados 118 artigos para a leitura do resumo e destes excluídos 73 que não diziam respeito ao propósito deste estudo ou que utilizaram apenas questionários de sono método de avaliação.

Efeitos do tabagismo no sono

Apesar de muitas pesquisas relacionadas ao assunto, os efeitos do tabagismo no sono ainda não estão completamente bem estabelecidos e elucidados. Boa parte deles são baseados em questionários e mostraram que pacientes fumantes apresentaram maior dificuldade para adormecer, manter o sono durante a noite, dificuldades para acordar e maior sonolência excessiva diurna^{15,16}. Estas consequências podem ser atribuídas aos efeitos estimulantes da nicotina e ao aumento da ocorrência do ronco. Conway et al.¹⁷, mostraram que pacientes não fumantes apresentaram menor índice de despertares durante a noite e pacientes fumantes e ex fumantes apresentaram tempo de N1 aumentado, de ondas lentas diminuídas e maior tempo de SpO2 abaixo de 90% em relação ao grupo não fumante.

O tabagismo como fator de risco para AOS

Estudos epidemiológicos mostram que o tabagismo, mesmo em fumantes passivos, está associado com alta prevalência de ronco e AOS^{18,19}. A cessação do tabagismo diminui o risco para o desenvolvimento de AOS, porém, a inflamação e os danos provocados pelo período de tabagismo podem alterar as propriedades mecânicas e neurais das vias aéreas superiores e aumentar as chances de colapsabilidade durante o sono¹⁰.

O tabagismo, ativo ou passivo, contribui para a inflamação das vias aéreas superiores e tem sido associado com aumento da resistência do nariz e da boca, com aparente piora da clearance mucociliar^{20,21}. Estudos mostram que o uso crônico do cigarro induz a esta inflamação crônica por vários mecanismos: hiperplasia celular, edema de via aérea superior, espessamento epitelial, disfunção mucociliar, alteração nas propriedades viscoelásticas do muco, além de afetar a função pulmonar, levando a um aumento da taxa de infecções respiratórias^{22,23}.

Manifestações clínicas da AOS como consequência do tabagismo

Hipóxia

Foi encontrado um tipo de dose-resposta entre tabagismo e a hipóxia noturna, em que o período de dessaturação da oxihemoglobina durante o sono foi maior em fumantes do que em não fumantes¹⁶.

Trenchea et al.¹¹ demonstraram que pacientes tabagistas e com diagnóstico de AOS apresentam SpO₂ significativamente mais baixa enquanto acordados e durante o sono não-REM em relação aos não fumantes e a severidade da hipóxia noturna dos fumantes foi correlacionada com o número de maços de cigarro por ano.

O remodelamento da via aérea inferior e o desenvolvimento de DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), consequências do tabagismo crônico, ocasionam distúrbios relacionados à ventilação perfusão, piorando a troca gasosa, principalmente no sono REM²⁴.

Hipercapnia

O tabagismo provoca um aumento da carboxihemoglobina (COHb), levando a um desvio para a esquerda da curva da oxihemoglobina. Essa elevação dos valores de COHb e consequente desvio da curva causa uma queda na SaO₂ que pode induzir dificuldades na oxigenação do tecido devido à maior demanda de oxigênio^{11,20}. Além disso, a exposição crônica à fumaça do cigarro leva a uma diminuição da sensibilidade dos quimiorreceptores à hipóxia, promovendo assim, longos períodos de apneia com importantes dessaturações¹¹.

Ronco

O ronco é uma das principais manifestações clínicas

de obstrução das vias aéreas superiores. Estima-se que na população adulta a prevalência de ronco seja de 16 a 33% em homens e de 8 a 19% em mulheres que piores com o envelhecimento^{18,19}. Num estudo de Kauffman et al.²⁵, a prevalência em homens de meia idade foi maior que 60%. Estudos mostram que o ronco tem forte associação com o tabagismo, incluindo crianças fumantes passivas²⁵.

Inflamação e aumento da resistência das vias aéreas

O cigarro exerce efeitos deletérios nas vias aéreas superiores e inferiores e seu uso crônico, pode induzir o ronco, aumentando a resistência das vias aéreas superiores¹¹. De fato, a correlação entre o tabagismo e o ronco, tem sido atribuída às mudanças na clearance mucociliar e/ou inflamação da faringe e do palato mole. Assim, é possível que essa inflamação induzida pelo cigarro nas vias aéreas superiores poderia induzir à obstrução da via aérea superior e outros distúrbios do sono²⁰.

Efeito sinérgico do tabagismo e da AOS no sistema cardiovascular

Os efeitos do tabagismo e da AOS no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e no aumento da taxa de mortalidade já são bem estabelecidos e bem documentados. É importante mencionar os efeitos sinérgicos dessas duas condições: ambas promovem o aumento da pressão arterial, aumentam o risco do desenvolvimento de aterosclerose e aumentam a morbidade cardiovascular²⁶. Os mecanismos fisiopatológicos que causam esse efeito são relacionados principalmente ao aumento do estresse oxidativo e inflamação que atuam diretamente nos biomarcadores de risco cardiovasculares²⁷. Estudos mostram que tabagistas que apresentam AOS grave tem maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares do que tabagistas com AOS moderada-leve e não tabagistas^{7,27}.

AOS como fator predisponente na dependência da nicotina

Os distúrbios do sono podem exercer um papel estimulante para a não cessação ou início do tabagismo. Os sintomas ocasionados pelos distúrbios do sono – depressão, fadiga, ansiedade, comprometimento cognitivo - assemelham-se àqueles da abstinência de nicotina e estes sintomas poderiam, portanto, aumentar o desejo e a necessidade de fumar. De fato, pacientes em abstinência de nicotina comumente relatam problemas com o sono, porém, muitos desses sintomas são apenas exacerbados pela ausência da nicotina, refletindo os distúrbios já desenvolvidos anteriormente devido ao tabagismo¹⁶. Pacientes com distúrbios do sono não tratados apresentam maiores dificuldades na cessação do tabagismo, aumentando as chances de falha²⁸.

Já estão bem estabelecidos os efeitos da nicotina na via aérea superior, em que pode levar a um aumento do tônus durante o sono, sugerindo um efeito protetor contra a AOS. Interessantemente, a nicotina tem sido usada no tratamento da AOS embora com resultados ainda inconclusivos²⁰.

Com o declínio dos níveis de nicotina durante o sono, a resistência das vias aéreas superiores aumenta, gerando uma maior instabilidade do sono e uma redução dose-dependente na eficiência do sono, sono REM e tempo total de sono²⁹.

Independentemente da possível relação benéfica existente entre nicotina e AOS, o tabagismo pode piorar as consequências da AOS, principalmente, na oxigenação do indivíduo durante a noite, aumentando o estresse oxidativo das células, a pressão arterial, o risco do desenvolvimento de câncer de doenças cardiovasculares e diminuindo a expectativa de vida²⁰.

Importância da cessação do tabagismo em pacientes com AOS

A AOS está associada com aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, maiores taxas de internações hospitalares, aumento das taxas de mortalidade e maiores gastos com os serviços de saúde^{16,30}. Assim, a identificação de um fator de risco para AOS, modificável, como o tabagismo, torna-se um importante passo para a diminuição e prevenção das consequências ocasionadas por ele¹⁶.

Tabagistas com AOS, apresentam como consequências a fragmentação do sono e a privação do sono e é comum que aumentem o consumo da nicotina para contrabalancear esses efeitos da privação do sono³¹. O tratamento da AOS e suas consequências são importantes medidas que contribuem para o sucesso da cessação do tabagismo^{32,33}.

Atualmente os esforços para cessação do tabagismo não tem surtido o efeito desejado, principalmente, em pacientes mais dependentes em relação aos menos dependentes^{34,35}. Isto pode ser explicado por alguns estudos que relacionam esta dificuldade com estimulação dos centros de prazer que incentivam a continuidade do vício, já que o ciclo de hipóxia intermitente que ocorre na AOS leva a um aumento da liberação das catecolaminas a níveis da dopamina (DA)^{36,37}. A questão seguinte é como ocorre a adaptação ao vício. A hipóxia a longo prazo pode ser caracterizada como a responsável pelo aumento do número de locais de ligação à nicotina em fumantes, e esse aumento da nicotina ocasionará um aumento dos níveis de DA no cérebro aumentando assim, os ciclos respiratórios e a oxigenação, em consequência há aumento na estimulação

dos centros de prazer que levam a atividade compulsiva e ao vício^{33,38}.

A cessação do tabagismo, à curto prazo, acarreta alguns efeitos deletérios, tais como: aumento da sonolência diurna e piora dos distúrbios do sono com o aumento do índice de apneia e hipopneia^{39,40,41}. O processo de abstinência da nicotina, assim como os efeitos respiratórios e pulmonares ocasionados pelo tabagismo podem ser exacerbados logo após a cessação do mesmo, porém, terão um declínio importante após um determinado tempo¹⁹. Desta forma, muitos estudos já demonstraram que a cessação do tabagismo é uma importante intervenção para reduzir a AOS^{16,26,34,35}.

As terapias de intervenção comportamental (cessação do tabagismo, perda de peso e atividade física) podem proporcionar ao indivíduo uma redução eficiente da gravidade da AOS¹⁶. De acordo com estudos da Comissão Nacional sobre Pesquisa de Distúrbios do Sono, identificar um comportamento modificável precocemente, como o tabagismo, torna-se um passo importante para evitar e reduzir o impacto das consequências clínicas associadas a AOS, apenas usando recursos de promoção e prevenção a saúde⁴².

A cessação do tabagismo antes dos 30 anos evitaria mais de 90% das mortes por câncer de pulmão e indivíduos que pararam de fumar, mostraram um padrão de sobrevivência semelhante ao dos indivíduos que nunca fumaram²¹. Um estudo realizado no Reino Unido mostrou que, nos indivíduos que pararam de fumar, o risco de câncer de pulmão caiu abruptamente com o tempo desde a cessação^{43,44}. Segundo Prabhat Jha et al.⁴⁵, homens que pararam de fumar aos 50, 40 ou 30 anos de idade apresentaram riscos acumulados de mortalidade por câncer de pulmão aos 75 anos de 2%, 3% e 6%, respectivamente, em contraste com o risco de 16% para os indivíduos que continuaram a fumar.

CONCLUSÃO

O tabagismo crônico promove aumento da resistência das vias aéreas superiores, hipóxia, hipercapnia e ronco devido a fatores inflamatórios e alterações na clearance mucociliar além de ser responsável por alterações importantes nas fases do sono, as quais podem ser atribuídas ao efeito estimulante da nicotina.

A associação do tabagismo e da AOS pode promover aumento da pressão arterial, aumento da carga aterosclerótica e aumento da morbidade cardiovascular.

A cessação do tabagismo a curto prazo promove alguns efeitos deletérios a curto prazo na qualidade do sono, no entanto, se faz necessária devido a seus efeitos nocivos relacionados a morbimortalidade cardiovascular.

Participação dos autores: *Alves JC*: revisão dos artigos e desenvolvimento do texto. *Silva JKLS*: revisão dos artigos e desenvolvimento do texto. *Furlan SF*: desenvolvimento do texto e correções finais.

REFERÊNCIAS

- 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;3:310-8. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0).
- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006-14. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11:441-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
- Flemons WW, Buysse D, Redline S, Oack A, Strohl K, Wheatley J, et al. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22(5):667-89. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/22.5.667>
- Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:569-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.045>.
- Lorenzi-Filho G, Genta PR, Drager LF. Are we missing obstructive sleep apnea diagnosis? *Rev Port Pneumol*. 2017;23(2):55-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.01.003>
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2005;3(5):1046-53. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71141-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71141-7).
- Martínez-Gracia MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):909-16. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0448OC>.
- Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, De la Cruz-Morón I, Almeida-Gonzalez C, Catalán-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(2):115-22. doi: [10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00006).
- Punjabli-Naresh M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:136-43. doi: [10.1513/pats.200709-155MG](https://doi.org/10.1513/pats.200709-155MG).
- Trenchea M, Deleanu O, Suța M, Arghir OC. Smoking, snoring and obstructive sleep apnea. *Pneumologia*. 2013;62(1):52-5.
- Li-Qing Yun, Zhou-Li Na, Lin-Ying Ni. Smoking and OSA: a vicious cycle and synergistic effects. *Austin J Sleep Disord*. 2015;2(3):1016. Available from: <http://austinpublishinggroup.com/sleep-disorders/fulltext/ajsd-v2-id1016.php>
- Balkau B, Vol S, Loko S, et al. High baseline insulin levels associated with 6-year incident observed sleep apnea. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1044-9. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1901>.
- Neruntarat C, Chantapant S. Prevalence of sleep apnea in HRH Princess Maha Chakri Srinthorn Medical Center, Thailand. *Sleep Breath*. 2011;15:641-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0412-x>.
- Nakata A, Takahashi M, Haratani T, Ikeda T, Hojou M, Fujioka Y, et al. Association of active and passive smoking with sleep disturbances and short sleep duration among Japanese working population. *Int J Behav Med*. 2008;15:81-91. doi: <https://doi.org/10.1080/10705500801929577>.
- Kaneita Y, Ohida T, Takemura S, Sone T, Suzuki K, Miyake T, et al. Relation of smoking and drinking to sleep disturbance among Japanese pregnant women. *Prev Med*. 2005;41:877-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2005.08.009>
- Conway SG, Roizenblatt SS, Palombini L, Castro LS, Bittencourt LRA, Silva R, et al. Effect of smoking habits on sleep. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(8):722-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2008000800014>.
- Kayukawa Y, Shirakawa S, Hayakawa T, Imai M, Iwata N, Ozaki N, et al. Habitual snoring in an outpatient population in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;54:385-91. doi: [10.1046/j.1440-1819.2000.00726.x](https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2000.00726.x).
- Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundbäck B. Gender differences in symptoms related to sleep apnea in a general population and in relation to referral to sleep clinic. *Chest*. 2003;124:204-11. doi: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.1.204>.
- Casasola GC, Álvarez-Sala JL, Marqués JA, Sánchez-Alarcos JM, Tashkin DP, Espinos D. Cigarette smoking behavior and respiratory alterations during sleep in a healthy population. *Sleep Breath*. 2002;6:19-24. doi: [10.1055/s-2002-2315222](https://doi.org/10.1055/s-2002-2315222).
- Reh DD, Higgins TS, Smith TL. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: a review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:362-9. doi: [10.1002/alr.21054](https://doi.org/10.1002/alr.21054).
- Baby MK, Muthu PK, Johnson P, Kannan S. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance: A comparative analysis using saccharin test. *Lung India*. 2014;31(1):39-42. doi: [10.4103/0970-2113.125894](https://doi.org/10.4103/0970-2113.125894).
- Hadar T, Yaniv E, Shvili Y, Koren R, Shvero J. Histopathological changes of the nasal mucosa induced by smoking. *Inhal Toxicol*. 2009;21:1119-22. doi: <http://dx.doi.org/10.3109/08958370902767070>.
- Hylkema MN, Sterk PJ, de Boer WI, Postma DS. Tobacco use in relation to COPD and asthma. *Eur Respir J*. 2007;29:438-44. doi: [10.1183/09031936.00124506](https://doi.org/10.1183/09031936.00124506).

25. Zhang L, Samet J, Caffo B, Punjabi NM. Cigarette smoking and nocturnal sleep architecture. *Am J Epidemiol.* 2006;164(6):529-37. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwj231>.
26. Zhu H, Xu H, Chen R, Liu S, Xia Y, Fu Y, et al. Smoking, obstructive sleep apnea syndrome and their combined effects on metabolic parameters: evidence from a large cross-sectional study. *Sci Rep.* 2017;7:8851. doi: 10.1038/s41598-017-08930-x
27. Lavie L, Lavie P. Smoking interacts with sleep apnea to increase cardiovascular risk. *Sleep Med.* 2008;9(3):247-53. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2007.03.018>.
28. Petersa EN, Fucitoa LM, Novosa C, Tolla BA, O'Malleya SS. Effect of night smoking, sleep disturbance, and their cooccurrence on smoking outcomes. *Psychol Addict Behav.* 2011;25(2):312-9. doi: 10.1037/a0023128.
29. Deleanu OC, Pocora D, Mihălcuță S, Ulmeanu R, Zaharie AM, Mihălțan FD. Influence of smoking on sleep and obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumologia.* 2016;65(1):28-35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209838>
30. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(3):325-31. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1869OC>.
31. Franklin KA, Gíslason T, Omenaas E, Jögi R, Jensen EJ, Lindberg E, et al. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *Am J Respir Critical Care Med.* 2004;170(7):799-803. doi: 10.1164/rccm.200404-474OC.
32. Hamidovic A, de Wit H. Sleep deprivation increases cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;93(3):263-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.12.005>.
33. Lizhen HU, Sekine M, Gaina A, Kagamimori S. Association between sleep quality and smoking in Japanese civil servants. *Sleep Biol Rhythms.* 2007;5:196-203. doi: 10.1111/j.1479-8425.2007.00277.x.
34. Bronars CA, Faseru B, Krebill R, Mayo MS, Snow TM, Okuyemi KS, et al. Examining smoking dependence motives among African American light smokers. *J Smoking Cessation.* 2014;10(2):154-61. doi: <https://doi.org/10.1017/jsc.2014.7>
35. Lin YN, Zhou LN, Zhang XJ, Li QY, Wang Q, Xu HJ. Combined effect of obstructive sleep apnea and chronic smoking on cognitive impairment. *Sleep Breath.* 2016;20:51-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1183-1>.
36. Yu PL, Cheng SY, Chou JC, Pan WH, Wang SW, Wang PS. Regulation of Intermittent Hypoxia on Brain Dopamine in Amphetaminized Rats. *Chin J Physiol.* 2015;58(4):219-27. doi: 10.4077/CJP.2015.BAD283.
37. Shea AK, Steiner M. Cigarette smoking during pregnancy. *Nicotine Tobacco Res.* 2008;10(2):267-78. doi: <https://doi.org/10.1080/14622200701825908>.
38. Kumar GK, Rai V, Sharma SD, Ramakrishnan DP, Peng YJ, Souvannakitti D, et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol.* 2006;575(1):229-39. doi: 10.1113/jphysiol.2006.112524.
39. Gepner AD, Piper ME, Johnson HM, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a Randomized Clinical Trial. *Am Heart J.* 2011;161(1):145-51. doi: 10.1016/j.ahj.2010.09.023.
40. Boakye D, Wyse CA, Morales-Celis CA, Biello SM, Bailey MES, Dare S, et al. Tobacco exposure and sleep disturbance in 498 208 UK Biobank participants. *J Public Health.* 2017;1-10. doi: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fox102>.
41. Zevin S, Swed E, Cahan C. Clinical effects of locally delivered nicotine in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Ther.* 2003;10:170-5. doi: 10.1097/00045391-200305000-00004.
42. National Center on Sleep Disorders Research. National Institutes of Health Sleep Disorders research plan. Washington, DC: Government Printing Office; 2011. [NIH publication no. 11-78200]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/ncsdr/201101011NationalSleepDisordersResearchPlanDHHSPublication11-7820.pdf>
43. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. This study shows the benefits of cessation of smoking on the risk of lung cancer. *BMJ.* 2000;321:323-9. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7257.323>.
44. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. This report shows that the full effect of smoking throughout adult life is the loss of one decade of life expectancy. *BMJ.* 2004;328:1519. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE>.
45. Jha P. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(9):655-64. doi: 10.1038/nrc2703.

Recebido: 27.10.17
Aceito: 11.11.19