

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DURAÇÃO DO SONO E
MORTALIDADE EM IDOSOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Andressa Alves da Silva

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Cristina Pereira Costa Fuchs

Porto Alegre, Julho de 2013

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DURAÇÃO DO SONO E
MORTALIDADE EM IDOSOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Andressa Alves da Silva

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Cristina Pereira Costa Fuchs

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2013

CIP - Catalogação na Publicação

SILVA, ANDRESSA ALVES DA
ASSOCIAÇÃO ENTRE DURAÇÃO DO SONO E MORTALIDADE EM
IDOSOS: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE /
ANDRESSA ALVES DA SILVA. -- 2013.
128 f.

Orientadora: Sandra Cristina Pereira Costa FUCHS.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-
RS, 2013.

1. Geriatria. 2. Sono. I. FUCHS, Sandra Cristina
Pereira Costa , orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Airton Tetelbom Stein, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Dr. Rafael V. Picon, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Profa. Dra. Roberta Rigo Dalla Corte, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade
Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) – Instituto de Geriatria e Gerontologia
(IGG).

Profa. Dra. Sandra Cristina Pereira Costa Fuchs, Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Orientadora.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por fortalecer-me na perseverança, proteger-me no seu infinito amor, ensinar-me o melhor caminho e conduzir-me às melhores oportunidades;

Aos meus pais e irmãos, que me proporcionaram um alicerce de coragem e ética;

À minha orientadora, Profa. Dra. Sandra Cristina Pereira Costa Fuchs, pelo conhecimento transmitido, apoio, paciência e carinho com que me acolheu;

À Profa. Dra. Roberta Rigo Dalla Corte, pela preciosa amizade, por compartilhar do seu conhecimento de modo tão generoso e pelas oportunidades de crescimento pessoal e profissional;

Aos demais professores que compuseram a banca, pela disponibilidade de apreciar este trabalho;

Aos professores e colegas do Mestrado, pelos bons e produtivos momentos de aprendizado;

Ao estimado amigo, Prof. Dr. Renato Gorga Bandeira de Mello, pelo estímulo e apoio à concretização deste projeto;

Em especial, agradeço ao meu amor Gustavo, pela tolerância, compreensão, atenção e incentivo sempre;

E, por fim, a todos que me ajudaram a chegar até aqui.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	7
RESUMO	9
ABSTRACT	11
1. APRESENTAÇÃO	13
2. INTRODUÇÃO	14
3. REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1. Definição da população idosa.....	17
3.2. Fisiologia do ciclo de sono e vigília	18
3.2.1. Arquitetura do sono	18
3.2.2. Ritmo circadiano de sono e vigília	20
3.2.3. Correlatos fisiológicos do sono	21
3.3. Sono e envelhecimento	22
3.3.1. Sono noturno	22
3.3.2. Sono diurno	24
3.4. Distúrbios do sono na população idosa.....	25
3.5. Condições associadas aos distúrbios do sono	28
3.5.1. Comorbidades.....	28
3.5.2. Distúrbios neuropsicológicos	29
3.5.3. Uso de medicamentos.....	30
3.5.4. Incapacidade funcional e isolamento social	30
3.6. Duração do sono	31
3.7. Duração do sono e mortalidade	34
3.7.1. Mortalidade geral	34

3.7.2. Mortalidade cardiovascular	37
3.7.3. Sono diurno e mortalidade	38
3.8. Fatores associados à duração do sono.....	39
3.9. Explicações alternativas para a associação entre duração do sono e mortalidade	45
4.0. Potenciais mecanismos causais e plausibilidade biológica	47
4.0.1. Sono curto e mortalidade.....	47
4.0.2. Sono longo e mortalidade	50
4.0.3. Sono diurno e mortalidade.....	52
4.1. Duração do sono e mortalidade na população idosa	53
4.2. Aspectos metodológicos.....	58
4.2.2. Limitações dos estudos epidemiológicos.....	58
4.2.3. Metanálise de estudos observacionais	60
4.2.4. Avaliação e tratamento das heterogeneidades	61
4.2.5. Modelo de efeito fixo versus efeitos aleatórios	62
4.2.6. Viés de publicação	63
4.2.7. Estruturas complexas de dados	64
5. JUSTIFICATIVA.....	65
6. OBJETIVOS	66
6.0. Objetivo geral.....	66
6.1. Objetivos específicos	66
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
8. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	90
9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	126

ABREVIATURAS E SIGLAS

95%CI	<i>95% Confidence Interval</i>
ABVDs	Atividades Básicas da Vida Diária
AIVDs	Atividades Instrumentais da Vida Diária
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CIDS	Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono
CPSII	<i>Cancer Prevention Study II</i>
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiografia
EOG	Eletro-oculograma
EPESE	<i>Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly</i>
EUA	Estados Unidos da América
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> / Lipoproteína de Alta Densidade
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IBECS	Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IL	Interleucina
ILPI	Instituições de Longa Permanência para Idosos
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MOOSE	<i>Meta-Analysis Of Observational Studies in Epidemiology</i>

NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NREM	<i>Non-Rapid Eye Movement / Sem Movimentos Oculares Rápidos</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PCR	Proteína C Reativa
PhD	<i>Philosophy Doctor</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement / Movimentos Oculares Rápidos</i>
RR	<i>Relative Risk / Risco Relativo</i>
SABE	Saúde, Bem-estar e Envelhecimento
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>

RESUMO

Introdução: Evidências sugerem associação entre duração curta e longa do sono com desfechos clínicos adversos. Embora problemas do sono sejam prevalentes entre indivíduos idosos, a associação entre duração e mortalidade nessa população sono é pouco descrita.

Objetivo: Avaliar a associação entre duração curta e longa do sono e mortalidade em indivíduos idosos, através de revisão sistemática com metanálise de estudos de base populacional.

Métodos: Estudos de coorte foram elegíveis se cumpridos todos os seguintes critérios: (a) participantes com idade igual ou superior a 60 anos, (b) avaliação de duração do sono em 24 horas, noturno ou diurno, (c) avaliação de mortalidade geral ou por causa específica, (d) estudo de coorte de base populacional, (e) ausência de restrição de idioma, e (f) publicação entre 1980 e 2011. Os artigos foram identificados de forma independente por dois revisores, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Embase, LILACS e IBECs. Estudos não publicados foram identificados na base de teses de doutorado e dissertações de mestrado da CAPES. Os dados sobre duração do sono foram obtidos por meio de questionários padronizados e os resultados foram determinados a partir de atestados de óbito. Os dados foram extraídos para um formulário padronizado e analisados utilizando o software *Comprehensive Meta-AnalysisTM* (versão 2.2.064). Heterogeneidade e consistência foram avaliadas através do teste Q de Cochran e da estatística I^2 , respectivamente, nos modelos de efeitos aleatórios. Também foram realizadas análises de sensibilidade e avaliação de viés de publicação.

Resultados: Dezesete estudos de coorte foram selecionados, compreendendo 44.522 idosos, com seguimento entre 5 e 35 anos. Na análise combinada, duração longa do sono foi associada à maior mortalidade geral (RR: 1,36, IC95% 1,21-1,52), em comparação com a categoria de referência (sete horas na maioria dos estudos), com heterogeneidade moderada entre os estudos ($I^2 = 67,6\%$). Duração curta do sono curto e duração do sono diurno igual ou superior a duas horas não foram associadas com mortalidade geral (RR: 1,07; IC95% 0,99-1,14 e RR: 1,34; IC 95% 0,95-1,90, respectivamente). Para mortalidade cardiovascular, os riscos agrupados foram 1,25 (IC95% 0,73-2,16) para sono curto e 1,33 (IC95% 0,95-1,79) para longo sono.

Conclusões: A duração longa do sono é um preditor de mortalidade em idosos, enquanto o sono curto e o sono diurno não se associaram à mortalidade.

ABSTRACT

Background: Increasing evidence suggests an association between both short and long duration of habitual sleep with adverse health outcomes. Although sleep problems are prevalent among the elderly, the association between sleep duration and mortality in this population is scarcely described to date.

Objective: To summarize the evidence from population-based longitudinal studies carried out in elderly individuals, which verified the association between mortality and short or long sleep duration.

Methods: Cohort studies conducted among the elderly population were eligible if met all the following criteria: (a) participants aged 60 years or older, (b) assessed sleep duration as 24-hour, nighttime or daytime sleep, (c) evaluated all-cause or cause-specific mortality, (d) design was a population-based cohort study, (e) there was no language restriction, (f) published between 1980 and 2011. Articles were independently identified by two reviewers, in PubMed, Embase, LILACS, and IBECs electronic databases. Unpublished studies were identified in the Brazilian electronic database of PhD thesis and Master's dissertations (CAPES). Data on sleep duration were obtained using standardized questionnaires and outcomes were determined from death certificates. Data were extracted to a standardized form and analyzed using random effects models in the Comprehensive Meta-AnalysisTM software (version 2.2.064). Heterogeneity and consistency were evaluated through Cochran's Q and the I^2 statistics, respectively. We also conducted sensitivity analyses and assessed publication bias.

Results: Overall, 17 cohort studies were selected, comprising 44,522 elderly individuals, followed-up from 5 to 35 years. In the pooled analysis, long sleep duration was associated with increased all-cause mortality (RR: 1.36, 95%CI 1.21-1.52), compared to the reference category (seven hours in most of the studies), with moderate heterogeneity among studies ($I^2 = 67.6\%$). Short sleep duration and daytime sleep duration greater or equal to two hours were not associated with all-cause mortality (RR: 1.07, 95%CI 0.99-1.14 and RR: 1.34, 95%CI 0.95-1.90, respectively). For cardiovascular mortality, the pooled relative risks were 1.25 (95%CI 0.73-2.16) for short sleep, and 1.33 (95%CI 0.95-1.79) for long sleep.

Conclusions: Long sleep duration is a predictor of mortality in elderly individuals, but short and daytime sleep duration are not.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Associação entre duração do sono e mortalidade em idosos: revisão sistemática com metanálise”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 15 de Julho de 2013. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais

1. INTRODUÇÃO

A transição demográfica e epidemiológica resultou no aumento da população idosa. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), entre 2000 e 2050, a população mundial com mais de 60 anos deverá dobrar, representando 22%. Em números absolutos, deverá aumentar de 605 milhões para dois bilhões (World Health Organization, 2012). No Brasil, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) estimam que esse grupo etário deverá duplicar de 13,9 para 28,3 milhões de indivíduos entre 2000 e 2020 e, em 2050, deverá alcançar 64 milhões (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2009). Esses dados indicam a necessidade de conhecer a população idosa e as características morfofisiológicas, psicológicas e socioeconômicas que as distinguem de outros grupos etários. Entre essas características, salientam-se os padrões de sono, que têm sido associados com morbimortalidade (Branch, 1984; Burazeri, 2003; Bursztyn, 2005; Castro-Costa, 2011; Dew, 2003; Gangwisch, 2008; Lan, 2007; Mesas, 2010; Stone, 2009; Suzuki, 2009).

Queixas relacionadas ao sono são prevalentes na população idosa, sendo referidas por cerca de metade dos indivíduos (Foley, 1995). Além de alterações quantitativas e qualitativas do sono associadas ao envelhecimento fisiológico (Fragoso, 2007), as prevalências elevadas de comorbidades clínicas, psicossociais e o uso de múltiplos medicamentos simultaneamente (polifarmácia) poderiam estar associados à maior frequência de problemas do sono em idosos (Patel, 2006, Stranges, 2008; Youngstedt, 2004). A resultante é a redução da qualidade de vida e o maior uso de serviços de saúde (Crowley, 2011). Especialmente na população idosa,

os problemas do sono são frequentemente associados a comorbidades físicas e mentais, aumentando a probabilidade de institucionalização (Hope, 1998; Pollack, 1990).

O sono constitui um comportamento ancestral e primitivo, mas seus mecanismos subjacentes, interações e efeitos a longo prazo ainda são pouco compreendidos (Cappuccio, 2010). Os padrões de qualidade e a quantidade de sono são determinantes da saúde geral e são afetados por influências culturais, sociais, psicológicas, comportamentais, fisiopatológicas e ambientais (Grandner, 2010).

Evidências sugerem que a duração do sono está associada com desfechos clínicos adversos na população adulta em idade produtiva. Em particular, a duração do sono noturno, classificada em “sono curto”, geralmente definido como inferior a sete horas, apresenta maior risco de doenças cardiovasculares (Cappuccio, 2011; Gottlieb, 2006; Meisinger, 2007), diabetes mellitus (Ayas, 2003; Gottlieb, 2005; Van Cauter, 2007) e obesidade (Gangwisch, 2005; Hasler, 2004; Singh, 2005), comparativamente a sete a oito horas. Além disso, grandes estudos de coorte (Ferrie, 2007; Hublin, 2007; Ikehara, 2009; Kripke, 2002) e revisões sistemáticas (Cappuccio, 2011; Cappuccio, 2010; Gallicchio 2009) têm mostrado que duração curta do sono está associada a maior risco de mortalidade na população adulta.

Reciprocamente, evidências epidemiológicas sugerem que indivíduos que relatam “sono longo”, geralmente definido por duração do sono noturno maior do que oito horas, também apresentam maior risco de morbidade e mortalidade, comparativamente a indivíduos que relatam sete a oito horas de sono por noite (Cappuccio, 2010; Gallicchio, 2009; Gottlieb, 2005; Gottlieb, 2006; Patel, 2004; Tamakoshi, 2004; Youngstedt, 2004). Menor atenção tem sido direcionada, no

entanto, às consequências à saúde da duração longa do sono, embora as evidências sugiram que essa esteja mais fortemente associada com mortalidade do que a duração curta do sono (Gallicchio, 2009).

Entretanto, apesar de os problemas do sono serem prevalentes entre idosos, a associação entre duração do sono e mortalidade tem sido pouco investigada e os resultados são inconsistentes nessa população.

2. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Definição da população idosa

O envelhecimento é um processo biológico contínuo. Contudo, é necessário estabelecer limites cronológicos para questões de pesquisa e planejamento. A definição de indivíduo “idoso” é arbitrária, varia com o tempo e localização geográfica. Países desenvolvidos utilizam a idade cronológica de 65 anos, porém, essa definição não se adapta à situação dos países em desenvolvimento. A Organização das Nações Unidas (ONU) utiliza o ponto de corte de 60 anos para definir a população idosa (World Health Organization, 2013).

No Brasil, a Política Nacional do Idoso (Lei 8.842/1994) e o Estatuto do Idoso (Lei 10.741/2003) estabelecem que indivíduos com 60 anos ou mais são idosos (Brasil, 1994; Brasil, 2003). Contudo, a população idosa é heterogênea, podendo ser categorizada com base no nível de incapacidade e comorbidades (Cochén, 2009):

- Indivíduos com saúde geral boa, os quais representam a maioria (60 a 65%) dos idosos. Esse grupo pode apresentar doenças, como, por exemplo, hipertensão arterial, osteoartrose e diabetes mellitus, geralmente controladas. Há autonomia e comprometimento limitado para as atividades instrumentais da vida diária (AIVDs).
- Indivíduos dependentes para as atividades básicas da vida diária (ABVDs), os quais representam cerca de 10% da população idosa. A maioria apresenta demência e vive em instituições de longa permanência para idosos (ILPI) ou necessita de cuidados domiciliares constantes.

- Indivíduos idosos frágeis, que representam cerca de 30% da população idosa. A fragilidade consiste em uma síndrome biológica associada ao envelhecimento, caracterizada por diminuição da capacidade da reserva homeostática do organismo e da resistência aos estressores, que resultam em declínios cumulativos em múltiplos sistemas fisiológicos, causando vulnerabilidade e desfechos clínicos adversos, como morbidade, incapacidade, institucionalização e mortalidade (Cochan, 2009).

Entre as características da população idosa, destacam-se os hábitos de dormir, sestar e outros determinantes da relação saúde-doença. As causas e as consequências dos problemas relacionados ao sono são diferentes e requerem abordagens específicas para indivíduos idosos. Por exemplo, aqueles com boa saúde podem apresentar dificuldade para dormir à noite e sonolência excessiva durante o dia, prejudicando a qualidade de vida e a autonomia. Já entre os idosos frágeis, os problemas do sono podem aumentar o risco de quedas, institucionalização e incapacidade funcional (Cochan, 2009).

3.2. Fisiologia do ciclo de sono e vigília

3.2.1. Arquitetura do sono

O sono é um estado fisiológico descontínuo que difere da vigília pela perda prontamente reversível da reatividade a estímulos ambientais. Organiza-se em fases que se diferenciam por padrões típicos no eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG) e eletromiografia de superfície (EMG). O registro contínuo desse

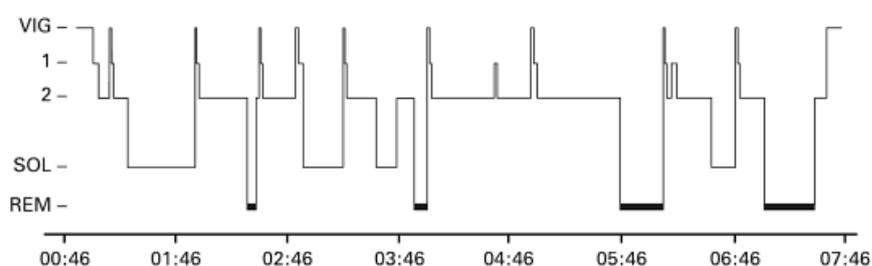
conjunto de parâmetros eletrofisiológicos para definir sono e vigília denomina-se polissonografia (Braunwald, 2013).

Os perfis polissonográficos definem dois estados de sono: sono com movimentos oculares rápidos (REM – do inglês *rapid eyes movement*) e sono sem movimentos oculares rápidos (NREM ou não-REM). O sono NREM caracteriza-se por ondas lentas ou sincronizadas e representa 75 a 80% do tempo total de sono. É a fase que inicia o sono e o aprofunda gradativamente com a lentificação do EEG cortical. O sono NREM é subdividido em quatro estágios, numerados de I a IV. Os estágios III e IV são também denominados como sono de ondas lentas. Já o sono REM exibe padrão eletrencefalográfico semelhante ao da vigília, ou mesmo do sono NREM superficial (estágio I). Apesar da inibição motora, há liberação fásica de atividade muscular de localização multifocal. Essa fase do sono corresponde a 20 a 25% do tempo total de sono no adulto e ocorre em intervalos regulares de aproximadamente 90 minutos, após cada ciclo completo de sono NREM (Fragoso, 2007; Geib, 2003).

Quanto à arquitetura do sono, em condições normais, um indivíduo inicia o sono noturno pelo estágio I do sono NREM, após um período de latência aproximada de 10 minutos. Após poucos minutos, há o aprofundamento para o estágio II, no qual é mais difícil o despertar. Depois de um período de 30 a 60 minutos, instala-se o sono de ondas lentas (estágios III e IV). O primeiro sono REM ocorre após cerca de 90 minutos e costuma ter curta duração no início da noite (5 a 10 minutos), completando-se o primeiro ciclo NREM-REM do sono noturno. Ocorrem cinco ou seis ciclos de sono NREM-REM durante uma noite de oito horas de sono (Fragoso, 2007; Feinsilver, 2003; Geib, 2003, Harrington, 2007). Na primeira metade da noite,

há uma predominância do sono NREM, com eventos mais prolongados e frequentes de sono REM durante o último terço da noite (Geib, 2003; Palma, 2007). A representação gráfica da progressão do sono durante a noite denomina-se hipnograma (Figura 1).

Figura 1. Hipnograma normal de um indivíduo adulto saudável.



Legenda (Figura 1): VIG = vigília; 1 = estágio I do sono NREM; 2 = estágio II do sono NREM;

SOL = sono de ondas lentas; REM = sono REM.

Adaptado de Martinez, 2009.

3.2.2. Ritmo circadiano de sono e vigília

O ritmo circadiano é a distribuição de atividades biológicas cíclicas de aproximadamente 24 horas, como ocorre com o ciclo de sono e vigília. É controlado pelo sistema nervoso central e sofre influência de fatores ambientais (luz, temperatura) e sociais (higiene do sono) (Geib, 2003).

Três subdivisões hipotalâmicas são importantes no ciclo de sono e vigília: o hipotálamo anterior (núcleos gabaérgicos e núcleos supraquiasmáticos), o hipotálamo posterior (núcleo túbero-mamilar histaminérgico) e o hipotálamo lateral (sistema das hipocretinas). O sistema gabaérgico inibitório do núcleo pré-óptico ventro-lateral do

hipotálamo anterior é responsável pelo início e pela manutenção do sono NREM. Os neurônios supraquiasmáticos do hipotálamo anterior são responsáveis pelo ritmo circadiano do ciclo de sono e vigília. Os núcleos aminérgicos, histaminérgicos, colinérgicos e os neuropeptídeos denominados hipocretinas encontram-se ativos durante a vigília, inibindo o núcleo pré-óptico ventro-lateral e promovendo a vigília (Alóe, 2005).

O ciclo de luz e escuridão é o principal fator ambiental sincronizador dos ritmos biológicos. A informação de claro ou escuro é transmitida, via trato retino-hipotalâmico, da retina para o núcleo supraquiasmático e, deste, para a glândula pineal, que regula a secreção do hormônio melatonina. A melatonina exerce um efeito sincronizador no marca-passo circadiano, sendo fortemente suprimida na presença de luz, aumentando durante o sono e diminuindo novamente com o despertar (Geib, 2003).

3.2.3. Correlatos fisiológicos do sono

Diversos sistemas fisiológicos são influenciados pelo sono. As alterações cardiovasculares incluem a redução da pressão arterial e da frequência cardíaca durante o sono NREM e, sobretudo, sono de ondas lentas. Em comparação com o estado de vigília ao repouso, a frequência respiratória torna-se mais regular durante o sono NREM, sobretudo no sono de ondas lentas. Por outro lado, o sono REM é marcado por irregularidades do padrão respiratório.

Já as alterações da função endócrina envolvem os parâmetros neuroendócrinos. Além da secreção noturna de melatonina, outros eventos fisiológicos ocorrem

durante os ciclos do sono, tais como a liberação de hormônio do crescimento durante o sono de ondas lentas, concomitantemente à atividade reduzida do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e diminuição da liberação de cortisol. A ausência de pulso de cortisol parece estar relacionada à ocorrência do sono de ondas lentas, uma vez que precede temporalmente essa fase do sono (Blackman, 2000; Palma, 2007; Van Cauter, 2000; Vgontzas, 2003).

Por fim, o sono também está relacionado a alterações da função termorreguladora, com atenuação das respostas ao calor e ao frio durante o sono NREM. Já o sono REM está associado à ausência da capacidade de resposta termorreguladora, resultando em uma pecilotermia funcional. Contudo, o impacto adverso potencial dessa falha da termorregulação é atenuado pela inibição do sono REM pelos extremos de temperatura ambiente (Braunwald, 2013).

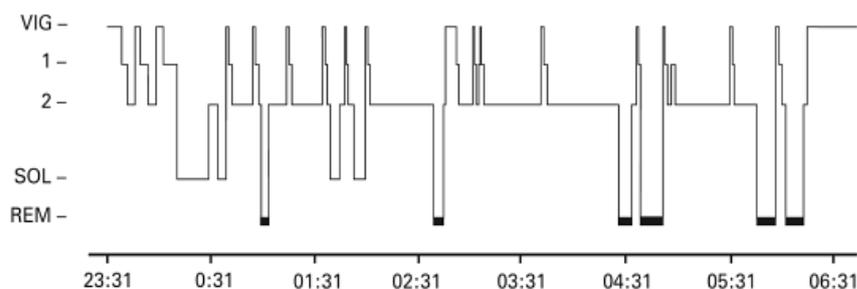
3.3. Sono e envelhecimento

3.3.1. Sono noturno

O processo de envelhecimento altera a quantidade e qualidade do sono, com impacto negativo sobre a qualidade de vida da população idosa (Fragoso, 2007; Ohayon, 2004; Ohayon, 2005; Van Cauter, 2000; Wolkove, 2007). Ohayon e colaboradores (Ohayon, 2004), em revisão sistemática com meta-análise de parâmetros quantitativos do sono em indivíduos da infância à senescência, observaram que o tempo total de sono noturno diminui linearmente com o avançar da idade em aproximadamente 10 minutos por década. Ocorre também redução do sono de ondas lentas e do sono REM em cerca de 2 e 4% a cada década, respectivamente.

Por outro lado, o período de latência para o início do sono, os estágios I e II do sono NREM e as interrupções frequentes do sono (fragmentação do sono) tendem a aumentar com o envelhecimento (Braunwald, 2013; Frago, 2007; Ohayon, 2004; Youngstedt, 2004) (Figura 2). Essas alterações nos parâmetros do sono são mais notáveis entre os grupos etários de 18 a 40 e 40 a 60 anos, permanecendo estáveis após os 60 anos (Ohayon, 2004; Ohayon, 2005).

Figura 2. Hipnograma normal de um indivíduo idoso saudável.



Legenda (Figura 2): VIG = vigília; 1 = estágio I do sono NREM; 2 = estágio II do sono NREM; SOL = sono de ondas lentas; REM = sono REM.

Adaptado de Martinez, 2009.

Estudos recentes têm mostrado que alterações neuro-humorais podem estar associadas às modificações na arquitetura do sono. Com o envelhecimento, há diminuição da liberação de hormônio do crescimento com redução do sono de ondas lentas (Van Cauter, 2000), aumento da secreção noturna de cortisol com diminuição do sono REM (Blackman, 2000) e aumento da liberação de interleucina (IL)-6, prejudicando o sono noturno (Vgontzas, 2003). Além da arquitetura intrínseca do sono, o ciclo de sono e vigília também sofre alterações relacionadas à idade (Duffy, 2002). Essas se relacionam, provavelmente, à qualidade da transmissão da

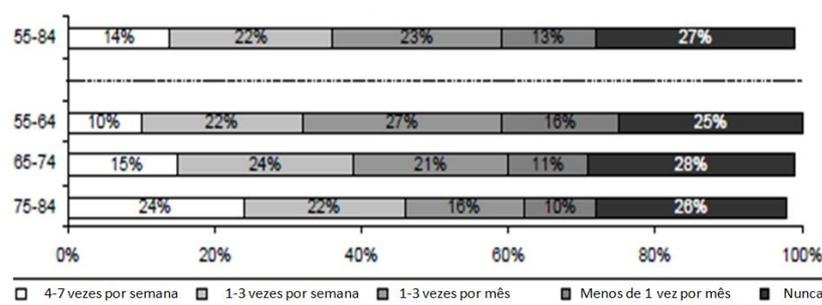
informação óptica pela retina ou à redução da capacidade de resposta à informação pelo núcleo supraquiasmático (Weinert, 2000).

3.3.2. Sono diurno

Além do sono noturno, o período de sono em 24 horas pode incluir o sono diurno, também denominado de cochilo ou sesta (do espanhol *siesta*), geralmente realizado após o almoço. Os cochilos à tarde são práticas tradicionais em populações do Mediterrâneo, da América Latina e na China (Lan, 2007). Na sociedade chinesa, por exemplo, acredita-se que o cochilo diurno, como sono complementar, é uma atividade saudável e recomendada sobretudo para os idosos.

A quantidade de cochilos é maior na população idosa, refletindo as alterações na arquitetura do sono e interferindo no ciclo de sono e vigília (Freitas, 2011; Geib, 2007; National Sleep Foundation, 2003). Segundo dados da população americana (National Sleep Foundation, 2003), enquanto 10% dos indivíduos entre 55 e 64 anos relataram cochilar quatro a sete vezes por semana, essa proporção chegou a 24% entre idosos entre 75 a 84 anos. Por outro lado, a proporção daqueles que não cochilam não variou com a idade (27%) (Figura 3).

Figura 3. Frequência de cochilos diurnos por idade (por mês).



Adaptado de National Sleep Foundation, 2003.

3.4. Distúrbios do sono na população idosa

O envelhecimento não é causa direta de problemas relacionados ao sono, porém torna os indivíduos idosos vulneráveis a eles (Ancoli-Israel, 2008; Dregan, 2009; Ohayon, 2001). Segundo o modelo proposto por Fragoso e Gill (Fragoso, 2007), as queixas relacionadas ao sono na população idosa resultam da combinação de fatores predisponentes, precipitantes e perpetuantes. Os fatores predisponentes referem-se às mudanças intrínsecas da fisiologia do ciclo de sono e vigília que ocorrem com o envelhecimento normal, e que acarretam maior vulnerabilidade a problemas do sono e consequências adversas. Já os fatores precipitantes derivam do envelhecimento usual, ou seja, das doenças relacionadas ao envelhecimento. Por fim, há os fatores perpetuantes, que resultam das experiências psicossociais negativas do envelhecimento, como perda de funções sociais, isolamento e luto. Nesse contexto, os autores sugerem que a ampla variedade de fatores que estão associados à ocorrência de problemas do sono na população idosa configura uma síndrome geriátrica multifatorial.

Com o intuito de facilitar o reconhecimento e manejo na prática clínica, os distúrbios do sono foram sistematizados e classificados. Em 2005, foi publicada a nova Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (CIDS-2), em atualização à anterior, CIDS-1 (1990). Essa subdivide os distúrbios do sono em insônias (dificuldade de iniciar e manter o sono), hipersonias (sonolência excessiva diurna ou sono prolongado durante a noite), parassônias (comportamentos anormais durante o sono), distúrbios respiratórios relacionados ao sono (inclui as síndromes da apneia do sono e hipoventilação/hipoxemia), distúrbios do movimento relacionados ao sono (inclui a síndrome das pernas inquietas e o distúrbio dos movimentos periódicos dos membros, entre outros), distúrbios do ritmo circadiano do sono, sintomas isolados (inclui os dormidores curtos e longos, entre outras variantes aparentemente normais do sono) e outros distúrbios do sono (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

Os estudos epidemiológicos sobre sono em indivíduos idosos usualmente avaliam sintomas relacionados à insônia ou hipersonia (Fragoso, 2007). A insônia representa a queixa relacionada ao sono mais comum na população idosa (Stone, 2008). No estudo multicêntrico EPESE (*Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly*) (Foley, 1995), realizado pelo *National Institute on Aging* nos Estados Unidos da América (EUA), com uma amostra de 9.282 idosos selecionados na comunidade, 43% relataram insônia e 25% relataram cochilos diurnos. Esses resultados foram confirmados pela *National Sleep Foundation*, em estudo incluindo 1.506 adultos norte-americanos entre 55 e 84 anos, no qual se observou que 46% dos indivíduos entre 65 e 74 anos e 50% entre 75 e 84 anos relataram um ou mais sintomas de insônia, com prevalência de cochilos diurnos de 39% e 46%, respectivamente (Foley, 2004).

O envelhecimento também é associado à maior prevalência de distúrbios respiratórios do sono, os quais podem ser resultantes de obstrução das vias respiratórias (apneia obstrutiva do sono) ou ausência de esforço respiratório (apneia central do sono) (Braunwald, 2013). Evidências sugerem sua associação com sonolência excessiva diurna, prejuízo cognitivo, distúrbio do humor, insônia, hipertensão arterial, cardiopatia isquêmica e acidente vascular cerebral (Capampangan, 2009; Foley, 1999; Gottlieb, 2010; Hader, 2006). O padrão diagnóstico polissonográfico consiste na presença de cinco ou mais episódios de apneia e/ou hipopneia por hora de sono (Finn, 1998; Young, 1993). Utilizando esse critério, no estudo de Bixler e colaboradores (Bixler, 1998), com amostra aleatória de 741 homens entre 20 e 100 anos, a prevalência de distúrbios respiratórios do sono foi maior naqueles com idade superior a 65 anos (30,5%). Ancoli-Israel e colaboradores (Ancoli-Israel, 1991) encontraram prevalência de 24% de apneia obstrutiva do sono em indivíduos com idade superior a 65 anos, submetidos a rastreamento polissonográfico em San Diego, California (EUA). Contudo, o diagnóstico laboratorial dos distúrbios respiratórios do sono na população idosa requer correlação clínica. A gravidade da apneia do sono, definida pelo número de eventos e pela hipoxemia induzida pelo sono, diminui com a idade (Yuen, 2007).

3.5. Condições associadas aos distúrbios do sono

3.5.1. Comorbidades

As queixas relacionadas ao sono em indivíduos idosos são caracterizadas por morbidade concomitante (Kryger, 2004). O estudo EPESE (Foley, 1995) mostrou que a alta frequência de queixas relacionadas ao sono foi associada a pior percepção de saúde, maior comprometimento cognitivo, maior limitação funcional em ABVDs, sintomas depressivos, sintomas respiratórios, comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardíaca, câncer, acidente vascular cerebral e fraturas), medicações não prescritas e uso de ansiolíticos.

Dados semelhantes foram descritos pela *National Sleep Foundation* (Foley, 2004). Dos 1.506 idosos avaliados, 83% relataram uma ou mais doenças dentre 11 condições pesquisadas. No grupo etário entre 65 e 84 anos, um em cada quatro idosos relatou quatro ou mais comorbidades. Entre aqueles que apresentaram pior percepção de saúde, 71% queixaram-se de sintomas de insônia. Dentre as doenças avaliadas, depressão, doença cardíaca, dor e problemas de memória estiveram associados à maior prevalência de sintomas de insônia.

Corroborando os demais resultados, Gu e colaboradores (Gu, 2010) avaliaram fatores associados ao relato de boa qualidade do sono em 15.638 indivíduos com mais de 65 anos, residentes na comunidade. Os resultados mostraram que ser homem, ter maior nível socioeconômico e boas condições de saúde se associaram positivamente com qualidade do sono.

3.5.2. Distúrbios neuropsicológicos

Depressão e déficit cognitivo também foram associados aos distúrbios do sono. Segundo dados da *National Sleep Foundation*, 70% dos idosos norte-americanos com depressão relataram insônia, enquanto 32% referiram sonolência excessiva (National Sleep Foundation, 2003). Da mesma forma, no estudo de Foley e colaboradores (Foley, 1999), humor deprimido foi significativamente associado à insônia. No *Cardiovascular Health Study* (Quan, 2005), a depressão foi apontada como principal fator preditivo da incidência de sintomas de insônia.

Ohayon e Vecchierini (Ohayon, 2002) observaram que sonolência excessiva diurna foi independentemente associada ao comprometimento cognitivo em vários domínios, incluindo atenção, concentração, praxia, memória e orientação. Quando o declínio cognitivo progride para a demência, uma forma de sono não reparador se desenvolve, caracterizada por aumento do estágio I do sono NREM, maior fragmentação do sono e diminuição do sono de ondas lentas e do sono REM (Fragoso, 2007). A importância da demência como fator associado aos distúrbios do sono tende a aumentar, considerando a idade avançada da população mundial. Em 2010, estimava-se que 35,6 milhões de indivíduos estivessem acometidos por doença de Alzheimer – forma mais comum de demência – em todo o mundo (aproximadamente 0,5% da população mundial), com aumento previsto para 65,7 milhões em 2030 e para 115,4 milhões em 2050 (Alzheimer's Disease International, 2010).

3.5.3. Uso de medicamentos

Medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso central, como os hipnóticos, podem alterar a arquitetura do sono, reduzindo o sono de ondas lentas e o sono REM, e provocar sonolência diurna (Fragoso, 2007). O uso de medicamentos é altamente prevalente na população idosa. O estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (SABE) (Carvalho, 2007), realizado com 2.143 idosos na cidade de São Paulo, apontou que 84,3% utilizavam medicamentos. Se forem consideradas drogas sem prescrição médica, como ervas, suplementos, vitaminas e minerais, 44% dos indivíduos norte-americanos, residentes na comunidade, com idade superior a 65 anos relataram utilizar no mínimo cinco medicamentos por semana (Kaufman, 2002). Um fator contribuinte para a alta taxa de uso de medicamentos em idosos é a autopercepção de má qualidade do sono (Fragoso, 2007). Segundo dados da *National Sleep Foundation*, 20% dos idosos norte-americanos utilizavam hipnóticos ao deitar, ao menos algumas noites por semana, para melhorar o sono (National Sleep Foundation, 2003).

3.5.4. Incapacidade funcional e isolamento social

Incapacidade funcional e isolamento social podem diminuir a exposição à luz ao ar livre, resultando em alterações do ciclo de sono-vigília (Fragoso, 2007). A capacidade funcional abrange a habilidade em executar tarefas físicas, a preservação das funções mentais e a integração social. Apesar desse conceito amplo, na prática clínica, a incapacidade funcional é avaliada como a dificuldade de realizar

determinadas atividades da vida cotidiana, em razão de alguma deficiência (Freitas, 2011). Tais atividades são agrupadas em ABVDs, as quais caracterizam a habilidade para realizar tarefas de autocuidado (banhar-se, vestir-se, ir ao banheiro, transferência, continência e alimentação) (Katz, 1963), e AIVDs, que incluem tarefas que permitem a vida em comunidade (utilizar o telefone, sair sozinho, realizar compras, preparar refeições, realizar o trabalho doméstico, administrar medicações e finanças) (Lawton, 1969).

Além disso, o envelhecimento remete à aposentadoria e, para muitos idosos, ao isolamento social. Solidão, inatividade e tédio podem provocar problemas relacionados ao sono, pois resultam em higiene do sono inadequada e alteração dos hábitos de sono-vigília (Fragoso, 2007). Define-se higiene do sono como um conjunto de regras destinadas a proporcionar um sono contínuo e reparador (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

3.6. Duração do sono

Apesar de existirem diferenças individuais na quantidade diária de sono, a duração média do sono varia em função da idade. Por exemplo, recém-nascidos dormem normalmente 16 ou mais horas por dia. A duração do sono diminui durante a infância e adolescência, tornando-se mais estável na idade adulta (Millman, 2005; Mindell, 1999). Indivíduos adultos dormem, em média, sete a oito horas em um período de 24 horas (Foley, 2004).

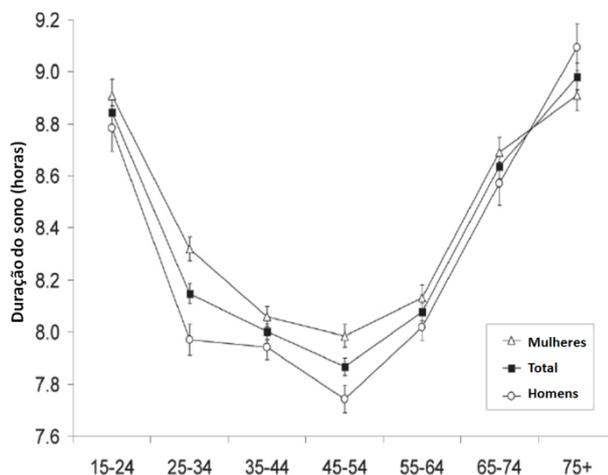
Contudo, durações do sono inferiores ou superiores a essa média são frequentes. Na população americana, Krueger e Friedman (Krueger, 2009)

encontraram prevalências de 28,3 e 8,5% para duração do sono curta e longa, respectivamente. Resultados do *National Health Interview Survey* (Nunes, 2008) corroboram esses achados para indivíduos norte-americanos caucasianos (28 e 8,5%, respectivamente), com prevalências maiores para indivíduos de raça negra (34,9 e 11%, respectivamente).

Segundo dados da *National Sleep Foundation* (National Sleep Foundation, 2003), indivíduos idosos dormem em média sete horas por noite em dias de semana. Entretanto, 62% apresentaram duração do sono noturno maior ou igual a sete horas e, 13%, inferior a seis horas. Dados do *Cancer Prevention Study II* (CPSII) (Kripke, 2002) mostraram que a proporção de idosos que relataram duração do sono maior ou igual a oito horas foi maior que a de indivíduos mais jovens (47 e 39%, respectivamente).

Basner e colaboradores (Basner, 2007), em estudo norte-americano de base populacional, observaram relação entre idade e duração do sono em forma de U, com duração do sono mínima entre 45 e 54 anos ($7,87 \pm 0,03$ horas), aumentando tanto com idades inferiores quanto superiores. A duração do sono máxima foi observada entre indivíduos acima de 75 anos ($8,98 \pm 0,05$ horas). Exceto para esse grupo etário, as mulheres apresentaram maior duração do sono em todas as faixas etárias, comparadas aos homens. Porém, essa diferença diminuiu após os 55 anos (Figura 4).

Figura 4. Duração média do sono em dias de semana com relação à idade e gênero (n = 10.137 homens e 13.188 mulheres).



Adaptado de Basner, 2007.

Em relação à arquitetura do sono, indivíduos que apresentam duração longa do sono tendem a apresentar maior período nos estágios I e II do sono NREM e em sono REM. Entretanto, apresentam sono de ondas lentas equivalente ou discretamente menor em comparação aos que apresentam menor duração do sono (Webb, 1970).

Evidências sugerem que indivíduos que apresentam diferentes durações do sono possuem diferenças relacionadas ao ritmo circadiano de sono e vigília, incluindo alterações na secreção de melatonina e percepção de ritmicidade (Grandner, 2007). Aeschbach e colaboradores (Aeschbach, 2003) observaram que a secreção de melatonina era maior em indivíduos que apresentavam duração do sono superior a nove horas, comparativamente aos que apresentavam duração do sono inferior a seis horas. Tanto elevações ambientais como laboratoriais da duração da exposição à luminosidade foram associadas à menor duração do sono e secreção de

melatonina (Wehr, 2001; Wehr, 1991). Embora a duração longa do sono possa ser mediada por maior duração da secreção de melatonina, uma hipótese alternativa seria de que a maior duração da secreção de melatonina possa constituir resposta auto-perpetuadora para o maior tempo no escuro (Aeschbach, 2003; Youngstedt, 2004).

3.7. Duração do sono e mortalidade

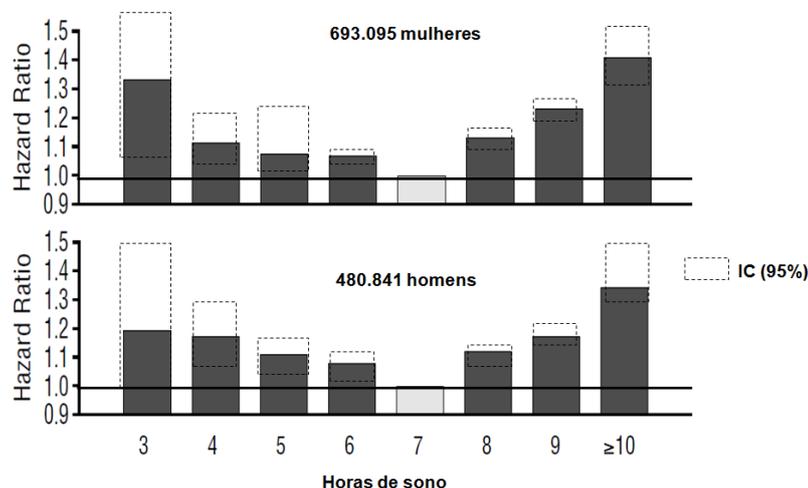
3.7.1. Mortalidade geral

Em 1964, um estudo de coorte realizado pela *American Cancer Society* (Hammond, 1964), incluindo mais de um milhão de participantes norte-americanos, mostrou que indivíduos que dormiam sete horas por noite apresentavam menor mortalidade, comparativamente à durações de sono inferiores e superiores. Análise subsequente dessa coorte mostrou maior mortalidade entre indivíduos que dormiam menos de sete e oito ou mais horas por noite, após controle por relato de insônia e uso de medicações para dormir (Kripke, 1979).

Em 1982, questões detalhadas sobre sono foram incluídas no CPSII (Kripke, 2002). O estudo incluiu mais de 1,1 milhão de participantes, entre 30 e 102 anos, obtendo estado vital para mais de 98% dos indivíduos avaliados em 1988. Análises ajustadas para 32 covariáveis, incluindo características demográficas, hábitos de vida, fatores relacionados à saúde e uso de medicações, mostrou maior sobrevida entre aqueles que dormiam sete horas por noite. Participantes que relataram dormir oito ou mais e até seis horas por noite apresentaram risco de mortalidade significativamente maior, comparativamente a sete horas de sono noturno. A Figura

5 mostra que, comparativamente a dormir sete horas por noite, dormir menos ou mais aumentou progressivamente a mortalidade, tanto para homens quanto para mulheres. O risco ultrapassou 15% para duração de sono superior a 8,5 e inferior a 4,5 ou 3,5 horas, para homens e mulheres, respectivamente.

Figura 5. Risco de mortalidade associado à duração do sono em homens e mulheres comparado à categoria de referência (7 horas) e ajustado por 32 covariáveis.



Adaptado de Kripke, 2002.

Apesar de diferenças metodológicas quanto à quantificação da duração do sono e o tempo de seguimento, além do tipo de análises estatísticas realizadas, covariáveis incluídas nos modelos e categorias de referências utilizadas, os estudos epidemiológicos mostram uma associação entre duração do sono e risco de mortalidade em forma de U. Ou seja, tanto o sono noturno curto (usualmente inferior a sete horas) quanto o sono longo (superior a oito horas) estão associados com aumento da mortalidade na população adulta em idade produtiva (Amagai, 2004;

Burazeri, 2003; Ferrie, 2007; Gangwisch, 2008; Hublin, 2007; Kripke, 2002; Patel, 2004; Tamakoshi, 2004).

Estudos realizados em grandes amostras mostraram riscos semelhantes entre homens e mulheres (Kripke, 2002; Tamakoshi, 2004), mas alguns estudos encontraram diferenças (Burazeri, 2003; Kojima, 2000). Estudos com número de participantes superior a 50.000 mostraram que duração do sono associou-se com risco significativamente maior de mortalidade, variando entre 1,15 e 2,03 para o sono curto e 1,12 e 2,03 para o sono longo (Ayas, 2003; Ikehara, 2009; Kripke, 2002; Patel, 2003; Tamakoshi, 2004). Estudos menores – alguns baseados em amostras representativas da população – também encontraram aumento de mortalidade associado com duração do sono (Burazeri, 2003; Gottlieb, 2002; Huppert, 1995). Na população mediterrânea, Burazeri e colaboradores (Burazeri, 2003) observaram que homens que relataram duração do sono superior a oito horas apresentaram risco cerca de duas vezes maior de mortalidade geral (HR ajustado: 2,1; IC95% 1,2-3,7). Porém, os estudos menores, em geral, não observaram diferenças quanto à mortalidade por categorias de duração do sono de seis, sete e oito horas; seja por não possuírem duração do sono precisa ou não possuírem poder estatístico suficiente para detectar diferenças.

A diversidade de estudos e as características das populações avaliadas dificultam conclusões sobre a consistência da associação entre duração do sono e mortalidade. Em revisão sistemáticas com metanálise, Gallicchio e Kalesan (Gallicchio, 2009) mostraram associação entre duração curta e longa do sono e mortalidade (RR: 1,10; IC95% 1,06-1,15 e RR: 1,23; IC95% 1,17-1,30, respectivamente). Esses achados foram confirmados por revisão sistemática com

metanálise de Cappuccio e colaboradores (Cappuccio, 2010) (RR: 1,12; IC95% 1,06-1,18 e RR: 1,30; IC95% 1,22-1,38 para sono curto e longo, respectivamente).

3.7.2. Mortalidade cardiovascular

Além da mortalidade geral, alguns estudos avaliaram a associação entre duração do sono e mortalidade por causas específicas, sobretudo doenças cardiovasculares (Ferrie, 2007; Kripke, 2002; Burazeri, 2003). As conclusões relativas à mortalidade por causas específicas são menos consistentes do que por mortalidade geral. Ferrie e colaboradores (Ferrie, 2007) observaram que tanto a duração do sono curta quanto longa associaram-se a maior risco de mortalidade, via efeitos sobre mortalidade cardiovascular e não cardiovascular, respectivamente. No estudo de Kripke e colaboradores (Kripke, 2002) houve maior mortalidade por doença cerebrovascular associada à duração longa do sono. Na população mediterrânea, Burazeri e colaboradores (Burazeri, 2003) observaram que homens que relataram duração do sono superior a oito horas apresentaram risco quase três vezes maior para mortalidade cardiovascular (HR ajustado: 2,9; IC95% 1,2-7,1), comparativamente à duração do sono inferior a seis horas. No Japão, Ikehara e colaboradores (Ikehara, 2009) observaram que duração do sono igual ou superior a 10 horas associou-se a risco de mortalidade cardiovascular 1,5 a 2 vezes maior em ambos os sexos, comparativamente a sete horas de sono. Duração do sono igual ou inferior a quatro horas associou-se com maior mortalidade por doença arterial coronariana em mulheres (HR ajustado: 2,32; IC95% 1,19-4,50).

Revisão sistemática com metanálise (Cappuccio, 2011) incluindo 15 estudos (24 coortes) e 474.684 participantes mostrou maior risco de incidência e mortalidade por doença arterial coronariana associado à duração do sono, tanto curta quanto longa (RR: 1,48; IC95% 1,22-1,80 e RR: 1,38; IC95% 1,15-1,66, respectivamente). Além disso, a duração longa do sono também associou-se a maior risco de acidente vascular cerebral (RR: 1,65; IC95% 1,45-1,87). Observou-se associação em forma de U, com alguma heterogeneidade entre os estudos, ausência de viés de publicação e poder estatístico adequado.

3.7.3. Sono diurno e mortalidade

Embora o hábito de cochilar durante o dia seja prevalente em idosos, sua associação com o sono noturno, bem como seus benefícios e malefícios não foram estabelecidos até o momento (Ancoli-Israel, 2006). Para Vittielo (Vittiello, 2008), o cochilo pode representar um hábito com repercussões positivas no desempenho funcional diurno em idosos saudáveis sem relato de problemas relacionados ao sono. No entanto, há distinções entre esse grupo e aqueles que apresentam comorbidades, acompanhadas ou não de queixas relativas ao sono. Destaca, ainda, que as características do cochilo quanto à frequência, duração e se é intencional ou não, bem como fatores sociodemográficos, são igualmente relevantes na avaliação do hábito de cochilar.

Evidências indicam que o sono diurno torna-se prejudicial quando é prolongado, ocorre no final do dia ou início da noite e não é intencional (Burazeri, 2003; Bursztyn, 2002; Campos, 2000; Ohayon, 2002; Stone, 2006). Estudos sugerem

que os principais fatores relacionados ao cochilo diurno em idosos são distúrbios do sono noturno (Goldman, 2008) e comorbidades, como depressão (Foley, 2007), diabetes mellitus (Goldman, 2008; Qun, 2010) e problemas respiratórios (Goldman, 2008). Entretanto, a direção causal necessita investigação (Ancoli-Israel, 2006).

Dados sobre a relação do sono diurno com desfechos clínicos adversos, incluindo maior risco de mortalidade, são controversos. Estudo realizado na Grécia mostrou efeito protetor de cochilos diurnos de 90 minutos contra doença arterial coronariana (Trichopoulos, 1987). Por outro lado, estudo conduzido na Costa Rica (Campos, 2000) apontou maior risco de infarto agudo do miocárdio associado à sesta e, entre residentes de Jerusalém com 70 anos, a prática de cochilar durante o dia foi associada ao aumento da mortalidade (Bursztyrn, 1999). Stone e colaboradores (Stone, 2006), em estudo com 8.101 mulheres idosas norte-americanas acima de 69 anos, observaram risco de mortalidade maior (58% por doenças cardiovasculares e 42% para outras causas, exceto câncer) para participantes que informaram cochilar por mais de três horas por semana. No estudo de Burazeri e colaboradores (Burazeri, 2003), cochilos diários com duração acima de duas horas associaram-se a maior risco de mortalidade geral (HR: 2,01; IC95% 1,24-3,27) e cardiovascular (HR: 2,60, IC95% 1,30-5,21) em homens.

3.8. Fatores associados à duração do sono

Embora a associação entre duração do sono e mortalidade persista mesmo após ajuste para mais de 30 covariáveis, incluindo diversas doenças crônicas (Kripke, 2002), não está claro se essa relação é resultante da duração do sono em si, ou é

consequência de condições clínicas que influenciam tanto duração do sono quanto mortalidade (Stamatakis, 2007). A causalidade só poderá ser determinada por meio de ensaios clínicos randomizados. Estudos epidemiológicos possuem o papel de identificar associações que, mesmo não sendo causais, geram hipóteses e oferecem potencial para intervenções que possam reduzir a mortalidade (Youngstedt, 2004).

A partir de dados do *Nurses Health Study II*, Patel e colaboradores (Patel, 2006) investigaram a associação entre fatores psiquiátricos, clínicos, socioeconômicos e de estilo de vida com duração do sono curta e longa, na população americana. Observaram que vários fatores de risco estudados apresentavam uma associação em forma de U com duração do sono. Na mesma população, Gangwisch e colaboradores (Gangwisch, 2008), a partir de dados do *National Health and Nutrition Examination Survey I* (NHANES I), observaram que durações do sono inferior ou igual a cinco horas e igual ou superior a nove horas foram associadas com idade avançada, baixa renda, menor escolaridade, etnia não-caucasiana, morar sozinho, menor nível de atividade física, maior sonolência diurna, maior índice de massa corporal, pior estado de saúde geral, diabetes mellitus, hipertensão arterial, câncer, depressão e maior utilização de medicações para dormir.

Em amostra multiétnica de adultos norte-americanos (n = 20.663), Shankar e colaboradores (Shankar, 2011) observaram que, comparativamente a sete horas de sono, indivíduos com menor ou maior duração do sono relataram pior estado de saúde. Essa associação foi independente de idade, sexo, raça, etnia, tabagismo, consumo de álcool, índice de massa corporal, escolaridade, atividade física, depressão, diabetes mellitus, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares. Tanto sono curto como longo podem contribuir para pior estado de saúde auto-relatado,

seja por prejudicar o humor e o funcionamento cognitivo (Faubel, 2009) ou pelo aumento da fadiga (Goldman, 2008). Resultados semelhantes foram encontrados em outros países.

Magee e colaboradores (Magee, 2009), em estudo transversal realizado na Austrália (n = 49.405) observaram que menor escolaridade, ser solteiro, tabagismo ativo, ter realizado tratamento recente para depressão ou ansiedade ou para infarto ou angina, não consumir álcool e pior auto-avaliação de saúde foram os mais fortes preditores da duração curta do sono. Já os indicadores mais fortes da duração longa do sono incluíram residência em área rural ou remota, consumo excessivo de álcool, baixa escolaridade, tratamento recente para o câncer, depressão ou ansiedade e pior auto-avaliação da saúde. No entanto, a duração curta do sono não foi associada a idade, sexo e atividade física, como relatado em outros estudos (Adams, 2006; Patel, 2006; Stranges, 2008; Krueger, 2009).

No estudo de Ryu e colaboradores (Ryu, 2011), com adultos coreanos (n = 4.411), características socioeconômicas, fatores de estilo de vida, como tabagismo, e relacionados à saúde, como depressão, foram associados com duração curta do sono. Características socioeconômicas e depressão também foram associadas com duração longa do sono.

Estudo de base populacional realizado na Finlândia (Kronholm, 2006) concluiu que indivíduos que relataram duração longa do sono apresentavam mais sentimentos de falta de energia ou cansaço, comparados àqueles que relataram durações médias do sono. Queixas de distúrbios do sono ou insônia, dificuldade para dormir sem o uso de medicamentos, exaustão e despertares noturnos foram relatadas com maior frequência por indivíduos que relataram sono curto do que longo.

Em amostra de indivíduos idosos, Ohayon e colaboradores (Ohayon, 2004) observaram que duração longa do sono estava associada com idade entre 65 e 74 anos, não trabalhar, estar abaixo do peso, ter menor nível de atividade física, sono interrompido, transtorno de ansiedade e uso de medicamentos para dormir. A duração curta do sono foi associada com idade entre 55 e 64 ou 74 e 84 anos, menor nível de atividade física, beber seis ou mais xícaras de café por dia, apresentar dificuldade para iniciar o sono, ter sono interrompido, despertar precoce, transtorno de ansiedade e utilizar medicamentos para dormir.

As análises de Basner e colaboradores (Basner, 2007) sugeriram que o tempo de trabalho é o candidato principal, dentre as atividade de vigília, a ser fator confundidor da relação entre duração do sono e morbimortalidade. Porém, a maioria dos estudos epidemiológicos que investigaram essa associação não controlaram para horas de trabalho, apesar de alguns terem controlado para status ocupacional.

Hartmann e colaboradores (Hartmann, 1972) observaram diferenças psicológicas entre indivíduos com duração curta e longa do sono. Na interpretação dos autores, aqueles que dormiam menos foram caracterizados como ambiciosos, ativos, levemente hipomaníacos e consideravam o sono como obstáculo às atividades. Em contraste, aqueles que dormiam mais foram considerados tímidos, introvertidos, ansiosos, levemente deprimidos e utilizavam o sono como forma de escape às pressões cotidianas.

Steptoe e colaboradores (Steptoe, 2006) sugeriram que a duração do sono inferior a sete horas está associada à pior auto-avaliação de saúde em indivíduos entre 17 e 30 anos, comparativamente à duração do sono de sete a oito horas. Não houve associação significativa entre duração longa do sono e auto-avaliação de

saúde. A inclusão de depressão nos modelos estatísticos atenuou as razões de chances, mas a direção da associação não foi alterada.

Ayas e colaboradores (Ayas, 2003) encontraram associação em forma de U entre duração do sono e diabetes mellitus, sugerindo que indivíduos que apresentam sono curto ou longo tem risco cerca de uma vez e meia maior do que indivíduos que relataram duração do sono entre sete e oito horas. Yaggi e colaboradores (Yaggi, 2006) observaram maior risco de diabetes mellitus entre homens com duração do sono superior a oito horas, comparativaente a sete horas de sono noturno (RR ajustado: 3,12; IC95% 1,53-6,37). Motohashi e colaboradores (Motohashi, 2003) não observaram diferença nos níveis séricos de glicose, colesterol total, colesterol HDL (do inglês, *high density lipoprotein*) e triglicerídeos entre indivíduos que relataram duração do sono curta e longa. Kohatsu e colaboradores (Kohatsu, 2006) sugerem que o sono curto, e não o longo, está relacionado à obesidade.

Segundo dados do *Nurses' Health Study I e II* (Gangwisch, 2013), em modelos de regressão logística, a prevalência de hipertensão arterial foi maior entre mulheres com duração do sono noturno igual ou inferior a cinco horas (OR ajustado: 1,19; IC95% 1,14-1,25), comparativamente a sete horas. Em análises prospectivas utilizando regressão de Cox, a duração curta do sono foi associada à maior incidência de hipertensão arterial apenas em mulheres com idade inferior a 50 anos (HR: 1,20; IC95% 1,09-1,31). Em ambas as análises, os resultados foram consistentes com obesidade atuando como mediador. Em revisão sistemática com metanálise (Wang, 2012), incluindo seis estudos prospectivos (n = 9.959) e 17 estudos transversais (n = 105.432), os resultados mostraram que tanto duração curta quanto longa do sono

foram associadas ao risco de hipertensão arterial (OR: 1,20; IC95% 1,09-1,32 e OR: 1,11; IC95% 1,05-1,17, respectivamente).

Em amostra representativa da população americana, Grandner e Kripke (Grandner, 2004) compararam a prevalência de problemas do sono entre indivíduos com duração curta e longa do sono e aqueles que dormiam oito horas por noite. Indivíduos que apresentavam tanto sono curto quanto longo relataram mais problemas de sono, como sonolência diurna, dificuldade para adormecer, maior frequência de despertares noturnos e despertares precoces pela manhã.

Algumas evidências sugerem influências genéticas sobre a duração do sono (de Castro, 2002; Franken, 1999). Polimorfismos nos genes relacionados ao ciclo circadiano podem representar determinantes genéticos. Entretanto, mesmo se a genética apresentar influência sobre a duração do sono, a morbimortalidade pode ser modificada pela manipulação da duração do sono, assim como ocorre com outros fatores de risco modificáveis – por exemplo, a hipertensão arterial (Youngstedt, 2004).

Assim, a literatura sugere que indivíduos que apresentam duração do sono curta e longa são diferentes em diversos domínios, incluindo características sociodemográficas, clínicas, psicológicas, entre outras. Esses achados tendem a apoiar muitas das hipóteses propostas sobre a relação entre duração do sono e mortalidade (Grandner, 2007).

3.9. Explicações alternativas para a associação entre duração do sono e mortalidade

Existem poucas evidências sobre os possíveis mecanismos causais para a associação entre duração do sono e maior risco de mortalidade. Buscam-se explicações alternativas plausíveis para essa relação. Algumas evidências indicam que, em parte, a maior mortalidade associada à duração curta e longa do sono é decorrente de diferenças entre os indivíduos que compõem os grupos (Ayas, 2003; Ferrie, 2007; Kohatsu, 2006; Patel, 2006).

A associação entre duração do sono e mortalidade pode ser explicada por confundimento residual e comorbidades (Cappuccio, 2010; Stranges, 2008). Sintomas depressivos, baixo nível socioeconômico, sedentarismo e comorbidades estão associados com duração curta ou longa do sono e podem confundir sua relação com morbidade e mortalidade (Stranges, 2008). Por outro lado, também é possível que o controle para fatores de confusão, como comorbidades, possa subestimar o risco de mortalidade associado à duração do sono. Por exemplo, se a duração curta ou longa do sono causa doença cardiovascular ou faz com que os indivíduos se exercitem menos, então o ajuste excessivo para história de doença cardiovascular ou atividade física pode atenuar o efeito subjacente da duração do sono. Essas questões só poderão ser adequadamente encaminhadas com um ensaio clínico randomizado para avaliar efeitos da duração do sono (Youngstedt, 2004).

A depressão não tem sido avaliada de forma robusta na maioria dos estudos epidemiológicos, embora possa estar associada com a duração do sono, tanto curta quanto longa (Gangwisch, 2008; Shankar, 2011). Além disso, evidências sugerem

que indivíduos deprimidos são mais propensos a subestimar ou superestimar a duração do sono, comparados a controles sem depressão (Bliwise, 1993). Entretanto, dois dos maiores estudos que avaliaram depressão (Ayas, 2003; Tamakoshi, 2004) não foram capazes de demonstrar sua influência sobre a associação entre duração do sono e mortalidade. Além disso, o relato de insônia – um dos sintomas da depressão – não se associou de forma consistente ao risco de mortalidade no estudo de Kripke e colaboradores (Kripke, 2010).

Considerando o aumento da duração do sono que ocorre durante os últimos meses ou semanas de vida, é possível que aumentos mais sutis – de sete para oito horas, por exemplo – ocorram durante os últimos anos de vida (Youngstedt, 2004; Teno, 2001). Assim, um pior estado de saúde levaria à maior duração do sono, ao invés de o sono longo levar à maior da mortalidade (Grandner, 2007). Uma técnica epidemiológica que resolve em parte essa questão é repetir as análises após exclusão dos óbitos ocorridos no primeiro ano ou nos dois primeiros anos após a avaliação inicial. O estudo de Tamakoshi e colaboradores (Tamakoshi, 2004) mostrou resultados semelhantes ao excluir os óbitos dos primeiros dois anos de seguimento. Castro-Costa e colaboradores (Castro-Costa, 2011), em estudo de coorte com idosos brasileiros, não observaram alteração da associação com mortalidade entre aqueles que dormiam nove ou mais horas por noite, comparados aos que dormiam sete horas, após exclusão dos óbitos ocorridos nos primeiros dois anos de seguimento (HR: 1,53; IC95% 1,12-2,09 versus HR: 1,56; IC95% 1,12-2,18).

Por fim, diversos pesquisadores têm proposto que a associação entre duração longa do sono e mortalidade pode ser confundida pela apneia do sono (Bliwise, 1994; Youngstedt, 2004), a qual poderia levar ao sono prolongado para compensar a

fragmentação do sono observada nesse distúrbio. Entretanto, não há evidências consistentes sobre a associação entre apneia do sono e maior duração do sono (Bliwise, 1994; Kripke, 1997). Além disso, no estudo de Kripke e colaboradores (Kripke, 2002), a associação entre duração do sono e mortalidade não se alterou após controle para preditores de apneia do sono, incluindo idade, sexo, índice de massa corporal e raça. Finalmente, a associação entre duração do sono e mortalidade tem sido observada não somente para doenças relacionadas à apneia do sono, como doença cardiovascular e cerebrovascular, mas também para doenças para as quais não há ligação estabelecida com apneia, como câncer (Kripke, 2002).

4.0. Potenciais mecanismos causais e plausibilidade biológica

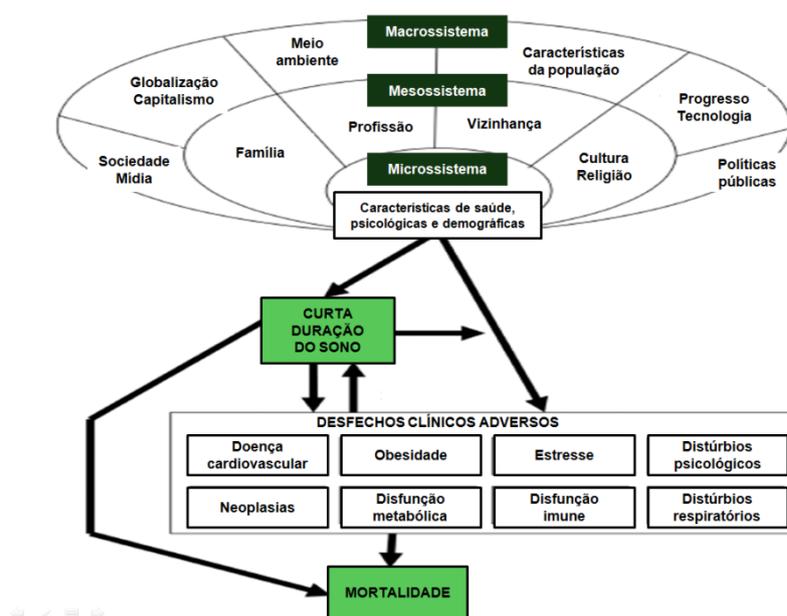
A associação em forma de U entre duração do sono e mortalidade também foi descrita para outros fatores associados à duração do sono, como saúde precária, atividade física, ingestão calórica e exposição solar: quantidades moderadas são ideais, mas níveis baixos ou elevados são prejudiciais (Youngstedt, 2004). Entretanto, os mecanismos específicos subjacentes a essas associações ainda devem ser estabelecidos (Gallicchio, 2009).

4.0.1. Sono curto e mortalidade

Existem diferentes mecanismos potenciais pelos quais a duração curta do sono poderia levar à mortalidade: diretamente causar a morte, ser um fator

intermediário ou até mesmo não estar relacionada, manifestando-se como um fator de confundimento (Figura 6) (Grandner, 2010).

Figura 6. Modelo das influências socioecológicas sobre a duração curta do sono e desfechos associados.



Adaptado de Grandner, 2010.

Estudos experimentais têm mostrado que duração curta do sono causa efeitos potencialmente adversos sobre os sistemas endócrino e imunológico (Akerstedt, 2003; Copinschi, 2005; Knutson, 2007; Spiegel, 2005). Spiegel e colaboradores (Spiegel, 2005) observaram, em estudo experimental incluindo 11 homens saudáveis, que o sono reduzido estava associado com menor tolerância à glicose, maiores níveis noturnos de cortisol, alterações na atividade do sistema nervoso simpático e redução na secreção de leptina. Alterações nos níveis circulantes de leptina e grelina aumentam o apetite e aporte calórico, reduzem o gasto energético e facilitam o

desenvolvimento de obesidade e intolerância à glicose (Spiegel, 2007; Spiegel, 2004; Taheri, 2004).

Sugere-se também que o mecanismo subjacente à associação entre duração curta do sono e mortalidade possa estar relacionado à inflamação crônica. A resposta imunológica envolve equilíbrio dinâmico e em constante deslocamento entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (Opal, 2000). Citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e IL-2, têm sido relacionadas à promoção do sono, enquanto citocinas anti-inflamatórias, como IL-4 e IL-10, parecem inibi-lo (Krueger, 2003). Estudos clínicos tem relatado elevação de marcadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa (PCR) ultrasensível e IL-6, durante condições de privação do sono (Meier-Ewert, 2004; Shearer, 2001). Porém, em estudos experimentais, o sono curto consiste em privação forçada do sono por um período reduzido. Assim, os efeitos biológicos da duração curta do sono podem diferir daqueles associados à privação crônica do sono (Gallicchio, 2009). Entretanto, os mecanismos acima propostos são consistentes com evidências associando a duração curta do sono sustentada cronicamente a desfechos adversos, como diabetes mellitus, hipertensão arterial e obesidade (Ayas, 2003; Van Cauter, 2007), todos associados com subsequente mortalidade. Recentemente, duração curta do sono foi associada com dano vascular. No estudo CARDIA (King, 2008), a duração curta do sono, mensurada por actigrafia, foi associada à maior incidência de calcificações arteriais coronarianas, detectadas por tomografia computadorizada, em cinco anos. Wolff e colaboradores (Wolff, 2008), em estudo alemão de base populacional, observaram que a duração do sono, tanto curta quanto longa, foi associada a maior risco de aterosclerose, mensurada pela espessura íntima-média das artérias carótidas comuns.

Esses dados sugerem potenciais mediadores para a associação entre duração curta do sono e mortalidade cardiovascular.

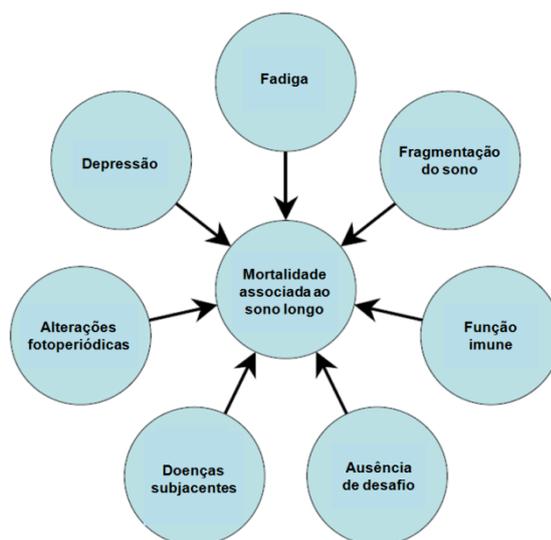
4.0.2. Sono longo e mortalidade

As investigações dos potenciais mecanismos subjacentes à associação entre duração longa do sono e mortalidade são mais esparsas, embora algumas evidências sugiram que sono prolongado possa ser mais prejudicial do que sono curto em relação à mortalidade. Ao contrário da duração curta do sono, não há evidências consistentes que demonstrem associação entre sono longo e fatores de risco cardiovascular, como diabetes mellitus, hipertensão arterial e obesidade (Ayas, 2003; Van Cauter, 2007). Contudo, alguns estudos relataram associação de duração longa do sono com obesidade e acidente vascular cerebral (Chen, 2008; Marshall, 2008).

A mortalidade relacionada à duração longa do sono tempo pode envolver mecanismos diferentes daqueles subjacentes à associação entre sono curto e mortalidade. Diversos mecanismos, baseados em graus variados de evidência, têm sido propostos (Figura 7). Entre eles: (a) duração longa do sono está associada à maior fragmentação do sono, que, por sua vez, associa-se a desfechos negativos de saúde (Dew, 2003; Grandner, 2007; Youngstedt, 2004); (b) duração longa do sono altera os níveis de citocinas e afeta o equilíbrio nos sistemas dos quais participam, influenciando o risco de mortalidade (Papanicolaou, 1998; Rogers, 2001); (c) duração longa do sono acarreta sensação de fadiga e letargia, que reduz a resistência ao estresse e às doenças, levando ao aumento de mortalidade (Hartmann, 1972; Grandner, 2004); (d) duração longa do sono afeta a longevidade por diminuir efeitos

potencialmente benéficos de estressores leves, como a ausência do desafio fisiológico pelo qual aqueles que apresentam duração longa do sono não são expostos a estressores leves potencialmente benéficos, como exercício, mudanças de temperatura e até mesmo a própria restrição leve de sono (Grandner, 2007; Minois, 2000); (e) duração longa do sono envolve longos períodos de tempo no escuro, que podem ser interpretados fisiologicamente como redução do fotoperíodo (duração fisiológica do dia baseada no ciclo claro-escuro), a qual tem sido associada com mortalidade em diversas espécies (Aujard, 2001; Gordon, 1998) e (f) duração longa do sono pode decorrer de doenças subjacentes, como apneia do sono, depressão ou doença coronariana (Grandner, 2007).

Figura 7. Mecanismos hipotéticos sobre a relação entre duração longa do sono e mortalidade.



Adaptado de Grandner, 2007.

Esses mecanismos hipotéticos são consistentes com a teoria de que a maior duração do sono pode ser resultante de um desvio fisiológico do envelhecimento normal, colocando, assim, indivíduos que apresentam sono prolongado em risco de mortalidade (Lan,2007). Finalmente, se esses mecanismos realmente tem participação no eixo de causalidade, eles podem não ser mutuamente exclusivos e estar relacionados entre si (Grandner, 2007).

4.0.3. Sono diurno e mortalidade

A associação entre padrões habituais de sono diurno e mortalidade tem sido interpretada de diferentes maneiras. A interpretação usual desse achado é que os desfechos adversos associados à duração excessivamente longa do sono diurno podem ser resultantes de doenças subjacentes (Bliwise, 1994). A apneia do sono, por exemplo, á associada a maior risco cardiovascular e sonolência excessiva diurna (Burazeri, 2003). A relação entre mortalidade e duração longa do sono diurno sugere que essa pode ser um marcador de sonolência diurna, a qual está associada a resultados adversos (Hays, 1996; Newman, 2000).

Um dos possíveis mecanismos subjacentes à relação entre sono diurno prolongado e desfechos clínicos adversos relaciona-se ao aumento da frequência cardíaca e pressão arterial observado logo após o cochilo diurno, semelhante ao que ocorre após o despertar matinal (Mulcahy, 1993). As primeiras horas de vigília pela manhã são caracterizadas por maior ocorrência de eventos cardiovasculares agudos (Behar, 1993; Wroe, 1992). O aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, que resultam em maior demanda de oxigênio pelo miocárdio, podem agir como

gatilhos para eventos cardiovasculares (Burazeri, 2003). No entanto, há evidências de que, após o despertar do cochilo diurno, ocorre elevação da pressão arterial, mas apenas aumento insignificante na frequência cardíaca, sugerindo menor potencial para isquemia miocárdica, em comparação com o despertar matinal (Bursztyn, 1996).

4.1. Duração do sono e mortalidade na população idosa

Apesar de os distúrbios do sono serem prevalentes entre indivíduos idosos, estudos sobre associação entre duração do sono e mortalidade nessa população apresentam resultados divergentes.

Embora maior mortalidade associada à duração curta ou longa do sono noturno na população idosa não tenha sido encontrada em diversos estudos (Ruigomez, 1995; Rumble, 1992; Stone, 2009), Branch e Jette (Branch, 1984) observaram, entre idosos norte-americanos, que tanto a duração do sono noturno curta (inferior a sete horas) quanto a longa (superior a oito horas) estavam associadas a maior risco de mortalidade. O estudo de Gangwisch e colaboradores (Gangwisch, 2008), baseado em dados do NHANES I (*First National Health and Nutrition Examination Survey*), uma grande coorte americana com seguimento de oito a dez anos, explorou a relação da duração do sono noturno com mortalidade, realizando análises estratificadas por idade. Ambos os sonos de duração curta (menor ou igual a cinco horas) e longa (maior ou igual a nove horas) foram associados com maior mortalidade em indivíduos entre 60 e 86 anos (RR: 1,27; IC95% 1,06-1,53 e RR: 1,36; IC95% 1,15-1,60, respectivamente), sendo encontrada uma curva em U.

A associação entre duração longa do sono noturno e mortalidade foi reproduzida em outras populações. No Reino Unido, Gale e Martyn (Gale, 1998) analisaram dados de adultos com idade maior ou igual a 65 anos e concluíram que, comparativamente a nove horas de sono noturno, aqueles que dormiam 12 ou mais horas apresentavam maior risco de mortalidade, em análise ajustada por idade, sexo, comorbidades, características demográficas e de estilo de vida (RR: 1,7; IC95% 1,2-2,5). Em Taiwan, Lan e colaboradores (Lan, 2007) observaram que, comparados a idosos que dormiam 7,0 a 7,9 horas por noite, aqueles com maior duração do sono (maior ou igual a 10 horas para homens e maior ou igual a oito horas para mulheres) apresentaram maior risco de mortalidade, em análise ajustada por idade, comorbidades, duração do sono diurno, características demográficas e de estilo de vida (RR: 1,51; IC95% 1,19-1,92 e RR: 1,36; IC95% 1,01-1,84, respectivamente). Castro-Costa e colaboradores (Castro-Costa, 2011), analisaram dados de idosos da coorte brasileira de Bambuí. Em análise multivariada controlada por características sociodemográficas e de saúde, utilizando duração do sono como variável categórica, aqueles que dormiam nove horas ou mais por noite apresentaram maior risco de mortalidade, em comparação àqueles que dormiam sete horas (HR: 1,53; IC95% 1,12-2,09). Analisando duração do sono noturno como variável contínua, houve relação linear inicialmente significativa, indicativa de uma associação em forma de J, mas houve perda da significância após o controle para fatores de confusão, indicando que o braço do J pudesse envolver outras covariáveis.

Além disso, alguns estudos encontraram maior mortalidade em idosos que relataram sete a oito horas de sono noturno, comparados àqueles que relataram dormir seis horas por noite (Castro-Costa, 2011; Kripke 2002). Esses achados podem

sugerir que a recomendação, comum na prática clínica, de oito horas de sono necessite ser reconsiderada quanto a sua adequação para a população idosa (Castro-Costa, 2011).

Poucos estudos avaliaram a associação entre duração do sono em 24 horas (incluindo a duração do sono diurno) e mortalidade em indivíduos idosos. Estudos com indivíduos mais jovens mostraram relação entre duração curta e longa do sono em 24 horas e maior risco de mortalidade, embora apenas a associação com sono prolongado permaneceu após análise multivariada (Amagai, 2004; Patel, 2004). Na população idosa, estudo de Stone e colaboradores (Stone, 2009) mostrou que mulheres que dormiam 10 ou mais horas em 24 horas apresentaram maior risco de mortalidade, comparativamente àquelas que dormiam oito a nove horas. No estudo de Suzuki e colaboradores (Suzuki, 2009), a duração do sono igual ou superior a 10 horas em 24 horas foi associada com maior risco de mortalidade geral e cardiovascular em indivíduos entre 65 e 85 anos, em análise ajustada por sexo, idade, comorbidades, duração do sono diurno, características demográficas e de estilo de vida (HR: 1,46; IC95% 1,49-2,57 e HR: 1,95; IC95% 1,18-3,21, respectivamente). Em ambos os estudos (Stone, 2009; Suzuki, 2009), a duração curta do sono não foi associada à mortalidade. Já Mesas e colaboradores (Mesas, 2010) observaram que a tanto duração curta (menor ou igual a cinco horas) quanto longa (maior ou igual a 11 horas) do sono total foram associadas à mortalidade, mesmo quando ajustada para inúmeros fatores, incluindo estado de saúde, função cognitiva, capacidade funcional e uso de medicações ansiolíticas (RR: 1,42; IC95% 1,04-1,96 e RR: 1,66; IC95% 1,23-2,24). No estudo de Seki (Seki, 2001), a duração do sono total inferior a seis horas ou igual ou superior a nove horas não foi associada à mortalidade.

Diferentemente dos outros pesquisadores, em estudo realizado com idosos com 80 anos ou mais no sul do Brasil, Werle e colaboradores (Werle, 2011) observaram que a duração do sono foi inversamente associada com o risco de mortalidade cardiovascular (HR ajustado: 0,83; IC95% 0,73-0,95). A explicação oferecida pelos autores envolvia curva em forma de U entre pressão arterial e mortalidade, decorrente de baixos níveis de pressão arterial, possivelmente devido à insuficiência cardíaca subjacente. Nesse estudo de coorte, as relações com duração do sono foram mais complexas e a relação entre duração do sono e mortalidade não pode ser diretamente interpretada.

O sono diurno também foi associado ao risco de mortalidade na população idosa (Bursztyn, 1999; Bursztyn, 2005; Hays, 1996). No estudo de Burazeri e colaboradores (Burazeri, 2003) o sono diurno prolongado (superior a duas horas), considerado marcador de sonolência diurna, foi associado maior risco de mortalidade geral e cardiovascular em homens idosos (HR: 2,01; IC95% 1,24-3,27 e HR: 2,60; IC95% 1,30-5,21, respectivamente). No estudo de Lan e colaboradores (Lan, 2007), diferentes durações de sono diurno não foram associadas ao risco de mortalidade em indivíduos idosos com a mesma duração de sono noturno.

Com o envelhecimento, o risco de mortalidade obviamente aumenta. A idade avançada também está associada com mudanças na arquitetura do sono e dificuldades na iniciação e manutenção do sono. A idade tem se mostrado um modificador de efeito na relação entre duração do sono e obesidade (Gangwisch, 2005) e entre duração do sono e hipertensão arterial (Gangwisch, 2006). A idade poderia, portanto, também atuar como modificador de efeito na associação entre duração do sono e mortalidade. No estudo de Gangwisch e colaboradores

(Gangwisch, 2008), o termo de interação incluído nos modelos de regressão para verificar se a idade (32 a 59 versus 60 a 86 anos) atuaria como um modificador de efeito na associação entre duração curta do sono (menor ou igual a cinco versus sete horas) e mortalidade foi significativo ($p = 0,03$), enquanto que o termo de interação para idade e duração longa do sono (igual ou superior a nove versus sete horas) apresentou significância estatística ($p = 0,19$).

Uma explicação plausível para a associação entre duração curta do sono ou longa e maior risco de mortalidade na população idosa relaciona-se à proximidade no tempo entre a determinação da duração do sono e a morte. Essa medida pode ser influenciada pela presença de condições de saúde que podem contribuir para a mortalidade (Gangwisch, 2008). Diversos autores sugerem que o sono noturno prolongado, mais comum em indivíduos acima de 60 anos, possa indicar fragilidade, pior estado de saúde ou constituir parte do processo de morrer (Castro-Costa, 2011; Cochen, 2009; Kripke, 2002). No estudo de Mesas e colaboradores (Mesas, 2010) duração longa do sono foi associada a maior mortalidade, mesmo entre aqueles idosos com melhor estado de saúde, sem déficit cognitivo, depressão ou limitações funcionais, e com boa qualidade de vida. Isso sugere que o risco de mortalidade associado à duração longa do sono não é inteiramente decorrente de um pior estado de saúde.

Com relação às causas de mortalidade relacionadas à duração do sono em indivíduos idosos, Lan e colaboradores (Lan, 2007) observaram que a mortalidade associada à duração longa do sono era, sobretudo, de causa cardiovascular e respiratória em homens e por câncer e doenças cardiovasculares em mulheres. No estudo de Gangwisch e colaboradores (Gangwisch, 2008), as principais causas de

mortalidade associadas à duração do sono em idosos foram doença cardiovascular e câncer, reponsáveis por 75% das mortes nesse grupo etário. A alta prevalência de distúrbios respiratórios do sono, sobretudo apneia do sono, em indivíduos idosos pode contribuir para o maior risco de mortalidade cardiovascular nessa população (Shochat, 2003). É possível que homens idosos com apneia do sono sejam mais propensos a dormir por mais tempo para compensar a fragmentação do sono causada pela apneia e apresentem maior risco de morrer por eventos cardiovasculares devido a esse distúrbio. Por outro lado, dados referentes a outras causas de morte, como doenças respiratórias em homens e câncer em mulheres, indicam que o sono longo apresenta outros fatores causais subjacentes, os quais podem desencadear alterações fisiológicas e danos em diferentes órgãos e sistemas, levando à morte.

4.2. Aspectos metodológicos

4.2.1. Limitações dos estudos epidemiológicos

Apesar de diversos estudos epidemiológicos demonstrarem uma relação entre duração do sono e risco de mortalidade, há limitações metodológicas envolvendo esses achados. Primeiramente, a duração longa do sono é definida por diferentes pontos de corte, como, por exemplo, oito, nove ou dez horas para sono longo, ou mesmo um valor extremo das duração do sono amostradas. Enquanto essa inconsistência limita a generalização das conclusões entre os estudos, a notável convergência dos resultados reforça a confiabilidade da associação entre duração do sono e mortalidade (Grandner, 2007).

Outra limitação dos estudos epidemiológicos é a utilização da duração do sono auto-relatada ou o tempo na cama como equivalente à duração do sono. É plausível que o indivíduo esteja acordado em parte do tempo que permanece na cama (Youngstedt, 2004). Além disso, medidas subjetivas e objetivas da duração do sono são frequentemente discrepantes e ambas apresentam erros inerentes ao método de aferição. Actigrafia e polissonografia têm apresentado correlação moderada com estimativas subjetivas de duração do sono (Lauderdale, 2008; Silva, 2007). Contudo, em geral, não é possível obter medidas detalhadas e objetivas da duração do sono em grandes estudos populacionais. Existem dados mostrando que tanto o sono longo quanto o tempo prolongado na cama possam ser prejudiciais, sendo que os supostos mecanismos pelos quais o sono longo contribui para o risco de mortalidade aplicam-se ao tempo prolongado na cama (Grandner, 2007; Youngstedt, 2004).

Além disso, a duração do sono usualmente é avaliada em um ponto no tempo e é possível que uma única medida de exposição possa não captar os efeitos sustentados da duração do sono ao longo do tempo quando relacionados com a mortalidade a longo prazo. Nesse contexto, mudanças na duração do sono ao longo do tempo podem representar melhor medida de exposição (Cappuccio, 2010). Os estudos também não descrevem com precisão as variações dos riscos associados à duração do sono ao longo da vida. Como idade é utilizada como uma covariável, é provável que os mecanismos pelos quais a duração do sono aumente o risco de mortalidade tenham diferentes efeitos em diferentes fases da vida (Grandner, 2007).

Finalmente, vários fatores podem estar relacionados tanto com duração do sono quanto com mortalidade, potencialmente confundindo sua associação. Alguns

estudos epidemiológicos não realizaram controle para fatores de confusão, enquanto outros controlaram para até 32 covariáveis (Kripke, 2002). Potenciais fatores de confusão incluem características demográficas (por exemplo, idade, sexo, raça, escolaridade, estado civil), comportamentos de saúde (por exemplo, tabagismo, consumo de álcool, nível de atividade física) e história de comorbidades (por exemplo, obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, apneia do sono). Entre indivíduos idosos, além desses fatores, comprometimento cognitivo, depressão, fragilidade, incapacidade física e uso de medicações antidepressivas, antipsicóticas ou para o sono estão relacionados à mortalidade e também estão associados à duração do sono, sobretudo a duração longa do sono (Patel, 2006; Rumble, 1992; Stranges, 2008; Youngstedt, 2004). No entanto, confusão residual não pode ser descartada em estudos observacionais, levando à superestimação das associações entre duração do sono e mortalidade. Por outro lado, o superajustamento, ou seja, o controle para um fator não confundidor da associação exposição-desfecho, o qual é consequência da exposição, também desempenha papel importante nos estudos epidemiológicos. Por exemplo, se o sono curto ou longo causa doença cardíaca, a inclusão de história de doença cardíaca no ajuste de fatores de confusão pode mascarar o efeito subjacente da duração do sono (Cappuccio, 2010).

4.2.2. Metanálise de estudos observacionais

Revisões sistemáticas baseiam-se em revisão da literatura focando uma pergunta claramente definida e para a qual são identificados, avaliados e selecionados artigos com o objetivo de sintetizar as evidências relevantes. O

processo para condução de uma revisão sistemática envolve a aplicação de critérios explícitos, procedimentos rigorosos e padronizados. A metanálise acrescenta à revisão sistemática métodos estatísticos para combinar quantitativamente e agregar resultados de estudos individuais, gerando medida de efeito sumarizada (Fuchs, 2010).

Metanálises de estudos observacionais permitem avaliação de riscos agregados de magnitude relativamente pequena, mas de interesse em saúde pública (Fuchs, 2010). Entretanto, a qualidade dos dados não pode ir além da qualidade dos estudos individuais incluídos (Cappuccio, 2010). Se os estudos originais não possuírem qualidade adequada, os resultados de uma revisão sistemática estarão comprometidos, independente de seu rigor metodológico (Borenstein, 2009).

4.2.3. Avaliação e tratamento das heterogeneidades

Apesar de critérios de elegibilidade bem definidos, o ganho em objetividade, generalização e precisão obtido com a metanálise envolve a inclusão de estudos que podem diferir em relação a características da população, do fator de exposição, dos desfechos, do rigor metodológico ou delineamento. Sobretudo em metanálises de estudos observacionais, é esperado algum grau de heterogeneidade com potencial para influenciar a magnitude do efeito cujas causas devem ser exploradas (Gartlehner, 2012; Thompson, 1994).

A falta de compatibilidade entre os resultados quantitativos dos estudos gera a heterogeneidade estatística, seja causada por diferenças clínicas, metodológicas ou mesmo por fatores não testados ou desconhecidos. Testes estatísticos, como o Q de

Cochran ou a estatística I^2 de Higgins e Thompson (Higgins, 2003) são recomendados para avaliação de heterogeneidade. Porém, os testes disponíveis podem não apresentar poder estatístico, sobretudo com pequeno número de estudos, e a possível existência de heterogeneidade deve ser considerada mesmo que os testes falhem em demonstrá-la (Dwyer, 2001; Fuchs, 2010).

Dwyer e colaboradores (Dwyer, 2001) sugerem que podem haver diferenças entre as medidas de associação de estudos observacionais não relacionadas a viés, e sim à variação no risco relativo subjacente entre diferentes localidades. Essa variação deve ser considerada ao se analisar a heterogeneidade de estudos observacionais e pode ser resultante de diferenças na distribuição de modificadores de efeito entre os locais em que os estudos são conduzidos ou na taxa de ocorrência da doença na fração da população não exposta ao fator de interesse.

4.2.4. Modelo de efeito fixo versus efeitos aleatórios

O modelo de efeito fixo baseia-se no pressuposto de que todos os estudos em análise foram realizados sob condições semelhantes e que a única diferença entre eles é o poder estatístico para detectar o desfecho de interesse. Por definição, esse modelo apresenta menor poder de generalização (Borenstein, 2009; Higgins, 2011).

Por sua vez, o modelo de efeitos aleatórios permite que os desfechos dos estudos variem dentro de uma distribuição normal. Ao agrupar-se um conjunto de estudos em uma meta-análise, assume-se que os esses possuem características comuns que permitem sintetizar a informação. Porém, é improvável que dados extraídos de estudos, sobretudo observacionais, realizadas por investigadores

independentes, sejam idênticos. Nesses casos, justifica-se a utilização do modelo de efeitos aleatórios, principalmente quando objetiva-se generalizar os resultados para outras populações (Borenstein, 2009; Higgins, 2011). Contudo, o emprego do modelo de efeitos aleatórios na análise estatística não é a solução para transpor os resultados de uma metanálise para condições da vida real. O grau de incerteza deve ser incorporado às tentativas de transcender a análise estatística (Fuchs, 2010).

4.2.5. Viés de publicação

Há viés de publicação quando os estudos incluídos na análise diferem sistematicamente de todos os estudos que deveriam ter sido incluídos (Borenstein, 2009). Estudos com resultados positivos são publicados maior frequência, em revistas com maior impacto, geralmente em língua inglesa, por vezes gerando mais de uma publicação com a mesma base de dados. Além disso, o relato seletivo de desfechos não é incomum, podendo ser publicados apenas resultados favoráveis. A melhor abordagem para minimizar viés de publicação é a realização de revisão abrangente da literatura, incluindo a busca por estudos não publicados e literatura cinza, representada por teses e dissertações, informes técnicos ou institucionais, publicações periódicas locais ou de distribuição limitada, sem restrição se linguagem (Borenstein, 2009). A evidência de viés de publicação indica que os resultados só podem ser representativos dos estudos que foram incluídos e são incapazes de fornecer uma inferência representativa de todos os estudos publicados, mas não incluídos (Cappuccio, 2010).

Métodos foram desenvolvidos para avaliar o provável impacto do viés de publicação na meta-análise. O *funnel plot* consiste em um gráfico de dispersão da magnitude do efeito contra o tamanho do estudo, utilizado como auxílio visual para detecção de viés de publicação, o qual pode levar à assimetria. Essa assimetria pode ser quantificada por métodos estatísticos, como, por exemplo, o teste de Egger (Borenstein, 2001; Higgins, 2011). Porém, o poder desse método para detectar viés será baixo com pequeno número de estudos. O método *Trim and Fill*, desenvolvido por Duvall e Tweedie (Duvall, 2000) utiliza um processo iterativo para remover estudos menores do lado positivo do *funnel plot*, recalculando o tamanho do efeito até que o gráfico torne-se simétrico. Em teoria, esse processo gera uma estimativa imparcial do tamanho do efeito. Uma das principais vantagens desta abordagem é que ela fornece a melhor estimativa livre de viés do tamanho do efeito. Como desvantagem, o algoritmo para detecção de assimetria pode ser influenciado por um ou dois estudos aberrantes (Borenstein, 2009).

4.2.6. Estruturas complexas de dados

É possível um único estudo apresentar dados para vários grupos de participantes. Por exemplo, os pesquisadores podem antecipar que o risco associado ao fator em estudo (duração do sono) pode variar conforme sexo e apresentar medidas de associação em separado para homens e mulheres. A característica determinante é que os subgrupos são independentes, de modo que cada um fornece informação única. Por esta razão, a abordagem recomendada consiste em tratar cada subgrupo como se fosse um estudo separado (Borenstein, 2009).

5. JUSTIFICATIVA

Estudos anteriores sugerem haver associação entre mortalidade e duração do sono na população adulta, confirmada em recentes revisões sistemáticas com metanálise (Cappuccio, 2011; Cappuccio, 2010; Gallicchio, 2009). Embora problemas do sono sejam prevalentes entre indivíduos idosos, a associação entre duração e a mortalidade nessa população sono tem sido pouco descrita e os resultados observados não são consistentes (Branch, 1984; Castro-Costa, 2011, Gale, 1998; Gangwisch, 2008; Lan, 2007; Mesas, 2010; Ruigomez, 1995; Rumble, 1992; Seki, 2001; Stone, 2009; Suzuki, 2009; Werle, 2011). Como um dos aspectos que dificultam a interpretação dos resultados é o tamanho de amostra, uma metanálise de estudos observacionais permitirá a combinação dos resultados de diferentes estudos, aumentando o poder estatístico global e a precisão das estimativas, permitindo avaliação de riscos agregados de pequena magnitude, mas de significativo interesse em saúde pública. Assim, esse estudo inova ao avaliar a associação entre duração do sono e mortalidade em indivíduos idosos.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo geral

Avaliar a associação entre duração do sono e mortalidade em indivíduos idosos, através de revisão sistemática com metanálise de estudos de base populacional.

6.2. Objetivos específicos

- Avaliar a associação entre duração do sono e mortalidade cardiovascular;
- Avaliar a associação entre duração do sono diurno e mortalidade.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams J. Socioeconomic position and sleep quantity in UK adults. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(3):267-9.
2. Aeschbach D, Sher L, Postolache TT, Matthews JR, Jackson MA, Wehr TA. A longer biological night in long sleepers than in short sleepers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:26-30.
3. Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med*. 2003;254:6-12.
4. Alóe F, Azevedo AP, Hasan R. Mecanismos do ciclo sono-vigília. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(Suppl I):33-9.
5. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2010 – the global economic impact of dementia. London: Alzheimer's Disease International; 2010.
6. Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, Doi Y, Kayaba K, Nakamura Y, et al. Sleep duration and mortality in Japan: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol*. 2004;14:124-8.
7. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
8. Ancoli-Israel S, Ayalon L, Salzman C. Sleep in the elderly: normal variations and common sleep disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2008;16(5):279-86.

9. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14:486-95.
10. Ancoli-Israel S, Martin JL. Insomnia and daytime napping in older adults. *J Clin Sleep Med*. 2006;2(3):333-42.
11. Ancoli-Israel S. Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Med*. 2009; 10:S7-S11.
12. Aujard F, Dkhissi-Benyahya O, Fournier I, Claustrat B, Schilling A, Cooper HM, et al. Artificially accelerated aging by shortened photoperiod alters early gene expression (Fos) in the suprachiasmatic nucleus and sulfatoxymelatonin excretion in a small primate, *Microcebus murinus*. *Neuroscience*. 2001;105(2):403-12.
13. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care*. 2003;26:380-4.
14. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med*. 2003;163:205-9.
15. Basner M, Fomberstein KM, Razavi FM, Banks S, William JH, Rosa RR, et al. American time use survey: sleep time and its relationship to waking activities. *Sleep*. 2007;30(9):1085-95.
16. Bastien CH, Fortier-Brochu E, Rioux I, Le Blanc M, Daley M, Morin CM. Cognitive performance and sleep quality in the elderly suffering from chronic

- insomnia: relationship between objective and subjective measures. *J Psychosom Res.* 2003;54(1):39-49.
17. Behar S, Halabi M, Reicher-Reiss H, Zion M, Kaplinski E, Mandelzweig L, et al. Circadian variation and possible external triggers of onset of myocardial infarction: SPRINT study group. *Am J Med.* 1993;94:395-400.
 18. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten HT, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:144-8.
 19. Blackman MR. Age-related alterations in sleep quality and neuroendocrine function: interrelationships and implications. *JAMA.* 2000;284(7):879-81.
 20. Bliwise DL, Ansari FP, Straight L-B, Parker KP. Age changes in timing and 24-hour distribution of self-reported sleep. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13:1077-82.
 21. Bliwise DL, Friedman L, Yesavage JA. Depression as a confounding variable in the estimation of habitual sleep time. *J Clin Psychol.* 1993; 49:471-7.
 22. Bliwise DL, King AC, Harris RB. Habitual sleep durations and health in a 50-65 year old population. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:35-41.
 23. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to meta-analysis. *Jonh Wiley & Sons. Ltd;* 2009.
 24. Branch LG, Jette AM. Personal health practices and mortality among the elderly. *Am J Public Health.* 1984;74(10):1126-9.
 25. Brasil, Lei n. 10.741. Estatuto do Idoso. Brasília: DF, 1º. de Outubro de 2003.
 26. Brasil, Lei n. 8.842. Política Nacional do Idoso. Brasília: DF, 4 de Janeiro de 1994.

27. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison: Medicina Interna. 18 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2013.
28. Burazeri G, Gofin J, Kark JD. Over 8 hours of sleep – marker of increased mortality in Mediterranean population: follow-up population study. *Croat Med. J.* 2003;44:193-8.
29. Burazeri G, Gofin J, Kark JD. Siesta and mortality in a Mediterranean population: a community study in Jerusalem. *Sleep.* 2003;26(5):578-84.
30. Bursztyrn M, Ginsberg G, Hammerman-Rozenberg R, Stessman J. The siesta in the elderly: risk factor for mortality? *Arch Intern Med.* 1999;159:1582-6.
31. Bursztyrn M, Ginsberg G, Stessman J. The siesta and mortality in the elderly: effect of rest without sleep and daytime sleep duration. *Sleep.* 2002;25:187-91.
32. Bursztyrn M, Mekler J, Ben-Ishay D. The siesta and ambulatory blood pressure: is waking up the same in the morning and afternoon? *J Hum Hypertens.* 1996;10:287-92.
33. Bursztyrn M, Stessman J. The siesta and mortality: Twelve years of prospective observations in 70-year-olds. *Sleep.* 2005;28:345-7.
34. Buysse DJ, Monk TH, Carrier J, Begley A. Circadian patterns of sleep, sleepiness, and performance in older and younger adults. *Sleep.* 2005;28:1365-76.
35. Byles JE, Mishra GD, Harris MA, Nair K. The problems of sleep for older women: changes in health outcomes. *Age and Ageing.* 2003;32:154-63.
36. Byles JE, Mishra GD, Harris MA. The experience of insomnia among older women. *Sleep.* 2005;28:972-9.

37. Campos H, Xinia S. Siesta and the risk of coronary heart disease: results from a population-based, case-control study in Costa Rica. *Int J Epidemiol.* 2000;29:429-37.
38. Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, Aguilar MI, Snyder CR, Wingerchuk D, et al. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist.* 2010;16(4):269-73.
39. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European Heart Journal.* 2011;32:1484-92.
40. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep.* 2010;33(5):585-92.
41. Carvalho MFC, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, Secoli SR, Ribeiro E, Lebrão ML, et al. A polifarmácia em idosos do Município de São Paulo: Estudo SABE - Saúde, Bem-estar e Envelhecimento. *Ver Bras Epidemiol.* 2012;15(4):817-27.
42. Castro-Costa E, Dewey ME, Ferri CP, Uchôa E, Firmo JO, Rocha FL, et al. Association between sleep duration and all-cause mortality in old age: 9-year follow-up of the Bambuí Cohort Study, Brazil. *J Sleep Res.* 2011;20(2):303-10.
43. Chen JC, Brunner RL, Ren H, Wassertheil-Smoller S, Larson JC, Levine DW, et al. Sleep duration and risk of ischemic stroke in postmenopausal women. *Stroke.* 2008;39:3185-92.

44. Cochen V, Arbus C, Soto ME, Villars H, Tiberge M, Montemayor T, et al. Sleep disorders and their impacts on healthy, dependent, and frail older adults. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(4):322-9.
45. Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Marler, Shochat T, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Changes in cognitive function associated with sleep disordered breathing in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1622-7.
46. Copinschi G. Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation. *Essent Psychopharmacol*. 2005;6:341-7.
47. Cricco M, Simonsick EM, Foley DJ. The impact of insomnia on cognitive functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1185-9.
48. Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(1):41-53.
49. de Castro JM. The influence of heredity on self-reported sleep patterns in free-living humans. *Physiol Behav*. 2002;76:479-86.
50. Dew MA, Hoch CC, Buysse DJ, Monk TH, Begley AE, Houck PR, et al. Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up. *Psychosomatic Medicine*. 2003;65:63-73.
51. Dregan A, Armstrong D. Age, cohort and period effects in the prevalence of sleep disturbances among older people: the impact of economic downturn. *Social Science & Medicine*. 2009;69:1432-8.
52. Duffy JF, Czeisler CA. Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. *Neuroscience Letters*. 2002;318:117-20.

53. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000;56(2):455-63.
54. Dwyer T, Couper D, Walter SD. Sources of heterogeneity in the meta-analysis of observational studies: the example of SIDS and sleeping position. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(5):440-7.
55. Eguchi K, Pickering TG, Schwartz JE, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, et al. Short sleep duration as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2225-31.
56. Faubel R, Lopez-Garcia E, Guallar-Castillon P, Graciani A, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Usual sleep duration and cognitive function in older adults in Spain. *J Sleep Res*. 2009;18:427-35.
57. Feinsilver SH. Sleep in the elderly. What is normal? *Clin Geriatr Med*. 2003;19:177-88.
58. Ferrie JE, Shipley MJ, Cappuccio FP, Brunner E, Miller MA, Kumari M, et al. A prospective study of change in sleep duration: associations with mortality in the Whitehall II cohort. *Sleep*. 2007;30:1659-66.
59. Finn L, Young T, Palta M, Fryback DG. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin sleep cohort study. *Sleep*. 1998;21:701-6.
60. Floyd JA. Sleep and aging. *Nurs Clin North Am*. 2002;37(4): 719-31.

61. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res.* 2004;56:497-502.
62. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep.* 1995;18:425-32.
63. Foley DJ, Monjan AA, Masaki KH, Enright PL, Quan SF, White LR. Associations of symptoms of sleep apnea with cardiovascular disease, cognitive impairment, and mortality among older Japanese-American men. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(5):524-8.
64. Foley DJ, Monjan AA, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep.* 1999;22:S366-S372.
65. Foley DJ, Vitiello MV, Bliwise DL, Ancoli-Israel S, Monjan AA, Walsh JK. Frequent napping is associated with excessive daytime sleepiness, depression, pain, and nocturia in older adults: findings from the National Sleep Foundation "2003 Sleep in American Poll". *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15(4):344-50.
66. Frago CA, Gill TM. Sleep complaints in community-living older persons: a multifactorial geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(11):1853-66.
67. Franken P, Malafosse A, Tafti M. Genetic determinants of sleep regulation in inbred mice. *Sleep.* 1999;22:155-69.
68. Freitas EV, Py L. *Tratado de geriatria e gerontologia.* 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.

69. Fuchs SC, Paim BS. Revisão sistemática de estudos observacionais com metanálise. *Rev HCPA*. 2010;30(3):294-301.
70. Gale C, Martyn C. Larks and owls and health, wealth, and wisdom. *BMJ*. 1998;317:1675-7.
71. Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*. 2009;18:148-58.
72. Gangwisch JE, Feskanich D, Malaspina D, Shen S, Forman JP. Sleep duration and risk for hypertension in women: results from the Nurses' Health Study. *Am J Hypertens*. 2013. Epub Apr 4.
73. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Opler MG, et al. Sleep duration associated with mortality in elderly, but not middle-aged, adults in a large US sample. *Sleep*. 2008;31:1087-96.
74. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 2006;47:833-9.
75. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep*. 2005;28(10):1289-96.
76. Gartlehner G, West SL, Mansfield AJ, Poole C, Tant E, Lux LJ, et al. Clinical heterogeneity in systematic reviews and health technology assessments: synthesis of guidance documents and the literature. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012;28(1):36-43.

77. Geib LTC, Cataldo Neto A, Weinberg R, Nunes ML. Sono e envelhecimento. *R Psiquiatr RS*. 2003;25 (3):453-65.
78. Gillberg M, Kecklund G, Axelsson J, Akerstedt T. The effects of short daytime nap after restricted night sleep. *Sleep*. 1996;19:570-5.
79. Goldman SE, Ancoli-Israel S, Boudreau R, Cauley JA, Hall M, Stone KL, et al. Sleep problems and associated daytime fatigue in community-dwelling older individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:1069-75.
80. Goldman SE, Hall M, Boudreau R, Matthews KA, Cauley JA, Ancoli-Israel S, et al. Association between nighttime sleep and napping in older adults. *Sleep*. 2008;31(5):733-40.
81. Gordon SH, Tucker SA. Effect of photoperiod and daily food access time on mortality and performance of male broilers. *Br Poultry Sci*. 1998;39:S11-S12.
82. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):863-7.
83. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2006;29(8):1009-14.
84. Gottlieb DJ, Schulman DA, Nam BH, D'Agostino RA, Kannel WA. Sleep duration predicts mortality: the Framingham Study. *Sleep*. 2002; 25:A108.
85. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.

86. Grandner MA, Drummond SP. Who are the long sleepers? Towards an understanding of the mortality relationship. *Sleep Med Rev.* 2007;11(5):341-60.
87. Grandner MA, Hale L, Moore M, Patel NP. Mortality associated with short sleep duration: the evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Med Rev.* 2010;14(3):191-203.
88. Grandner MA, Kripke DF. Self-reported sleep complaints with long and short sleep: a nationally representative sample. *Psychosom Med.* 2004;66(2):239-41.
89. Gu D, Sautter J, Pipkin R, Zeng Y. Sociodemographic and health correlates of sleep quality and duration among very old Chinese. *Sleep.* 2010;33(5):601-10.
90. Hader C, Hinz M, Welz-Barth A, Rasche K. Sleep disordered breathing in the elderly: a three year longitudinal cohort study. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57 Suppl 4:119-29.
91. Hammond EC. Some preliminary findings on physical complaints from a prospective study of 1,064,004 men and women. *Am J Public Health Nations Health.* 1964; 54(1):11-23.
92. Harrington JJ, Lee-Chiong T. Sleep and older patients. *Clin Chest Med.* 2007;28: 673-84.
93. Hartmann E, Baekeland F, Zwillig GR. Psychological differences between long and short sleepers. *Arch Gen Psychiatry.* 1972;26:463-8.

94. Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep*. 2004;27(4):661-6.
95. Hays JC, Blazer DG, Foley DJ. Risk of napping: excessive daytime sleepiness and mortality in an older community population. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:693-8.
96. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
97. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327(7414):557-60.
98. Hope T, Keene J, Gedling K, Fairburn CG, Jacoby R. Predictors of institutionalization for people with dementia living at home with a carer. *International J Geriatr Psychiatry*. 1998;13:682-90.
99. Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep*. 2007;30:1245-53.
100. Huppert FA, Whittington JE. Symptoms of psychological distress predict 7-year mortality. *Psychol Med*. 1995;25:1073-86.
101. Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep*. 2009;32:295-301.
102. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil*. 2009 [cited 2013 Feb 6]. Available

from:

http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/indic_saude.pdf.

103. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963;185(12):914-9.
104. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Andersen TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States. *JAMA*. 2002;287:337-44.
105. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA*. 2008;300:2859-66.
106. Knutson, KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2007;11:163-78.
107. Knutson KL, Turek FW. The U-shaped association between sleep and health: the 2 peaks do not mean the same thing. *Sleep*. 2006;29:878-9.
108. Kojima M, Wakai K, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R, Lin Y, et al. Sleep patterns and total mortality: a 12-year follow-up study in Japan. *J Epidemiol*. 2000;10:87-93.
109. Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, Wingard DL, Mason WJ, Mullaney DJ. Prevalence of sleep disordered breathing in ages 40-64 years: a population based survey. *Sleep*. 1997;20:65-76.

110. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:131-6.
111. Kripke DF, Simons RN, Garfinkel L, Hammond EC. Short and long sleep and sleeping pills: is increased mortality associated? *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36(1):103-16.
112. Kronholm E, Harma M, Hublin C, Aro AR, Partonen T. Self-reported sleep duration in Finnish general population. *J Sleep Res* . 2006;15(3):276-90.
113. Krueger JM, Majide JA. Humoral links between sleep and the immune system. *Ann NY Acad Sci*. 2003;992:9-20.
114. Krueger PM, Friedman EM. Sleep duration in the United States: a cross-sectional population-based study. *Am J Epidemiol*. 2009;169(9):1052-63.
115. Kryger M, Monjan A, Bliwise D, Ancoli-Israel S. Sleep, health and aging. *Geriatrics*. 2004;59(1):24-30.
116. Lan TY, Lan TH, Wen CP, Lin YH, Chuang YL. Nighttime sleep, Chinese afternoon nap, and mortality in the elderly. *Sleep*. 2007;30(9):1105-10.
117. Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Liu K, Rathouz PJ. Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? *Epidemiology*. 2008;19(6):838-45.
118. Lawton MP, Brody MH. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.

119. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Intern Med.* 2002;251(3):207-16.
120. Marshall NS, Glozier N, Grunstein RR. Is sleep duration related to obesity? A critical review of the epidemiological evidence. *Sleep Med Rev.* 2008;12:289-98.
121. Martinez D. *Insônia na prática clínica.* Porto Alegre: Artmed; 2009:15-38.
122. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:678-83.
123. Meisinger C, Heier M, Löwel H, Schneider A, Döring A. Sleep duration and sleep complaints and risk of myocardial infarction in middle-aged men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Sleep.* 2007;30(9):1121-7.
124. Mesas AE, López-García E, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F. Sleep duration and mortality according to health status in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1870-7.
125. Millman RP, Working Group on Sleepiness in Adolescents/Young Adults, AAP Committee on Adolescence. Excessive sleepiness in adolescents and young adults: causes, consequences, and treatment strategies. *Pediatrics.* 2005;115:1774-86.
126. Mindell JA. Developmental features of sleep. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 1999;8:695-725.

127. Minois N. Longevity and aging: beneficial effects of exposure to mild stress. *Biogerontology*. 2000;1(1):15-29.
128. Motohashi Y, Higuchi S, Ahara M, Kaneko Y. Sleep time and working conditions of office workers. *Sleep Bio Rhythms*. 2003;1(2):131–2.
129. Mulcahy D, Wright C, Sparrow J, Cunningham D, Curcher D, Purcell H, et al. Heart rate and blood pressure consequences of an afternoon siesta (snooze-induced excitation of sympathetic triggered activity). *Am J Cardiol*. 1993;71:611-4
130. National Sleep Foundation. Sleep in America Poll. 2003 [cited 2013 Feb 6]. Available from: <http://www.sleepfoundation.org/article/sleep-america-polls/2003-sleep-and-aging>.
131. Newman AB, Spiekerman CF, Enright P, Lefkowitz D, Manolio T, Reynolds CF, et al. Daytime sleepiness predicts mortality and cardiovascular disease in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:115-3.
132. Nilsson PM, Nilsson JA, Hedblad B, Berglund G. Sleep disturbance in association with elevated pulse rate for prediction of mortality--consequences of mental strain? *J Intern Med*. 2001;250(6):521-9.
133. Nunes J, Jean-Louis G, Zizi F, Casimir GJ, von Gizycki H, Brown CD, et al. Sleep duration among black and white Americans: results of the National Health Interview Survey. *J Natl Med Assoc*. 2008;100(3):317-22.
134. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminaut C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255-73.

135. Ohayon MM. Interactions between sleep normative data and sociocultural characteristics in the elderly. *J Psychosom Res.* 2004;56(5):479-86.
136. Ohayon MM, Vecchierini MF. Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population. *Arch Intern Med.* 2002;162:201-8.
137. Ohayon MM, Vecchierini MF. Normative sleep data, cognitive function and daily living activities in older adults in the community. *Sleep.* 2005;28(8):981-9.
138. Ohayon MM, Zulley J, Guilleminault C, Smirne S, Priest R. How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people. *JAGS.* 2001;49:360-6.
139. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest.* 2000;117:1162-72.
140. Palma BD, Tiba PA, Machado RB, Tufik S, Suchecki D. Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como fator modulador. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(Suppl I):S33-8.
141. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 1998;128(2):127-37.
142. Patel SR, Ayas NT, Malhotra MR, White DP, Schernhammer ES, Speizer FE, et al. A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep.* 2004;27:440-4.
143. Patel SR, Malhotra A, Gottlieb DJ, Whit DP, Hu FB. Correlates of long sleep duration. *Sleep.* 2006;29:881-9.

144. Pollak CP, Perlick D, Linsner JP, Wenston J, Hsieh F. Sleep problems in the community elderly as predictors of death and nursing home placement. *J Community Health*. 1990;15:123-35.
145. Quan SF, Katz R, Olson J, Bonekat W, Enright PL, Young T, et al. Factors associated with incidence and persistence of symptoms of disturbed sleep in an elderly cohort: the cardiovascular health study. *Am J Med Sci*. 2005;329(4):163-72.
146. Qun X, Yiqing S, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, Chen H. Day napping and short night sleeping are associated with higher risk of diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2010;33(1):78-83.
147. Rogers NL, Szuba MP, Staab JP, Evans DL, Dinges DF. Neuroimmunologic aspects of sleep and sleep loss. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001;6(4):295-307.
148. Ruigomez A, Alonso J, Anto JM. Relationship of health behaviours to five-year mortality in an elderly cohort. *Age Ageing*. 1995;24:113-9.
149. Rumble R, Morgan K. Hypnotics, sleep, and mortality in elderly people. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(8):787-91.
150. Ryu SY, Kim KS, Han MA. Factors associated with sleep duration in Korean adults: results of a 2008 Community Health Survey in Gwangju Metropolitan City, Korea. *J Korean Med Sci*. 2011;26(9):1124-31.
151. Seki N. Relationships between walking hours, sleeping hours, meaningfulness of life (ikigai) and mortality in the elderly: prospective cohort study. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2001;56(2):535-40.

152. Shankar A, Charumathi S, Kalidindi S. Sleep duration and self-rated health: the National Health Interview Survey 2008. *Sleep*. 2011;34(9):1173-7.
153. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, et al. Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:165-70.
154. Shochat T, Pillar G. Sleep apnoea in the older adult : pathophysiology, epidemiology, consequences and management. *Drugs Aging*. 2003;20:551-60.
155. Silva GE, Goodwin JL, Sherrill DL, Arnold JL, Bootzin RR, Smith T, et al. Relationship between reported and measured sleep times: the sleep heart health study (SHHS). *J Clin Sleep Med*. 2007;3(6):622-30.
156. Singh M, Drake CL, Roehrs T, Hudgel DW, Roth T. The association between obesity and short sleep duration: a population-based study. *Clin Sleep Med*. 2005;1(4):357-63.
157. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Metabolic and endocrine changes. In: Kushida C, editor. *Sleep deprivation: basic science, physiology, and behavior*. New York: Marcel Dekker; 2005. p. 293-318.
158. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:253-61.
159. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004;141:846-50

160. Stamatakis KA, Punjabi NM. Long sleep duration: a risk to health or a marker of risk? *Sleep Med Rev.* 2007;11:337-9.
161. Steptoe A, Peacey V, Wardle J. Sleep duration and health in young adults. *Arch Intern Med.* 2006;166(16):1689-92.
162. Stepnowsky CJ, Ancoli-Israel S. Sleep and its disorders in seniors. *Sleep Medicine Clinics.* 2008;3:281-93.
163. Stone KL, Ensrud KE, Ancoli-Israel S. Sleep, insomnia and falls in elderly patients. *Sleep Medicine.* 2008;1(9):S18-S22.
164. Stone KL, Ewing SK, Ancoli-Israel S, Ensrud KE, Redline S, Bauer DC, et al. Self-reported sleep and nap habits and risk of mortality in a large cohort of older women. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:604-11.
165. Stone KL, Ewing SK, Lui LY, Ensrud KE, Ancoli-Israel S, Bauer DC, et al. Self-reported sleep nap habits and risk of falls and fractures in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:1177-83.
166. Stranges S, Dorn JM, Shipley MJ, Kandala MB, Trevisan M, Miller MA, et al. Correlates of short and long sleep duration: a cross-cultural comparison between the United Kingdom and the United States: the Whitehall II Study and the Western New York Health Study. *Am J Epidemiol.* 2008;168:1353-64.
167. Suzuki E, Yorifuji T, Ueshima K, Takao S, Sugiyama M, Ohta T, et al. Sleep duration, sleep quality and cardiovascular disease mortality among the elderly: a population-based cohort study. *Prev Med.* 2009;49(2-3):135-41.

168. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004;1:e62.
169. Tamakoshi A, Ohno Y. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan. *Sleep.* 2004;27:51-4.
170. Teno JM, Weitzen S, Fennell ML, Mor V. Dying trajectory in the last year of life: does cancer trajectory fit other diseases? *J Palliative Med.* 2001;4:457-64.
171. Thompson SG. Systematic review: why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ.* 1994;309:1351-5.
172. Trichopoulos D, Tzonou A, Christopoulos C, Havatzoglou S, Trichopolou A. Does a siesta protect from coronary heart disease? *Lancet.* 1987;2:269-70.
173. Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, Leproult R, Miller A, Nedeltcheva A, et al. Impact of sleep and sleep loss and neuroendocrine and metabolic function. *Horm Res.* 2007;67(Suppl 1):2-9.
174. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA.* 2000;284:861-8.
175. Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Vela-Bueno A, et al. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2087-95.

176. Vitiello MV. We have much more to learn about the relationships between napping and health in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1753-5.
177. Wang Q, Xi B, Liu M, Zhang Y, Fu M. Short sleep duration is associated with hypertension risk among adults: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.* 2012;35(10):1012-8.
178. Webb WB, Agnew HW. Sleep stage characteristics of long and short sleepers. *Science.* 1970;168:146-7.
179. Wehr TA. Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications. *J Biol Rhythms.* 2001;16:348-64.
180. Wehr TA. The durations of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength (photoperiod). *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:1276-80.
181. Weinert D. Age-dependent changes of the circadian system. *Chronobiology International.* 2000;17(3):261-83.
182. Werle MH, Moriguchi E, Fuchs SC, Bruscati NM, de Carli W, Fuchs FD. Risk factors for cardiovascular disease in the very elderly: results of a cohort study in a city in southern Brazil. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(3):369-77.
183. Wolff B, Volzke H, Schwahn C, Robinson D, Kessler C, John U. Relation of self-reported sleep duration with carotid intima-media thickness in a general population sample. *Atherosclerosis.* 2008;196:727-32.

184. Wolkove N, Elkholy O, Baltzam M, Palayew M. Sleep and aging: sleep disorders commonly found in older people. *CMJA*. 2007; 176(9):1299-1304.
185. World Health Organization (WHO). Ageing and life course. 2012 [cited 2013 Abr 11]. Available from: <http://www.who.int/ageing/about/facts/en/index.html>.
186. World Health Organization (WHO). Health statistics and health information systems: Definition of an older or elderly person. 2013 [cited 2013 Abr 29]. Available from: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>.
187. Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Slattery J, Warlow C. Diurnal variation in incidence of stroke: Oxfordshire community stroke project. *BMJ*. 1992;304:155-7.
188. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabet Care*. 2006;29(3):657-61.
189. 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;328:1230-5.
190. Youngstedt SD, Kripke DF. Long sleep and mortality: rationale for sleep restriction. *Sleep Med Rev*. 2004;8:159-74.
191. Yuen KM. Epidemiology in obstructive sleep apnea. In: Kushida CA, editor. *Handbook of sleep disorders*. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 27-38.

8. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Associação entre duração do sono e mortalidade em idosos: revisão sistemática com metanálise

Sleep duration and mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis

Andressa Alves da Silva, Mestranda em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado ao British Medical Journal (BMJ)

Sleep duration and mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis

Andressa Alves da Silva, Camila Wohlgemuth Schaan, Renato Gorga Bandeira de Mello, Flávio D. Fuchs, Sandra C. Fuchs

Postgraduate Studies Program in Epidemiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Ramiro Barcelos 2400, 90035-003, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Andressa Alves da Silva

Postgraduate Studies Program in Epidemiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Camila Wolgemuth Shaan

Postgraduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Renato Gorga Bandeira de Mello

Postgraduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Flávio D. Fuchs

Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Sandra C. Fuchs

Postgraduate Studies Program in Epidemiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Correspondence to: Andressa Alves da Silva andressa.ads@gmail.com

COPYRIGHT / LICENCE FOR PUBLICATION

The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, a worldwide licence to the Publishers and its licensees in perpetuity, in all forms, formats and media (whether known now or created in the future), to i) publish, reproduce, distribute, display and store the Contribution, ii) translate the Contribution into other languages, create adaptations, reprints, include within collections and create summaries, extracts and/or, abstracts of the Contribution, iii) create any other derivative work(s) based on the Contribution, iv) to exploit all subsidiary rights in the Contribution, v) the inclusion of electronic links from the Contribution to third party material where-ever it may be located; and, vi) licence any third party to do any or all of the above.

DECLARATION OF COMPETING INTERESTS

All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

ABSTRACT

Background: Increasing evidence suggests an association between both short and long duration of habitual sleep with adverse health outcomes. Although sleep problems are prevalent among the elderly, the association between sleep duration and mortality in this population is scarcely described to date.

Objective: To summarize the evidence from population-based longitudinal studies carried out in elderly individuals, which verified the association between mortality and short or long sleep duration.

Methods: Cohort studies conducted among the elderly population were eligible if met all the following criteria: (a) participants aged 60 years or older, (b) assessed sleep duration as 24-hour, nighttime or daytime sleep, (c) evaluated all-cause or cause-specific mortality, (d) design was a population-based cohort study, (e) there was no language restriction, (f) published between 1980 and 2011. Articles were independently identified by two reviewers, in PubMed, Embase, LILACS, and IBECs electronic databases. Unpublished studies were identified in the Brazilian electronic database of PhD thesis and Master's dissertations (CAPES). Data on sleep duration were obtained using standardized questionnaires and outcomes were determined from death certificates. Data were extracted to a standardized form and analyzed using random effects models in the Comprehensive Meta-AnalysisTM software (version 2.2.064). Heterogeneity and consistency were evaluated through Cochran's Q and the I^2 statistics, respectively. We also conducted sensitivity analyses and assessed publication bias.

Results: Overall, 17 cohort studies were selected, comprising 44,522 elderly individuals, followed-up from 5 to 35 years. In the pooled analysis, long sleep duration was associated with increased all-cause mortality (RR: 1.36, 95%CI 1.21-1.52), compared to the reference category (seven hours in most of the studies), with moderate heterogeneity among studies ($I^2 = 67.6\%$). Short sleep duration and daytime sleep duration greater or equal to two hours were not associated with all-cause mortality (RR: 1.07, 95%CI 0.99-1.14 and RR: 1.34, 95%CI 0.95-1.90, respectively). For cardiovascular mortality, the pooled relative risks were 1.25 (95%CI 0.73-2.16) for short sleep, and 1.33 (95%CI 0.95-1.79) for long sleep.

Conclusions: Long sleep duration is a predictor of mortality in elderly individuals, but short and daytime sleep duration are not.

INTRODUCTION

Sleep duration represents a health issue that has received growing attention. Laboratory-based and epidemiological evidence demonstrate that self-reported short and long sleep duration (usually <7 and >8 hours) are associated with cardiovascular disease,¹⁻⁶ diabetes mellitus,⁷⁻¹⁰ obesity,¹¹⁻¹⁵ and poor self-rated health.¹⁶ In addition, large cohort studies^{5,17-19} and systematic reviews^{2,20,21} have shown that sleep duration is associated with increased risk of mortality among middle-aged adults.

Health-related sleeping problems are particularly relevant among elderly individuals due to the absolute number of individuals aged 60 years or older, which is expected to reach two billion in 2050.²² Although sleep problems are prevalent among the elderly, since half of the individuals have sleep-related complaints,²³ the association between sleep duration and mortality in this population are scarce and inconsistent,^{21,24,25} and most of the studies lack statistical power. In order to overcome these issues, a meta-analysis of observational studies is proposed, allowing to combine the results of different studies, increasing the statistical power and precision of estimates.⁸ In this systematic review with meta-analysis, we summarize the evidence from population-based cohort studies and analyzed the association between short or long sleep duration and mortality in elderly individuals.

METHODS

This study was carried out in accordance with the recommendations of the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE).²⁶

Literature search

Retrieval of articles was based on descriptors, such as MeSH and DeCS, combined using boolean operators (Table 1). We searched the electronic databases PubMed, Embase, LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature) and IBECs (Bibliographic Index on Health Sciences from Spain).

Unpublished studies were additionally searched in the Brazilian electronic database of PhD thesis and Master's dissertations (CAPES). We also searched reference lists of original and review articles.

Inclusion and exclusion criteria

Eligible studies were selected among those published between 1980 and 2011, with no language restriction, which met all the following criteria: (a) participants aged 60 years or more; (b) assessment of sleep duration as 24-hour, nighttime or daytime sleep; (c) evaluation of all-cause or cause-specific mortality; (d) population-based cohort studies, conducted on representative samples.

Studies published as abstracts were excluded, as well as thesis or dissertations whose articles were included. If multiple published reports from the same study were available, we included the one with the most detailed information for both exposure and outcome.

Study selection and data extraction

Study selection was conducted in two stages: an initial screening of titles and abstracts to identify potentially relevant papers, followed by screening of the full-length papers. Eligibility was assessed using a standardized protocol by two independent reviewers (AAS and CWS).

Data were extracted using a pre-tested Microsoft Office ExcelTM spreadsheet. Agreement beyond chance among reviewers (inter-assessor reliability) was assessed by Kappa statistic at the pilot phase, and subsequent disagreements were solved by consensus with an independent reviewer (RBM). The extraction of data included information to identify the authors, population (place, time, and demographic characteristics), study design, year of publication, baseline and follow-up periods, number and cause of deaths, types of sleep (24-hour sleep, nighttime sleep or daytime sleep), measurement of sleep duration, categories of “short” and “long” sleep duration, reference category used in the analysis, outcomes assessment, point estimate used in the studies - relative risk (RR) or hazard ratio (HR) - and 95% confidence interval (CI), and covariates used in the multivariate analysis.

Statistical analysis

Studies were assessed for selection, information, measurement, and confounding biases, based on the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guideline.²⁷

RR or HR and 95%CI for all-cause and cardiovascular mortality were extracted, and adjusted estimates were preferred in relation to crude estimates. The summary estimates were calculated using random effects model for short and long sleep categories. Results reported separately for men and women were entered into the analysis as different cohorts. For articles reporting multiple categories of short or long sleep duration (e.g. <6.0 and 6.0-6.9, for short sleep; 8.0-9.9 and ≥ 10 hours, for long sleep), the shortest and the longest categories (e.g. <6.0 and ≥ 10.0 hours, for short and long sleep, respectively) were used to determine the exposure categories. Heterogeneity and consistency index were evaluated through Cochran's Q test and the I^2 statistics, respectively, using the Comprehensive Meta-AnalysisTM software (version 2.2.064).

Subgroup analysis was performed to assess sources of heterogeneity and to check for potential impact of the following factors on the association between sleep duration and mortality: sleep duration assessment (24-hour or nighttime sleep), gender, geographic location, duration of follow-up, reference category and definition of sleep duration. Further, since several potential confounders and multivariate analyses were used in individual studies, subgroup analyses were also conducted according to the adjusted variables. The influence of individual studies on the magnitude of the pooled estimate was examined by omitting one study at a time and the extent to which inferences depend on a particular study was determined (sensitivity analysis).

Funnel plot was used to detect publication bias, and Egger's regression test was applied to measure the funnel plot asymmetry. Combined risk were recalculated after estimating from the asymmetry of the funnel plot the number of "missing"

studies and their effect sizes and standard errors - a method known as “trim and fill”.²⁸

RESULTS

Overall, 17 cohort studies were selected, comprising 44,522 elderly individuals (Figure 1). Authors of studies which also included participants younger than 60 years,^{5,18,29-38} whose corresponding author was available, were requested to conduct a reanalysis only in elderly individuals. Two authors^{33,34} did a reanalysis and Kripke et al.³² send additional data. Those studies were included in the meta-analysis.

Table 2 summarizes characteristics of the studies from nine different countries, including definitions of “short” and “long” sleep duration. Two studies recruited only women,^{32,39} 15 studies included both genders,^{24,33,34,39-45,47-51} and three reported outcomes separately for men and women.^{34,43,48} The cohort members varied from 167⁴⁹ to 11,395⁵⁰ and the follow-up period ranged from 5-35 years. All-cause mortality was reported in 17 studies^{24,32-34,39-51} and cardiovascular mortality in six studies.^{33,43,46,48-50} Nighttime sleep duration was reported in 12 studies,^{24,32-34,39-42,44,46,48,49} and 24-hour sleep in six studies,^{45-47,49-51} while daytime sleep was evaluated in two studies.^{43,48} Sleep duration was assessed by self-report using a single survey question and all studies assessed cause of death based on death certificates, but a few used additional sources of information.^{24,32,33,42,44,48,49} Kripke et al.³² has used sleep duration by an actigraphic monitor in addition to a questionnaire. However, analysis of sleep duration in this study was self-reported, obtained from the Women's Health Initiative (WHI) baseline questionnaire, available by contacting

the author.

Short sleep duration and mortality

Figure 2 shows the association between short sleep and all-cause mortality. Pooled analysis showed that short sleep duration was not associated with risk of death (RR: 1.07; 95%CI 1.00-1.14). There was no evidence of publication bias ($P = 0.34$) or heterogeneity among studies ($I^2 = 18.9\%$, $Q = 19.72$, $P = 0.23$). The trim and fill method detected two missing studies with a revised estimate of 1.07 (95%CI 0.98-1.16). Sensitivity analysis omitting Mallon et al.³⁴ study conducted in men became statistically significant (RR: 1.07; 95%CI 1.02-1.12). Pooled analysis remained non-statistically significant after excluding Kronholm et al. study,³³ which had the largest influence (relative weight: 29.3%) in the overall pooled estimate. The association between short duration of sleep and cardiovascular mortality was also non-statistically significant (RR: 1.25; 95%CI 0.73-2.16).

Long sleep duration and mortality

Figure 3 shows that long sleep duration was associated with greater risk of death (RR: 1.36; 95%CI 1.21-1.52), with moderate heterogeneity among studies ($I^2 = 67.6\%$, $Q = 52.51$, $P < 0.001$). Despite the evidence of publication bias, no missing study was identified by the trim and fill method. Sensitivity analysis, by omitting one study at a time, showed similar results with no statistically significant differences.

The association between long sleep duration and cardiovascular mortality was not statistically significant (RR: 1.33; 95%CI 0.95-1.79).

Daytime sleep duration ≥ 2 hours was not associated with risk of all-cause mortality (RR: 1.34; 95%CI 0.95-1.90), compared to no daytime sleep. However, separate analysis by gender showed an increased risk among men (RR: 1.62; 95%CI 1.07-2.44), with moderate heterogeneity among studies ($I^2 = 46.5\%$).

Sources of heterogeneity

On subgroup analysis of short sleep duration ≤ 5.0 hours, there was a trend for association. This effect did not differ by methods of sleep duration assessment, gender, geographic location, and duration of follow-up. For long sleep duration, a stronger effect was detected for 24-hour sleep than nighttime sleep only. It was increased by using >8.0 , ≥ 9.0 , and ≥ 10.0 hours as the definition of long sleep, tended to be weaker in studies with more than 10.0 years of follow-up, and in studies carried out in Asian countries (Japan and Taiwan) the risk was stronger than American and European studies. The pooled risk did not differ by gender (Figure 4). It was not possible to perform subgroup analysis by age, since one study⁴⁹ included only the oldest old (80 years or older) and the others did not perform analysis separated by age groups.

Table 3 shows estimates, obtained from random effects models, for sleep duration and all-cause mortality according to the variables included in the multivariate analysis. Pooled risk for all-cause mortality remained non-significant for short sleep, independently of the control of confounding factors. The inclusion of

covariates resulted in the attenuation of the association between long sleep duration and mortality, with reduced heterogeneity among studies.

DISCUSSION

This systematic review included 17 cohort studies that examined the association between sleep duration and mortality in the elderly. Pooled analyses indicate that sleep duration exceeding 8, 9 or 10 hours increased by about 36% the risk of all-cause mortality as compared with individuals who reported sleep, on average, from 7 to 8 hours. The risk due to long duration of sleep was detected for the nocturnal and 24-hour sleep, among men and women, in cohorts conducted in America, Europe and Asia, and for different definitions of long sleep, but there was no association with daytime sleep. For short sleep duration, the results were not statistically significant.

To our knowledge, this is the first systematic review with meta-analysis that investigated the relationship of sleep duration with mortality in the elderly population. Several studies have shown that the average sleep duration steadily increases with age, suggesting that older adults are more likely to sleep longer than young adults.^{52,53} Among younger individuals, short sleep has been associated with all-cause mortality, with the relationship being U-shaped.^{20,21} However, in this study, there was no overall association of short sleep duration with mortality, even it had been shown in a subgroup analysis of sleep duration less or equal to 5 hours. Therefore, most of the effect of 24-hour sleep on mortality rate might be a mixture of nighttime and daytime sleep, resulting in no statistically significant association.

The usual interpretation of those findings is that the adverse health outcomes associated with prolonged sleep might be a consequence of underlying diseases, frailty, worse health status, or be part of the dying process.^{19,29,54} In addition, an increase in sleep duration that occur during the last few weeks or months of life⁵⁵ might be a consequence of the disease and not its cause. Castro-Costa et al.²⁴ addressed reverse causality repeating the analyses after excluding mortality data in the 2 years following the baseline assessment, and similar results were observed. Moreover, Mesas et al.⁵¹ found that long sleep duration was associated with greater mortality, even in those with better health status, with no cognitive impairment, depression or functional limitations. These findings suggest that mortality associated with long sleep duration is not entirely due to a worse health status, and that long sleep duration itself may be an independent predictor.

Several mechanisms have been suggested to explain the association between long sleep and mortality association, including sleep fragmentation,^{25,31,56} changes in cytokine levels,^{57,58} physiological reduction of photoperiod (ratio of daylight to darkness),^{59,60} among others.⁶¹⁻⁶³ However, there is scarce solid evidence,⁵⁶ and long sleep duration could be a marker of physiological deviation from normal aging.⁴⁸ Nevertheless, if these mechanisms actually participate in the axis of causality, they may be linked and not mutually exclusive.²⁵

In addition to residual confounding, misclassification of sleep duration should be considered as an alternative explanation. Sleep duration was self-reported, and this method did not allow - unless explicitly built as additional questions - to differentiate time asleep from time in bed.⁴⁸ Long sleep or long time in bed might be harmful, such that many of the reasons for long sleep may contribute to mortality risk

apply to extended time in bed as well.^{25,56} While it is possible to carry out an objective measure of sleep duration,⁶⁴ this is not easily accomplished and the size of the population studied is an aggravating factor.⁸ Moreover, sleep duration was assessed at one point in time in all studies, and a single measurement of exposure may not capture the sustained effects of sleep duration over time,⁸ mostly if the reported period was shortly before death.⁴²

The pooled effect sizes seem small, but evaluation of health issues in the general population, compared with an individual study cohort, requires a different interpretation – even small shifts are of significant population value.⁶⁵ Data were analysed using random effects model, resulting on more conservative summary estimates, in comparison to the fixed effect model. However, these analyses are likely to be fully generalized.⁶⁶ Furthermore, the direction of the associations is consistent in different populations, allowing to assume that they are not dependent of lifestyles and hours of exposure to the sun, which influence sleep duration.^{8,67} Although meta-analysis detected significant heterogeneity among studies, further sensitivity analysis was in favour of consistent effects across populations.

Study limitations

There are limitations with using these findings to infer that long sleep duration is detrimental to health of elderly individuals. The quality of the data cannot go beyond the quality of the individual studies included.⁶⁸ A meta-analysis of observational data, though prospective, cannot fully control for confounding factors.⁸ Geriatric syndromes, including functional disability, immobility, frailty, cognitive

impairment - especially dementia and depression - and use of sleep, antidepressant or antipsychotic medications predict mortality in older persons^{44,69,70} and could also be associated with long sleep duration.^{56,71,72} In most of the studies, these covariates were not included as potential confounding factors. In an attempt to control for confounding factors, additional analyses were carried out including studies which had similarly adjusted for confounding variables. Nevertheless, in this study, adjustments for health conditions resulted in attenuation of the association between long sleep and mortality.

The evidence of publication bias in the long sleep meta-analysis means that the results can only be representative of the studies that have been included and are unable to provide a representative inference of all studies published, but not included.⁸ Given the conservative random effects model adopted and in view of the results of subgroup and sensitivity analysis, it is unlikely that any addition to the reviewed studies would have generated summary estimates outside the reported 95% CIs, which is supported by the results of the trim and fill method.

Finally, studies included in this review used different category cut-points in their analyses, some of them considering nighttime sleep and other 24-hour sleep (including daytime sleep), hence precluding our ability to examine the associations between sleep duration and mortality at individual hour or smaller sleep duration categories. While this inconsistency reduces the generalizability of the conclusions, the convergence of findings strengthens reliability of the association between long sleep duration and mortality. Based on the categories reported, we attempted to combine categories into overall short and long sleep categories and, in subgroup analysis, we performed separate analysis according to cut-point used and sleep

duration assessment (24-hour sleep or nighttime).

CONCLUSIONS

Long sleep is a predictor of mortality in elderly individuals, but short and daytime sleep duration are not. Long sleep duration should be considered an additional behavioral risk factor or marker of adverse prognosis. The results must be considered in context of the inherent limitations of this research related to misclassification of sleep duration and potential residual confounding, especially due to geriatric syndromes. Future studies should be designed to address if modifying sleep duration could produce changes in health outcomes or mortality.

AUTHORS' CONTRIBUTION

AAS, FDF and SCF conceived the study aims and design. AAS contributed to systematic review and data extraction, performed the analysis, interpreted the results, and drafted the manuscript. SCF, CWS and RBM contributed to systematic review and data extraction, interpretation of results, and to the review of the manuscript.

DISCLOSURE STATEMENT

This study was not supported by industry. The authors have indicated no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1. Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, Miller MA, Taggart FM, Kumari M, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension*. 2007;50:694-701.
2. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European Heart Journal*. 2011;32:1484-92.
3. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 2006;47:833-9.
4. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2006;29(8):1009-14.
5. Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep*. 2009;32:295-301.
6. Meisinger C, Heier M, Löwel H, Schneider A, Döring A. Sleep duration and sleep complaints and risk of myocardial infarction in middle-aged men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Sleep*. 2007;30(9):1121-7.

7. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med.* 2003;163:205-9.
8. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33:414-20.
9. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):863-7.
10. Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, Leproult R, Miller A, Nedeltcheva A, et al. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm Res.* 2007;67(Suppl 1):2-9.
11. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults. *Sleep.* 2008;31:619-26.
12. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep.* 2005;28(10):1289-96.
13. Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep.* 2004;27(4):661-6.
14. Singh M, Drake CL, Roehrs T, Hudgel DW, Roth T. The association between obesity and short sleep duration: a population-based study. *Clin Sleep Med.* 2005;1(4):357-63.

15. Stranges S, Cappuccio FP, Kandala NB, Miller MA, Taggart FM, Kumari M, et al. Cross-sectional versus Prospective associations of sleep duration with changes in relative weight and body fat distribution: the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol.* 2007;167:321-9.
16. Steptoe A, Peacey V, Wardle J. Sleep duration and health in young adults. *Arch Intern Med.* 2006;166:1689-92.
17. Ferrie JE, Shipley MJ, Cappuccio FP, Brunner E, Miller MA, Kumari M, et al. A prospective study of change in sleep duration: associations with mortality in the Whitehall II cohort. *Sleep.* 2007;30:1659-66.
18. Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep.* 2007;30:1245-53.
19. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:131-6.
20. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep.* 2010;33(5):585-92.
21. Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res.* 2009;18:148-58.
22. World Health Organization (WHO). Ageing and life course. 2012 [cited 2013 Apr 11]. Available from: <http://www.who.int/ageing/about/facts/en/index.html>.

23. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995;18:425-32.
24. Castro-Costa E, Dewey ME, Ferri CP, Uchôa E, Firmo JO, Rocha FL, et al. Association between sleep duration and all-cause mortality in old age: 9-year follow-up of the Bambuí Cohort Study, Brazil. *J Sleep Res*. 2011;20(2):303-10.
25. Grandner MA, Drummond SP. Who are the long sleepers? Towards an understanding of the mortality relationship. *Sleep Med Rev*. 2007;11(5):341-60.
26. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008-12.
27. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology*. 2007;18: 800-4.
28. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000;56(2):455-63.
29. Burazeri G, Gofin J, Kark JD. Over 8 hours of sleep – marker of increased mortality in Mediterranean population: follow-up population study. *Croat Med. J*. 2003;44:193-8.

30. Chien KL, Chen PC, Hsu HC, Su TC, Sung FC, Chen MF, et al. Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort. *Sleep*. 2010;33(2):177-84.
31. Dew MA, Hoch CC, Buysse DJ, Monk TH, Begley AE, Houck PR, et al. Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up. *Psychosomatic Medicine*. 2003;65:63-73.
32. Kripke DF, Langer RD, Elliott JA, Klauber MR, Rex KM. Mortality related to actigraphic long and short sleep. *Sleep Med*. 2011;12(1):28-33.
33. Kronholm E, Laatikainen T, Peltonen M, Sippola R, Partonen T. Self-reported sleep duration, all-cause mortality, cardiovascular mortality and morbidity in Finland. *Sleep Med*. 2011;12(3):215-21.
34. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Intern Med*. 2002;251(3):207-16.
35. Odegaard AO, Koh WP, Gross MD, Yuan JM, Pereira MA. Combined lifestyle factors and cardiovascular disease mortality in Chinese men and women: the Singapore Chinese health study. *Circulation*. 2011;124(25):2847-54.
36. Shankar A, Koh WP, Yuan JM, Lee HP, Yu MC. Sleep duration and coronary heart disease mortality among Chinese adults in Singapore: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008;168(12):1367-73.
37. Tamakoshi A, Ohno Y. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan. *Sleep*. 2004;27:51-4.

38. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Basta M, et al. Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State cohort. *Sleep*. 2010;33(9):1159-64.
39. Kaplan GA, Seeman TE, Cohen RD, Knudsen LP, Guralnik J. Mortality among the elderly in the Alameda County Study: behavioral and demographic risk factors. *Am J Public Health*. 1987;77(3): 307-12.
40. Gale C, Martyn C. Larks and owls and health, wealth, and wisdom. *BMJ*. 1998;317:1675-7.
41. Branch LG, Jette AM. Personal health practices and mortality among the elderly. *Am J Public Health*. 1984;74(10):1126-9.
42. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Opler MG, et al. Sleep duration associated with mortality in elderly, but not middle-aged, adults in a large US sample. *Sleep*. 2008;31:1087-96.
43. Burazeri G, Gofin J, Kark JD. Siesta and mortality in a Mediterranean population: a community study in Jerusalem. *Sleep*. 2003;26(5):578-84.
44. Rumble R, Morgan K. Hypnotics, sleep, and mortality in elderly people. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(8):787-91.
45. Ruigomez A, Alonso J, Anto JM. Relationship of health behaviours to five-year mortality in an elderly cohort. *Age Ageing*. 1995;24:113-9.
46. Stone KL, Ewing SK, Ancoli-Israel S, Ensrud KE, Redline S, Bauer DC, et al. Self-reported sleep and nap habits and risk of mortality in a large cohort of older women. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:604-11.

47. Seki N. Relationships between walking hours, sleeping hours, meaningfulness of life (ikigai) and mortality in the elderly: prospective cohort study. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2001;56(2):535-40.
48. Lan TY, Lan TH, Wen CP, Lin YH, Chuang YL. Nighttime sleep, Chinese afternoon nap, and mortality in the elderly. *Sleep*. 2007;30(9):1105-10.
49. Werle MH, Moriguchi E, Fuchs SC, Bruscati NM, de Carli W, Fuchs FD. Risk factors for cardiovascular disease in the very elderly: results of a cohort study in a city in southern Brazil. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(3):369-77.
50. Suzuki E, Yorifuji T, Ueshima K, Takao S, Sugiyama M, Ohta T, et al. Sleep duration, sleep quality and cardiovascular disease mortality among the elderly: a population-based cohort study. *Prev Med*. 2009;49(2-3):135-41.
51. Mesas AE, López-García E, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F. Sleep duration and mortality according to health status in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1870-7.
52. Basner M, Fomberstein KM, Razavi FM, Banks S, William JH, Rosa RR, et al. American time use survey: sleep time and its relationship to waking activities. *Sleep*. 2007;30(9):1085-95.
53. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res*. 2004;56:497-502.
54. Bliwise DL, King AC, Harris RB. Habitual sleep durations and health in a 50-65 year old population. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:35-41.

55. Teno JM, Weitzen S, Fennell ML, Mor V. Dying trajectory in the last year of life: does cancer trajectory fit other diseases? *J Palliative Med.* 2001;4:457-64.
56. Youngstedt SD, Kripke DF. Long sleep and mortality: rationale for sleep restriction. *Sleep Med Rev.* 2004;8:159-74.
57. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 1998;128(2):127-37.
58. Rogers NL, Szuba MP, Staab JP, Evans DL, Dinges DF. Neuroimmunologic aspects of sleep and sleep loss. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2001;6(4):295-307.
59. Aujard F, Dkhissi-Benyahya O, Fournier I, Claustrat B, Schilling A, Cooper HM, et al. Artificially accelerated aging by shortened photoperiod alters early gene expression (Fos) in the suprachiasmatic nucleus and sulfatoxymelatonin excretion in a small primate, *Microcebus murinus*. *Neuroscience.* 2001;105(2):403-12.
60. Gordon SH, Tucker SA. Effect of photoperiod and daily foodaccess time on mortality and performance of male broilers. *Br Poultry Sci.* 1998;39:S11-S12.
61. Hartmann E, Baekeland F, Zwilling GR. Psychological differences between long and short sleepers. *Arch Gen Psychiatry.* 1972;26:463-8.
62. Grandner MA, Kripke DF. Self-reported sleep complaints with long and short sleep: a nationally representative sample. *Psychosom Med.* 2004;66(2):239-41.

63. Minois N. Longevity and aging: beneficial effects of exposure to mild stress. *Biogerontology*. 2000;1(1):15-29.
64. Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Liu K, Rathouz PJ. Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? *Epidemiology*. 2008;19(6):838-45.
65. Young, T. Increasing sleep duration for a healthier (and less obese?) population tomorrow. *Sleep*. 2008;31:593-4.
66. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to meta-analysis. John Wiley & Sons. Ltd; 2009.
67. Bliwise DL. Invited commentary: Cross-cultural influences on sleep—broadening the environmental landscape. *Am J Epidemiol*. 2008;168:1365-6.
68. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:377-84.
69. Anpalahan M, Gibson SJ. Geriatric syndromes as predictors of adverse outcomes of hospitalization. *Intern Med J*. 2008;38(1):16-23.
70. Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. The association between geriatric syndromes and survival. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(5):896-904.
71. Patel SR, Malhotra A, Gottlieb DJ, Whit DP, Hu FB. Correlates of long sleep duration. *Sleep*. 2006;29:881-9.
72. Stranges S, Dorn JM, Shipley MJ, Kandala MB, Trevisan M, Miller MA, et al. Correlates of short and long sleep duration: a cross-cultural comparison between the United Kingdom and the United States: the Whitehall II Study

and the Western New York Health Study. *Am J Epidemiol.* 2008;168:1353-64.

Table 1. Search strategy.

Participants	Age ≥ 60 years	aged [mesh terms] OR aged [all fields] OR geriatrics [mesh terms] OR geriatrics [all fields] OR elderly [all fields] OR "older age" [all fields] OR "older adult" [all fields] OR "older adults" [all fields] OR "older person" [all fields] OR "older people" [all fields] OR "older man" [all fields] OR "older men" [all fields] OR "older woman" [all fields] OR "older women" [all fields] OR aging [mesh terms] OR aging [all fields] OR ageing [all fields]
Exposure	Sleep duration	sleep [mesh terms] OR sleep [all fields] OR sleep disorders [mesh terms] OR "sleep disorders" [all fields] OR "sleep duration" [all fields] OR insomnia [all fields] OR drowsiness [all fields] OR drowse [all fields] OR napping [all fields] OR nap [all fields] OR naps [all fields] OR siesta [all fields]
Outcome	Mortality	mortality [mesh terms] OR mortality [all fields] OR death [mesh terms] OR death [all fields] OR deaths [all fields]
Design	Cohort studies	cohort studies [mesh terms] OR cohort [all fields]
Filters	Publication date	01/01/1980 – 31/12/2011

Table 2. Description of the studies included in the meta-analysis (in alphabetical order of first author).

First author, publication year	Year of baseline	Country	Age (years)	Sex	N	Deaths	Follow-up (years)	Types of sleep, categories (ref vs. exposure)	Types of mortality	Adjusted variables *
Kaplan GA, 1987 ³⁹	1965	USA	60-94	Men Women	4174	DNA	17	Nighttime sleep, 7.0-8.0 vs. <7.0h 7.0-8.0 vs. >8.0h	All-cause	Age, self-reported health status
Kronholm E, 2011 ³³	1972	Finland	60-64	Men Women	1210	1065	35	Nighttime sleep, 7.0-8.0 vs. ≤5.0h 7.0-8.0 vs. ≥10.0h	All-cause and CVD	None
Gale C, 1998 ⁴⁰	1973	UK	≥65	Men Women	1229	1158	23	Nighttime sleep, 9.0 vs. ≤7.0h 9.0 vs. ≥12h	All-cause	Age, sex, geriatrician's diagnoses of illness, social class, systolic BP, BMI
Branch LG, 1984 ⁴¹	1974	USA	66-98	Men Women	1235	275	5	Nighttime sleep, 7.0-8.0 vs. 1.0-6.0h 7.0-8.0 vs. >8h	All-cause	None
Gangwisch JE, 2008 ⁴²	1982	USA	60-86	Men Women	3983	1877	8-10	Nighttime sleep, 7.0 vs. ≤5.0h 7.0 vs. ≥9.0h	All-cause	Age, physical activity, smoking, depression, sex, education, living alone, low income, daytime sleepiness, nighttime awakening, ethnicity, sleeping pill use, BMI, diabetes, hypertension, general health, cancer
Mallon L, 2002 ³⁴	1983	Sweden	60-65	Men Women	338	91	12	Nighttime sleep, 6.0-8.0 vs. <6.0h 6.0-8.0 vs. >8.0h	All-cause	Age, living alone, not being married, smoking, diabetes, CVD, depression, insomnia, BMI, joint pain, respiratory disease, gastrointestinal disease, habitual sleeping pills use, habitual snoring
Burazeri G, 2003 ⁴³	1985	Israel	≥65	Men Women	828	276	10	Daytime sleep, None vs. ≥2h	All-cause and CVD	Age
Rumble R, 1992 ⁴⁴	1985	UK	≥65	Men Women	1042	352	5	Nighttime sleep, 4.0-9.9 vs. <4.0h 4.0-9.9 vs. ≥10.0h	All-cause	Sex, health "risk", sleep medication

Ruigomez A, 1995 ⁴⁵	1986	Spain	65-97	Men Women	989	224	5	24-hour sleep, 7.0-9.0 vs. ≤5.0h 7.0-9.0 vs. >9.0h	All-cause	Age, sex, education, perceived health status
Stone KL, 2009 ⁴⁶	1986	USA	≥69	Women	8101	1922	6.9	Nighttime sleep, 6.0-8.0 vs. <6.0h 6.0-8.0 vs. >8.0h 24-hour sleep, 8.0-8.9 vs. <6.0h 8.0-8.9 vs. ≥10.0h	All-cause, CVD, cancer and other	Age, BMI, history of at least one medical condition (diabetes, Parkinson's disease, dementia, COPD, non-skin cancer and osteoarthritis), cardiovascular disease, hypertension, walks for exercise, alcohol use, smoking status, depression, cognitive impairment, estrogen use, benzodiazepine use
Seki N, 2001 ⁴⁷	1990	Japan	60-74	Men Women	1065	123	7.5	24-hour sleep, 7.0 vs. <6.0h 7.0 vs. ≥9.0h	All-cause	Age, sex, medical histories (cerebrovascular disease, cardiovascular disease, hypertension, diabetes, liver disease, renal disease, malignant neoplasm)
Lan TY, 2007 ⁴⁸	1993	Taiwan	≥64	Men Women	3079	1338	8.4	Nighttime sleep, 7.0-7.9 vs. <7.0h 7.0-7.9 vs. ≥10h Daytime sleep, None vs. ≥2h	All-cause, CVD and cancer	Age, marital status, monthly income, cigarettes smoking, alcohol consumption, BMI, exercise, disease history (heart disease, stroke and cancer), depression, afternoon nap duration
Werle MH, 2011 ⁴⁹	1994	Brazil	≥80	Men Women	167	122	8.7	Nighttime and 24-hour sleep, ≤8.0 vs. >8.0h	All-cause and CVD	Age, sex, education, number of family members living with the elderly, smoking, physical activity, BMI
Kripke DF, 2011 ³²	1995	USA	60-81	Women	355	79	10.5	Nighttime sleep, 7.0 vs. ≤5.0h 7.0 vs. ≥9.0h	All-cause	None
Castro-Costa E, 2011 ²⁴	1997	Brazil	63-75	Men Women	1512	440	7.5	Nighttime sleep, 7.0-7.9 vs. <6h 7.0-7.9 vs. ≥9h	All-cause	Age, schooling, marital status, working status, education, alcohol consumption, coffee consumption, smoking, physical exercises, depressive symptoms, cognitive functioning, psychoactive medications, physical functioning, arthritis ascertainment, systolic BP, HDL cholesterol ratio, diabetes, BMI
Suzuki E, 2009 ⁵⁰	1999	Japan	65-85	Men Women	11395	1004	5.4	24-hour sleep, 7.0 vs. ≤5.0h 7.0 vs. ≥10.0h	All-cause and CVD	Age, sex, BMI, smoking status, alcohol consumption, frequency of physical activity, socioeconomic status, mental health, hypertension, diabetes

Mesas AE, 2010 ⁵¹	2000	Spain	≥60	Men Women	3820	897	6.8	24-hour sleep, 7.0 vs. ≤5.0h 7.0 vs. ≥11.0h	All-cause	Age, sex, BMI, educational level, municipality of residence, physical activity, smoking, alcohol consumption, coffee consumption, social links, perceived health, MMSE score, depression, Medical Outcomes Study 36-item Short Form Survey Physical and Mental Component Summary scores, instrumental activity of daily living limitations, hypertension, ischemic heart disease, stroke, diabetes, cancer, COPD, Parkinson's disease, arousal from sleep at night, use of anxiolytic medication
------------------------------	------	-------	-----	--------------	------	-----	-----	---	-----------	--

ref = reference; h = hours; CVD = cardiovascular disease; BP = blood pressure; HDL = high-density lipoprotein; BMI = body mass index; MMSE = Mini Mental State Examination; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; DNA = data not available

*Adjusted for in the model or excluded in analysis/design

Table 3. Random effect estimates for duration of sleep and all-cause mortality according to adjusted variables.

	Number of studies	Relative Risk (95% CI)	I ² statistic (%)	Q test P-value
<i>Short sleep</i>				
Unadjusted	12	1.11 (0.99-1.25)	73.5	< 0.001
Model 1[†]	5	1.19 (0.95-1.50)	62.6	0.020
Model 2[‡]	3	1.20 (0.92-1.58)	66.4	0.030
Model 3[§]	5	1.03 (0.89-1.18)	0.0	0.808
Model 4	7	1.08 (0.91-1.27)	51.7	0.035
<i>Long sleep</i>				
Unadjusted	13	1.61 (1.33-1.94)*	95.0	< 0.001
Model 1[†]	7	1.85 (1.46-2.33)*	72.9	< 0.001
Model 2[‡]	4	1.80 (1.47-2.12)*	52.6	0.077
Model 3[§]	5	1.68 (1.40-2.01)*	37.7	0.169
Model 4	7	1.46 (1.27-1.68)*	41.6	0.101

* P < 0.05

[†] Model 1: Adjusted for age and sex

[‡] Model 2: Adjusted for variables in Model 1 plus demographic and lifestyle characteristics

[§] Model 3: Adjusted for variables in Model 2 plus comorbidities

^{||}Model 4: Adjusted for variables in Model 3 plus additional variables (medication use, daytime sleepiness, nighttime awakening, afternoon nap duration, habitual snoring, cognitive function, quality of life, instrumental activity of daily living limitations, health status)

Figure 1. Flowchart of records retrieved, screened and included in the systematic review.

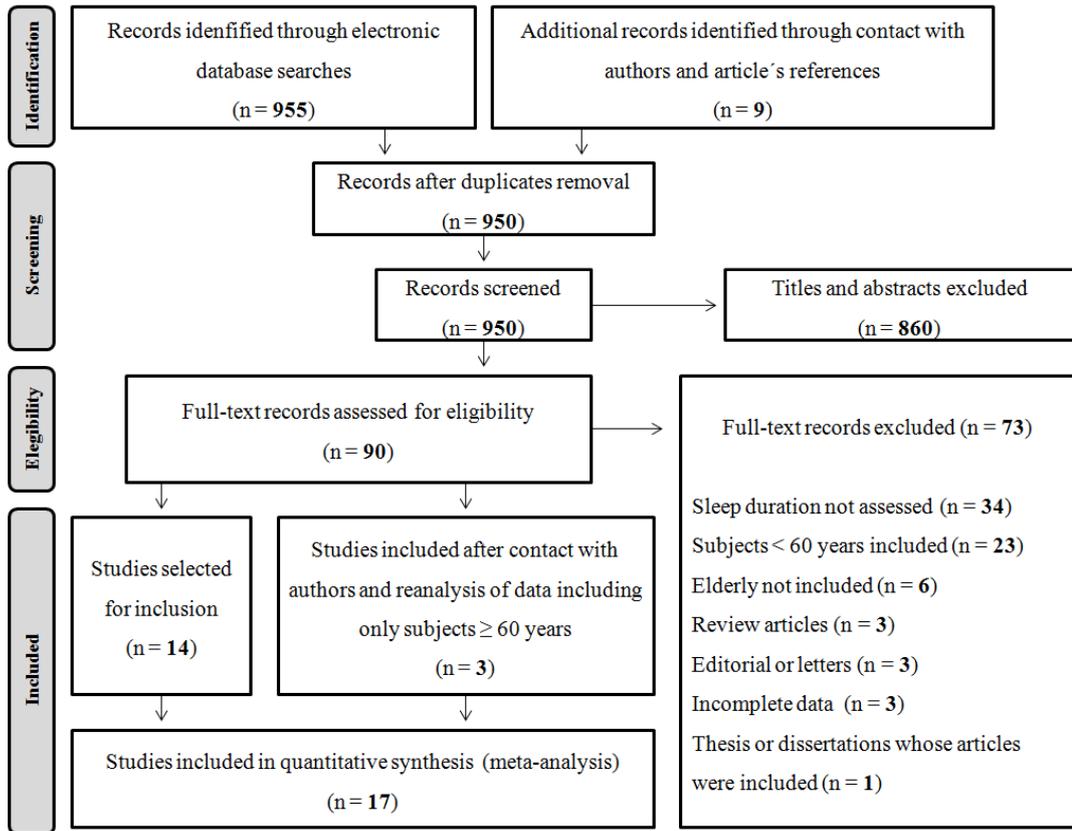


Figure 2. Forest plot of mortality risk associated with short sleep duration compared to reference group.

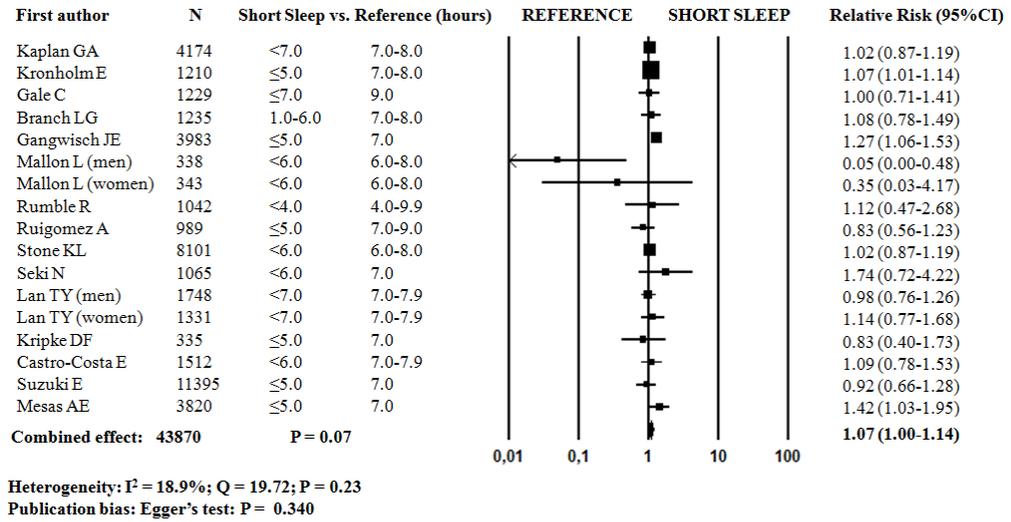
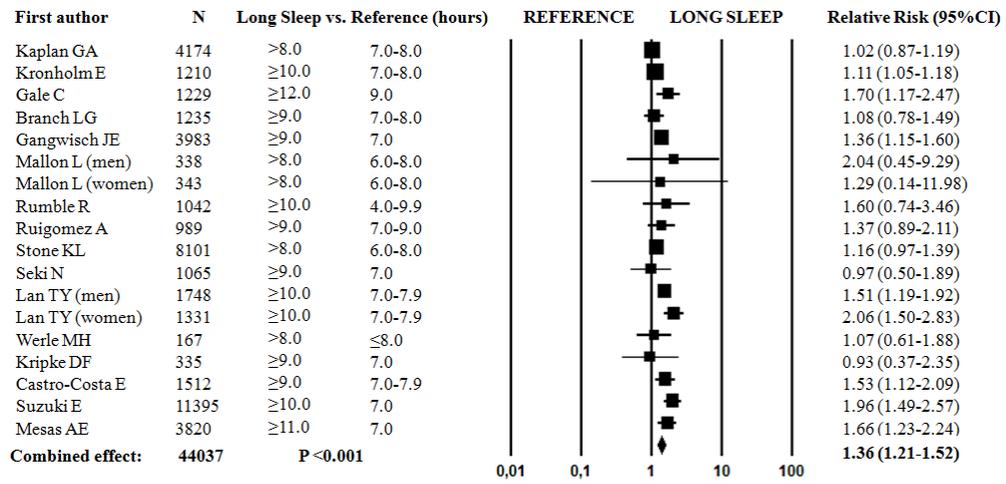


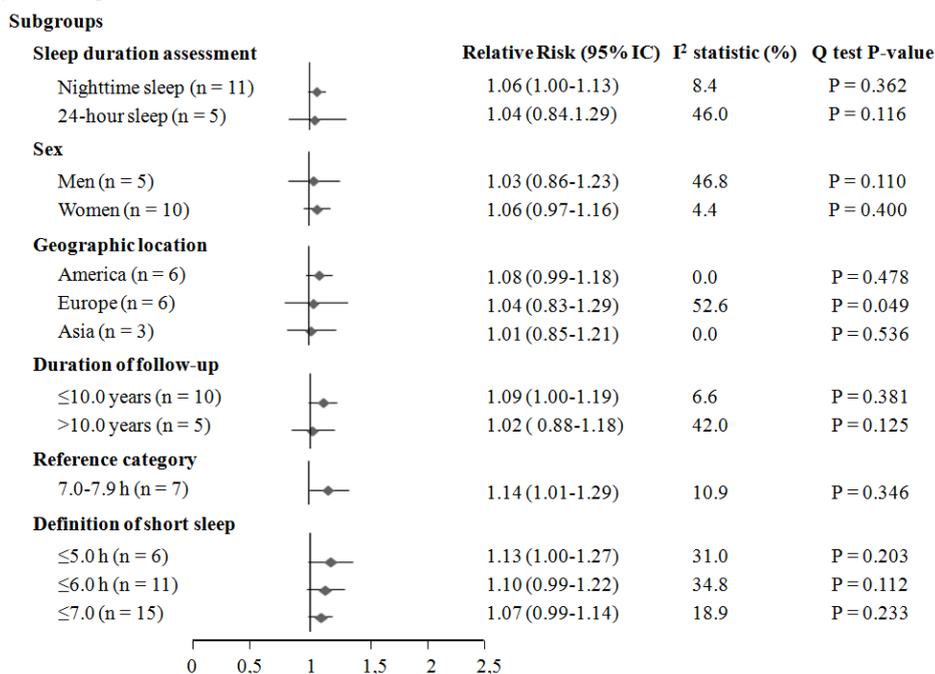
Figure 3. Forest plot of mortality risk associated with long sleep duration compared to reference group.



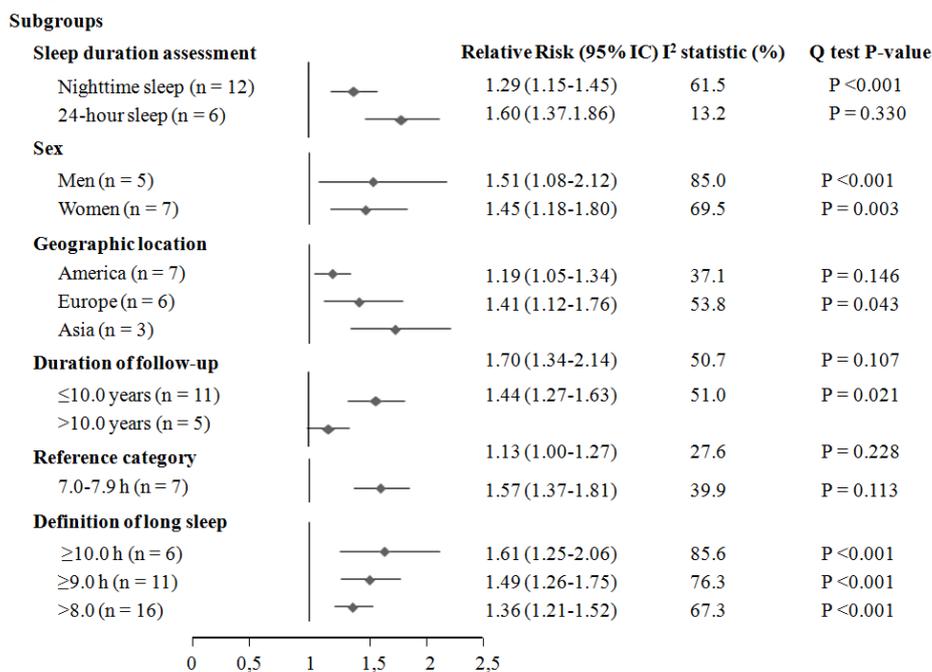
Heterogeneity: $I^2 = 67.6\%$; $Q = 52.51$; $P < 0.001$
 Publication bias: Egger's test: $P = 0.03$

Figure 4. Subgroup analyses to explore sources of heterogeneity in short (a) and long (b) sleep duration.

(a) Short sleep



(b) Long sleep



9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática incluiu 17 estudos de coorte que avaliaram a associação entre duração do sono e mortalidade em indivíduos idosos. A análise combinada mostrou que a duração do sono superior a oito, nove ou dez horas aumentou em aproximadamente 36% o risco de mortalidade, comparativamente a indivíduos que relataram dormir, em média, entre sete e oito horas. Para a duração curta do sono e o sono diurno prolongado, os resultados não foram estatisticamente significativos.

A duração longa do sono deve ser considerada como um fator de risco comportamental ou marcador de prognóstico adverso. Esses resultados devem ser considerados no contexto das limitações inerentes à pesquisa, relacionados ao erro de classificação da duração do sono e o potencial confundimento residual, especialmente por síndromes geriátricas. Incapacidade funcional, imobilidade, fragilidade, comprometimento cognitivo – principalmente depressão e demência – e o uso de medicações hipnóticas, antidepressivas e antipsicóticas são preditores de mortalidade em indivíduos idosos e podem estar associados à duração longa do sono. Estudos futuros são necessários para esclarecer se a modificação da duração do sono poderia alterar desfechos clínicos e mortalidade.

