

WAGNER ALVES SILVA

**Associação da apneia obstrutiva do sono, duração do sono e
insônia com marcadores inflamatórios, metabólicos e pró-
trombóticos: dados da coorte ELSA-Brasil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Programa em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Wagner Alves

Associação da apneia obstrutiva do sono, duração do sono e insônia com marcadores inflamatórios, metabólicos e pró-trombóticos : dados da coorte ELSA-Brasil / Wagner Alves Silva. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Apneia obstrutiva do sono
2.Transtornos do sono-vigília 3.Metabolismo
4.Dislipidemias

USP/FM/DBD-417/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

À minha esposa Débora

Pela parceria e dedicação com que construimos juntos com alegria nossas vidas

Aos meus filhos Pedro e Lucas,

Presentes amados de Deus que nos permitem viver intensamente todos os momentos.

Agradecimentos

Dou graças a Deus por ter me dado saúde e esta oportunidade e por colocar em meu caminho pessoas indispensáveis nesta conquista;

A meus pais por terem me dado suporte desde o início de minha vida;

A minha grande mulher, minha esposa Débora por ter me ajudado nesta rotina intensa e atribulada da pós-graduação. Sem sua ajuda, compreensão e paciência insubstituíveis não teria condições de concluir esta etapa;

A meus filhos Pedro e Lucas que nasceram no meio desta empreitada e sentiram minha ausência em muitos momentos;

Ao meu orientador prof. Dr. Luciano F. Drager pela paciência e confiança depositada modelo de liderança, ética e simplicidade;

A todos os colegas do estudo do sono do ELSA-Brasil (Aline Aiello, Bárbara Parise, Soraya Giatti, Lorena Cunha e Silvana Souza) pela parceria nestes anos de trabalho, estudo e dedicação;

A meu amigo, colega de trabalho e de pós-graduação Ronaldo Batista dos Santos (também membro do estudo do sono na Coorte ELSA-Brasil) por ter me apresentado o meu orientador e pelo imenso auxílio;

Aos participantes do ELSA-Brasil pela disposição e confiança. Sem vocês este trabalho não existiria;

A todos os colaboradores e professores do ELSA-Brasil em especial Prof. Dr. Paulo Lotufo e Profa. Dra. Isabela Bensenor por terem proporcionado um ambiente estruturado para execução deste projeto;

A todos os colegas de profissão do Hospital Universitário da USP e demais colaboradores por ser a força motriz de uma instituição pública de excelência na assistência, pesquisa e ensino;

A fisioterapeuta Silvia Tavares, coordenadora do serviço de fisioterapia do Centro Hospitalar Municipal de Santo André por seu auxílio indispensável neste período;

A todos os professores e mestres que me passaram seus conhecimentos durante minha formação básica, fundamental e técnica deixo uma palavra de reconhecimento e gratidão pela nobre arte de ensinar;

A FAPESP pelo suporte na execução deste projeto.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumario

	LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vi
	LISTA DE UNIDADES MÉTRICAS E SÍMBOLOS.....	vii
	LISTA DE FIGURAS.....	ix
	LISTA DE TABELAS.....	x
	LISTA DE ANEXOS.....	xi
	RESUMO.....	xii
	ABSTRACT.....	xiv
1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Apneia Obstrutiva do Sono.....	2
1.2	Duração do Sono.....	10
1.2.1	Curta Duração do Sono.....	10
1.2.2	Longa Duração do Sono.....	16
1.3	Insônia.....	17
1.4	Eficiência do Sono.....	20
2	OBJETIVOS.....	23
3	HIPÓTESES.....	24
4.0	METODOLOGIA.....	25
4.1	Casuística.....	25
4.2	Participantes.....	26
4.3	Avaliação dos marcadores inflamatórios, metabólicos e pró-trombóticos.....	27
4.4	Avaliações do sono.....	28
4.4.1	Questionários.....	28
4.4.1.1	Escala de Sonolência Diurna de Epworth.....	28
4.4.1.2	Presença de insônia.....	29
4.4.2	Actigrafia de pulso.....	29
4.4.3	Poligrafia respiratória.....	30
4.4.4	Análise estatística.....	32
5	RESULTADOS.....	33
6	DISCUSSÃO.....	39
7	CONCLUSÃO.....	47
8	ANEXOS.....	48
8.1	Anexo1 – Escala de Sonolência de Epworth.....	48
8.2	Anexo 2 – Especificidades das análises dos marcadores.....	49
9	REFERÊNCIAS.....	50

Lista de abreviaturas e siglas

AAS	Ácido Acetil Salicílico
AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
ADMA	<i>Asymmetric dimethylarginine</i>
ANOVA	Análise da Variância
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
Apo-B	Apolipoproteína-B
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina
CARDIA	<i>Coronary Artery Risk Development in Young Adults</i>
CDS	Curta Duração do Sono
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual</i>
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
EPISONO	<i>Epidemiologic Sleep Study</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunoenzymatic Assay</i>
Glicemia 2hs	Glicemia após 2 horas de sobrecarga de glicose
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb glicada	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment- Insulin Resistance</i>
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
Insulina 2hs	Insulina após 2 horas de sobrecarga de glicose
IAH	Índice de Apneia e Hipopneia
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC 95%	Intervalo de Confiança a 95%
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IL-6	Interleucina-6

IL-10	Interleucina-10
IMC	Índice de Massa Corpórea
InCor	Instituto do Coração
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LDS	Longa duração do sono
LN	Logaritmo Natural
MCP-1	<i>monocyte chemoattractant protein-1</i>
MESA	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
PA	Pressão Arterial
PCRus	Proteína C Reativa ultrasensível
RICCADSA	<i>Randomized Intervention with CPAP in Coronary Artery Disease and Sleep Apnea</i>
RR	Risco Relativo
SaO₂	Saturação da Oxihemoglobina
SAVE	<i>Sleep Apnea and Cardiovascular Endpoints</i>
SpO₂	Saturação periférica da Oxihemoglobina
SRBP-1	<i>Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-α	<i>tumor necrosis factor alpha</i>
TGF-β	<i>transforming growth factor</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WASO	<i>Wake after sleep onset</i>
USP	Universidade de São Paulo

Lista de unidades métricas e símbolos

β	Coeficiente de Regressão Beta
cm	Centímetros
ev/h	Eventos por hora
g/L	Gramas por Litro
h	Hora
Kg/m²	Kilogramas por metro quadrado
m	Metro
min	Minutos
mcg/mL	Microgramas por mililitros
mg/dL	Miligramas por decilitro
ng/mL	Nanograma por mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
pg/mL	Picograma por mililitro
μmol/L	Micromol por Litro
μUI/mL	Micro unidade internacional por mililitro
s	Segundos
°C	Graus Celsius
%	Porcentagem
>	Maior que
<	Menor que
\leq	Menor ou igual que
\geq	Maior ou igual que

Lista de figuras

Figura 1	Apneia Obstrutiva do Sono e eventos cardiovasculares.....	7
Figura 2	Fatores anatômicos que predisõem à AOS.....	9
Figura 3	Mecanismos entre CDS e eventos cardiovasculares.....	13
Figura 4	Foto do actígrafo Actiwatch 2 Phillips Respironics ^R	15
Figura 5	Actograma representativo de um participante da <i>coorte</i> ELSA- Brasil.....	16
Figura 6	Montagem e um exemplo da tela do exame de poligrafia com o monitor portátil Embletta Gold TM	31
Figura 7	Fluxograma de execução do estudo.....	34
Figura 8	AOS sobre mecanismos cardioprotetores da adiponectina.....	42

Lista de tabelas

Tabela 1	Características antropométricas, demográficas e clínicas dos participantes.....	36
Tabela 2	Distribuição dos marcadores metabólicos, inflamatórios e pró-trombóticos acordo com a presença de AOS.....	37
Tabela 3	Regressão linear para associações entre marcadores.....	38

Lista de anexos

Anexo 1	Escala de sonolência de Epworth	48
Anexo 2	Especificidades das avaliações dos marcadores estudados.....	49

RESUMO

Silva, WA. *Associação da apneia obstrutiva do sono, duração do sono e insônia com marcadores inflamatórios, metabólicos e pró-trombóticos: dados da coorte ELSA Brasil.* [tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina”, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A apneia obstrutiva do sono (AOS) pode contribuir para a desregulação metabólica, inflamatória e pró-trombótica, porém estudos anteriores não consideraram outras condições/distúrbios de sono, tais como a duração do sono, eficiência do sono e presença de insônia, como possíveis fatores de confusão.

Métodos: Participantes consecutivos não diabéticos de meia-idade do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) foram convidados a realizar uma avaliação clínica incluindo interrogatório sobre a presença de insônia, monitorização portátil do sono para avaliação da AOS por 1 noite e actigrafia do punho por 7 dias para a determinação da duração e eficiência objetivas do sono. AOS foi definida por um índice de apneia-hipopneia ≥ 15 eventos / hora. Os participantes foram estratificados de acordo com a presença de AOS comparando os dados dos seguintes marcadores: glicemia em jejum, teste oral de tolerância à glicose, índice *Homeostatic Model Assessment* (HOMA), insulina em jejum, insulina após 2 horas de sobrecarga de glicose, hemoglobina glicada, colesterol total e suas frações, triglicerídeos, proteína C reativa ultra sensível, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), interleucina-6, interleucina-10, leptina, adiponectina, E-selectina, *asymmetric dimethylarginine* (ADMA), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *transforming growth factor* (TGF), apolipoproteína B, fibrinogênio e lipoproteína (a). As diferenças entre os grupos foram identificadas pelo teste do qui-quadrado e ANOVA. Para a avaliação da associação da AOS com os marcadores descritos, realizamos uma análise multivariada com quatro modelos de ajuste progressivo: Modelo 1 – ajustado para fatores de risco tradicionais como sexo, idade, raça, índice de massa corporal (IMC), tabagismo e uso regular das seguintes medicações: diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), bloqueadores de canal de cálcio, beta bloqueadores, ácido acetil salicílico (AAS) e estatinas; Modelo 2 – foi composto pelo modelo 1 acrescido da duração do sono; o modelo 3 foi composto pelo modelo 2 acrescido da eficiência do sono; Modelo 4 – foi composto pelo modelo 3 acrescido de presença de insônia.

Resultados: Foram estudados 708 participantes (idade média: 46 ± 5 anos, sexo masculino: 44,2%, IMC $26,1 \pm 4,1$ kg/m²). A frequência da AOS foi de 188 participantes (26,8%). A duração média do sono foi de $392,3 \pm 56,0$ minutos, a eficiência média do sono foi de $83,1 \pm 6,0\%$ e 25,1% apresentaram queixas de insônia. Comparados aos participantes sem AOS, os participantes com AOS apresentaram maiores níveis de glicemia de jejum, glicemia após 2 horas de sobrecarga de glicose, insulina de jejum e após 2 horas de sobrecarga de glicose, HOMA-IR, colesterol total, triglicerídeos e proteína C-reativa ultra sensível ($p < 0,01$ para todas as variáveis). Uma tendência de menores níveis de adiponectina {[10,8 (6,5 15,9)] vs. [9,8 (5,9 13,40)] mcg/mL; $p = 0,065$ } e maiores níveis de E-selectina {[69,8 (42,1 115,5)] vs. [78,9 (44,1 126,4)] ng/mL; $p = 0,09$ } foram observados no grupo com AOS. Após análise de regressão linear multivariada, a AOS foi negativamente associada à adiponectina ($\beta = -0,253$; IC 95% -0,442 -0,064) e positivamente associada ao colesterol total ($\beta = 9,245$; IC 95% 2,138 16,352).

Conclusões: Em adultos de meia-idade não diabéticos, a associação de AOS com adiponectina mais baixa e níveis mais altos de colesterol não é modificada por fatores de

risco tradicionais ou por condições relacionadas ao sono como duração, fragmentação ou insônia.

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono, Transtorno do sono-vigília, Metabolismo, Dislipidemias.

ABSTRACT

Silva, WA. *Association of obstructive sleep apnea, sleep duration and insomnia with inflammatory, metabolic and prothrombotic markers: data from the ELSA-Brasil cohort [thesis].* Sao Paulo. “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) may contribute to the metabolic, inflammatory, and prothrombotic dysregulation but previous studies did not consider other sleep conditions / disorders, such as sleep duration, sleep efficiency, and the presence of insomnia as potential confounding factors.

Methods: Consecutive middle-aged non-diabetic participants from the *Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto* (ELSA-Brasil) were invited to perform a clinical evaluation including questions about the presence of insomnia, portable sleep monitoring for 1 night to OSA assessment and wrist actigraphy for 7 days to determine the objective sleep duration and sleep efficiency. OSA was defined by an apnea-hypopnea index ≥ 15 events / hour. Participants were stratified according to the presence of OSA comparing the following markers: fasting glucose, oral glucose tolerance test, homeostatic model assessment (HOMA) index, fasting insulin, insulin after 2 hours of glucose overload, glycated hemoglobin, total cholesterol and their fractions, triglycerides, ultra sensitive C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha (TNF-alfa), interleucina-6, interleucina-10, leptina, adiponectina, E-selectina, asymmetric dimethylarginine (ADMA), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), transforming growth factor (TGF), apolipoprotein B, fibrinogen and lipoprotein (a). Differences between groups were identified by chi-square test and ANOVA. To evaluate the association of OSA with the aforementioned markers, we performed a multivariate analysis with four progressive adjustment models: Model 1 – adjusted for traditional risk factors such as gender, age, race, body mass index (BMI), smoking and use of antihypertensive drugs; Model 2 - model 1 plus sleep duration; Model 3: model 2 plus sleep efficiency; Model 4: model 3 plus self-reported insomnia.

Results: We studied 708 participants (mean age: 46 ± 5 years, male gender: 44.2%, BMI 26.1 ± 4.1 kg/m²). The frequency of OSA was 188 participants (26.8%). The mean of objective sleep duration was 392.3 ± 56.0 minutes, the mean objective sleep efficiency was $83.1 \pm 6.0\%$ and 25.1% complained of insomnia. Compared to participants without OSA, OSA participants had higher levels of fasting glucose, glucose after 2 hours of overload, fasting insulin and after 2 hours of glucose overload, HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides and ultra sensitive C-reactive protein (all $p < 0.01$). A trend towards lower adiponectin levels ([10.8 (6.5 15.9) vs. 9.8 (5.9 13.4) mcg/mL; $p = 0.065$) and higher levels of E-selectin {[69.8 (42.1 115.5)] vs. [78.9 (44.1 126.4)] ng/mL; $p = 0.09$ } was observed in the OSA group. After multivariate linear regression analysis, OSA was negatively associated with adiponectin ($\beta = -0.253$; CI 95% -0.442 -0.064) and positively associated with total cholesterol ($\beta = 9.245$; CI 95% 2.138 16.352).

Conclusions: In non-diabetic middle-age adults, the association of OSA with lower adiponectin and higher cholesterol levels are not modified by traditional risk factors or by sleep conditions such as sleep duration, fragmentation or insomnia.

Key words: obstructive sleep apnea, sleep-wake disorders, metabolism, dyslipidemia

1 Introdução

Os distúrbios de sono estão cada vez mais comuns nas diferentes sociedades principalmente devido à extensão seu tempo de vigília ocasionada à exposição excessiva à luz artificial e às mudanças no estilo de vida com a consequente epidemia de sobrepeso e obesidade.^{1,2} De fato, o estilo de vida atual principalmente em grandes metrópoles “24/7”, caracterizado pelo prolongamento de horas de trabalho, sedentarismo, tempo elevado de deslocamento de casa para o trabalho, uso excessivo da televisão e mais recentemente da internet e *smartphones* propiciaram a redução na quantidade / qualidade do sono e/ou aumento de distúrbios respiratórios do sono.^{3,4}

Distúrbios e queixas sobre o sono são muito comuns em todo o mundo e podem variar conforme características da população. De um modo geral, dados de diferentes países mostram consistência a respeito da frequência elevada de queixas sobre o sono na população. Na Holanda, 32,1% de uma amostra representativa apresentam alguma queixa sobre o sono.⁵ No Japão, entre 26,4% dos participantes de uma coorte representativa também relataram queixas associadas ao sono.⁶ No Brasil, as queixas sobre insatisfação com o sono também são frequentes e mostraram crescimento em um intervalo de 20 anos. De fato, dados da cidade de São Paulo mostraram que as queixas de insônia dobraram entre 1987 e 2007.⁷ Sintomas como redução na manutenção do estado de atenção e concentração, exposição a acidentes, redução do desempenho físico e piora do estado de humor geralmente estão entre as primeiras consequências da redução da qualidade / quantidade do sono, características comuns da apneia obstrutiva do sono (AOS), curta duração do sono (CDS) e da insônia. Estas condições mostraram estar associadas à obesidade, diabetes e consequente maior morbidade cardiovascular.^{3,8} Por estes motivos, o interesse nesta área vem crescendo consideravelmente

dado o número de pesquisas nos últimos anos em diferentes partes do mundo.³ Recentemente, por meio de um algoritmo baseado em dados da Organização Mundial da Saúde, foi estimado que mais de 400 milhões de adultos entre 30 e 69 anos no mundo apresentem AOS moderada a importante.²

Apesar da AOS partilhar processos patofisiológicos relacionados a DCV com a duração do sono e com a eficiência do sono que incluem o aumento da atividade inflamatória, atividade simpática, inflamatória, pior perfil glicídico e pior perfil lipídico,^{9,10} didaticamente, serão apresentadas as evidências destes distúrbios / condições de sono sobre o risco cardiovascular de forma separada.

1.1 Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

A AOS faz parte de um conjunto de distúrbios respiratórios que ocorrem durante o sono que incluem o ronco, a resistência aumentada de vias aéreas superiores (aumento do esforço respiratório sem apneia ou hipopneia) e a AOS propriamente dita. Esta condição clínica caracteriza-se pela obstrução completa (apneia) ou parcial (hipopneia) das vias aéreas superiores durante o sono com consequente redução da pressão intratorácica, dessaturação de oxihemoglobina e fragmentação do sono.^{9,10,11}

A polissonografia é o exame complementar aceito internacionalmente para o diagnóstico definitivo da AOS.^{12,13} Este exame constitui na monitorização do sono do paciente utilizando o eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma, saturação de oxigênio, fluxo de ar, esforço respiratório e frequência cardíaca.¹³ Considera-se que um paciente seja portador da AOS quando o chamado índice apneia/hipopneia (IAH = soma dos

dois fenômenos que ocorrem por hora de sono) for igual ou maior que 5 eventos por hora de sono. Tradicionalmente, a AOS é dita leve quando o IAH está entre 5 e 14,9 eventos por hora de sono; moderada quando o IAH está entre 15 e 29,9 eventos por hora de sono e grave quando o IAH for ≥ 30 eventos por hora de sono.¹³ Embora seja o exame de escolha para o diagnóstico da AOS, a polissonografia apresenta algumas desvantagens tais como o custo elevado e o número reduzido de centros onde é realizado o exame. Recentemente, a utilização de monitores portáteis simplificou o diagnóstico, sendo cada vez mais utilizado como exame diagnóstico na suspeita dos distúrbios respiratórios do sono. Diversos destes monitores foram já validados na prática clínica.¹³ Além de oximetria e da frequência cardíaca, os monitores portáteis podem medir o fluxo aéreo por termistor, roncos, movimentos respiratórios detectados por cintas torácicas e abdominais (alguns modelos apresentam apenas uma cinta) e a oximetria. Do exposto, a limitação dos monitores portáteis consiste na ausência do registro das fases do sono pelo eletroencefalograma, como acontece na polissonografia padrão. Isto faz com que os monitores portáteis não forneçam dados sobre a estrutura do sono.¹⁴ Apesar desta limitação, os monitores portáteis apresentam uma série de vantagens, incluindo o menor custo, acesso amplo, fácil manuseio e possibilidade de realização do exame na casa do paciente.¹⁴ Os monitores portáteis apresentam boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de AOS.¹⁴

A prevalência da AOS na população geral ser variável e parece ser consistente a elevação da prevalência da AOS nas últimas décadas. Diferenças neste aumento de prevalência deve-se a diferenças nos métodos de avaliação, definições, desenho de estudo e características da amostra incluindo o envelhecimento da população e os efeitos da epidemia de sobrepeso e obesidade.¹⁵ Por exemplo, em 1993, uma coorte de participantes de 30 a 60 anos nos Estados Unidos (*Wisconsin Sleep Cohort Study*) encontrou que 24% dos homens e 9% das mulheres apresentaram AOS (usando o índice de apneia e hipopneia, IAH ≥ 5 eventos

por hora de sono) e que 9% dos homens e 4% das mulheres tinham IAH ≥ 15 (considerada AOS moderada a importante).¹⁶ Quase vinte anos depois da 1ª publicação, o mesmo grupo reavaliou a prevalência da AOS e encontrou um aumento 9% para 13% para os homens e de 4% para 5,6% para as mulheres para a AOS moderada a importante.¹⁷ Em nosso país, o estudo EPISONO¹⁸ realizado na cidade de São Paulo com 1042 participantes de 20 a 80 anos, mostrou que a AOS (IAH ≥ 5 eventos por hora de sono) estava presente em quase 1/3 da população adulta. Considerando somente a AOS moderada a importante, eles encontraram a prevalência de 25% para os homens e 9,6% para as mulheres.¹⁸ Recentemente, em 2015, outro estudo representativo populacional realizado na cidade de Lausane na Suíça com 2121 participantes de 35 a 75 anos (estudo *HypnoLaus*) mostrou uma prevalência de AOS moderada e grave (IAH ≥ 15 eventos por hora de sono) de 49,7% para os homens e 23,4% para as mulheres.¹⁹ O aumento da prevalência da AOS nos últimos anos pode ser em parte explicada por critérios mais recentes nas regras de pontuação de eventos respiratórios durante o sono (apneia e hipopneia) que fortemente afeta o IAH além de melhorias tecnológicas dos equipamentos de diagnóstico.¹⁹

Há relatos consistentes na literatura da associação da AOS com diversas condições responsáveis pela elevação do risco cardiovascular. A AOS mostrou estar associada de forma independente com a intolerância à glicose e resistência à insulina^{20,21}, diabetes²², HAS²³ e fibrilação atrial.²⁴ Na ausência de doença cardiovascular (DCV) estabelecida, a AOS grave não tratada em homens estar associada de forma independente com eventos cardiovasculares.²⁵ A presença de AOS grave (IAH ≥ 30 eventos/hora) aumentou o risco de eventos cardiovasculares não fatais constituído de infarto agudo do miocárdio (IAM) com necessidade de revascularização ou angioplastia coronária percutânea e acidente vascular encefálico (AVE) (RR= 3,17; IC 95%: 1,12 7,52; p=0,001) e eventos cardiovasculares fatais (RR= 2,87; IC 95%: 1,17 7,51; p=0,025)²⁵. Além disto, a AOS também demonstrou

associação positiva independente com insuficiência cardíaca (RR=1,58; IC 95%: 0,93 2,66; p=0,02), morte súbita de origem cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC)^{26,27}. Porém, para pacientes com eventos cardiovasculares prévios (como os portadores de doença coronariana ou AVC), não há evidência conclusiva de que a AOS seja um fator de pior prognóstico cardiovascular. Os estudos de intervenção nesta área mostraram que o tratamento da AOS moderada e importante com a pressão positiva de vias aéreas superiores (CPAP) não foi capaz de prevenir a recorrência eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Por exemplo, os dados do estudo SAVE (*Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints*), um estudo internacional, multicêntrico randomizado cego que objetivou a prevenção secundária, mostrou que o CPAP comparado ao placebo foi responsável apenas por melhorar sintomas da AOS tais como sonolência excessiva diurna, ronco, humor além da melhora da qualidade de vida e absenteísmo ao trabalho.²⁸ Da mesma forma, o estudo RICCADSA (*Randomized Intervention with CPAP in Coronary Artery Disease and Sleep Apnea*) que envolveu pacientes consecutivos com DAC submetidos recentemente à revascularização do miocárdio aberta ou percutânea sem sonolência excessiva diurna não mostrou benefícios do CPAP na recorrência de eventos que consistiu de IAM, nova revascularização, AVC ou mortalidade cardiovascular.²⁹

Há diversos mecanismos fisiopatológicos que potencialmente explicam a associação da AOS às alterações clínicas e aos desfechos cardiovasculares descritos acima. Dentre estes fatores, destacam-se as alterações metabólicas e inflamatórias que podem contribuir para a progressão da aterosclerose e eventos cardiovasculares observados na AOS.¹⁰ A hipóxia intermitente resultante da hipoventilação durante o sono é o principal agente etiológico do desequilíbrio cardiometabólico observado em pacientes com AOS. Em modelos animais, a hipóxia em nível tecidual intermediada principalmente por mecanismos de inflamação sistêmica, representa um gatilho para lipólise, apoptose de adipócitos, infiltração de

macrófagos e disfunção mitocondrial.¹⁰ Em humanos, já foi demonstrado a associação entre a AOS e condições que elevam o risco cardiovascular como disfunção endotelial, HAS, aumento da resistência à insulina, diabetes^{10,20-23,30} e elevação de marcadores circulantes de atividade inflamatória e pró-trombótica como a proteína C reativa ultra sensível (PCRus) e fibrinogênio observados em uma *coorte* multi étnica de mulheres de meia idade participantes de um estudo de base populacional.³¹ No entanto, os resultados destes estudos devem ser interpretados com cautela, pois há evidências que a obesidade pode explicar grande parte da inflamação envolvida na desregulação metabólica nos pacientes com AOS, e mediar estas alterações já que estudos que abordaram a associação da PCRus na AOS tem apresentado resultados conflitantes.^{32,33} Contudo, a AOS também mostrou estar associada a alterações nos níveis de diversos marcadores envolvidos na aterosmatose como *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL),^{34,35} interleucina-6 (IL-6), *tumor necrosis factor alpha* (TNF α)³⁶, E-selectina³⁷ e fibrinogênio.³⁸ A figura 1 ilustra alguns dos mecanismos fisiopatológicos descritos acima que potencialmente explicam a associação da AOS às alterações clínicas e desfechos cardiovasculares citados anteriormente.

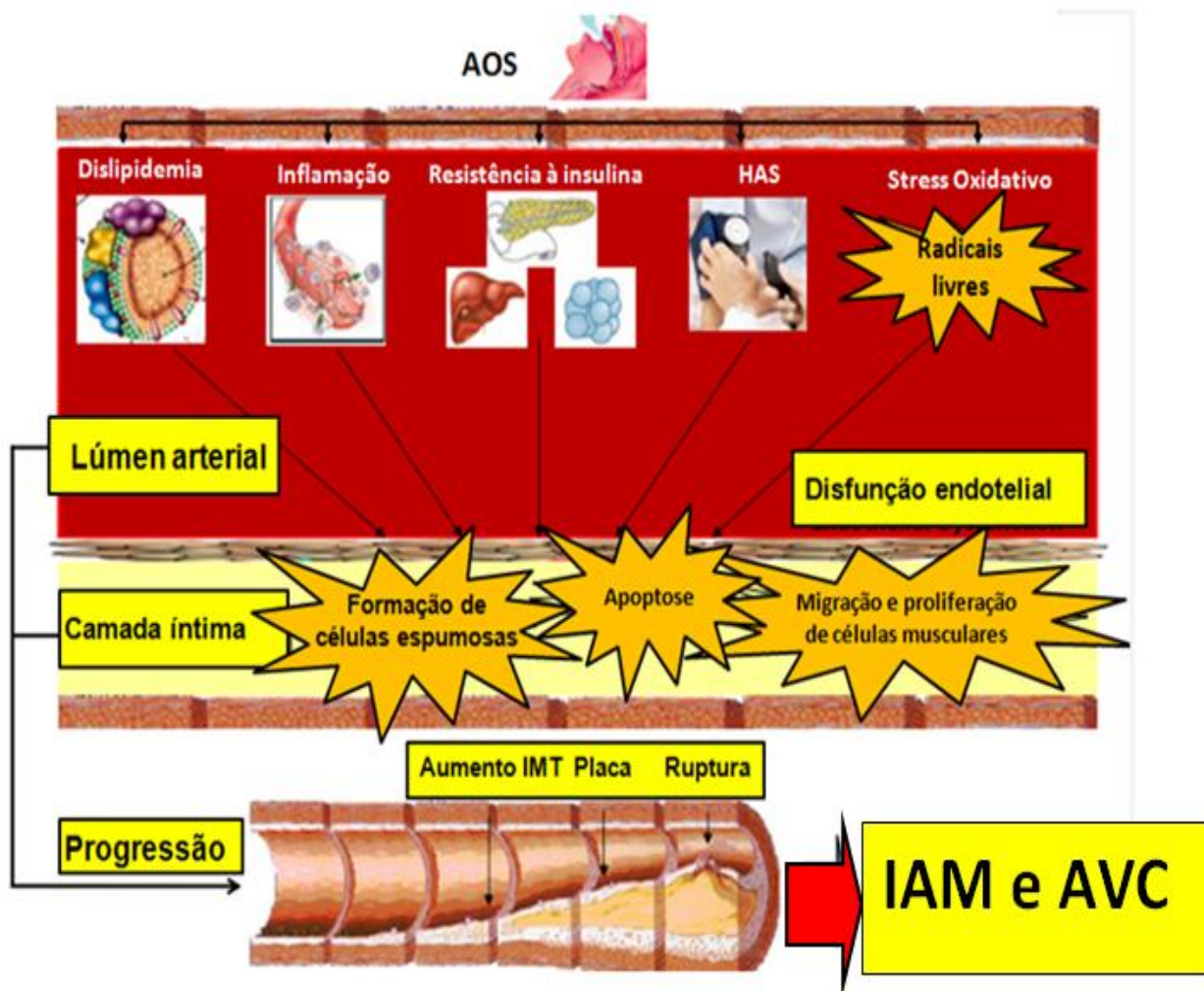


Figura 1: Apneia Obstrutiva do Sono e eventos cardiovasculares. Mecanismos fisiopatológicos que potencialmente explicam a associação da AOS à eventos cardiovasculares. Adaptado de: Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea: An Emerging Risk Factor for Atherosclerosis. *Chest*. 2011; 140(2): 534-542. **HAS**: Hipertensão Arterial Sistêmica; **IMT**: espessamento da camada íntima-interna; **IAM**: Infarto Agudo do Miocárdio; **AVC**: Acidente Vascular Cerebral.

É importante destacar que a AOS está associada à pandemia de excesso de peso (englobando o sobrepeso e a obesidade) e este parece ser o elo entre as alterações fisiopatológicas acima destacadas. Dados alarmantes do estudo NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) que envolveu mais de 4000 adultos com mais de 20 anos de uma amostra populacional dos Estados Unidos mostrou que 70,8% dos homens e 61,8% das mulheres apresentavam sobrepeso ou obesidade com índice de massa corporal (IMC)

$\geq 25 \text{Kg/m}^2$.³⁹ Mais recentemente em nosso país, dados da coorte ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto) mostrou que 68,8% dos homens e 58,9% das mulheres apresentavam sobrepeso ou obesidade.⁴⁰ Do ponto de vista epidemiológico, diferentemente de poucas décadas atrás, a abundância de alimentos presente nos dias de hoje trouxe prejuízo importante à saúde. A vasta oferta de alimentos com elevada densidade de energia associada ao sedentarismo e vários outros fatores ambientais interagem com a suscetibilidade genética do indivíduo para produzir um balanço energético positivo.⁴¹

A maior predisposição à AOS em indivíduos com sobrepeso e obesidade pode ser em parte explicada por diferentes fatores anatômicos e funcionais pronunciados durante o sono e/ou posição deitada (Figura 2). A atividade dos músculos das vias aéreas superiores é responsável em manter a patência destas durante a vigília, evitando-se assim o seu estreitamento e colapso. Após o relaxamento dos músculos que ocorre durante o sono, há diminuição do diâmetro do lúmen da faringe.¹⁰ A adiposidade também é responsável pela maior presença de depósito de gordura nas paredes laterais das vias aéreas, contribuindo ainda mais para o estreitamento da faringe. O depósito de gordura também pode ser observado em estruturas adjacentes, o que também contribui para o estreitamento das vias aéreas superiores durante sono. O aumento da massa de gordura abdominal, em associação com o decúbito dorsal, promove uma redução significativa dos volumes pulmonares. Isto resulta em uma redução das forças de tração longitudinal da traqueia e da tensão da parede da faringe, predispondo ao estreitamento das vias aéreas superiores.¹⁰

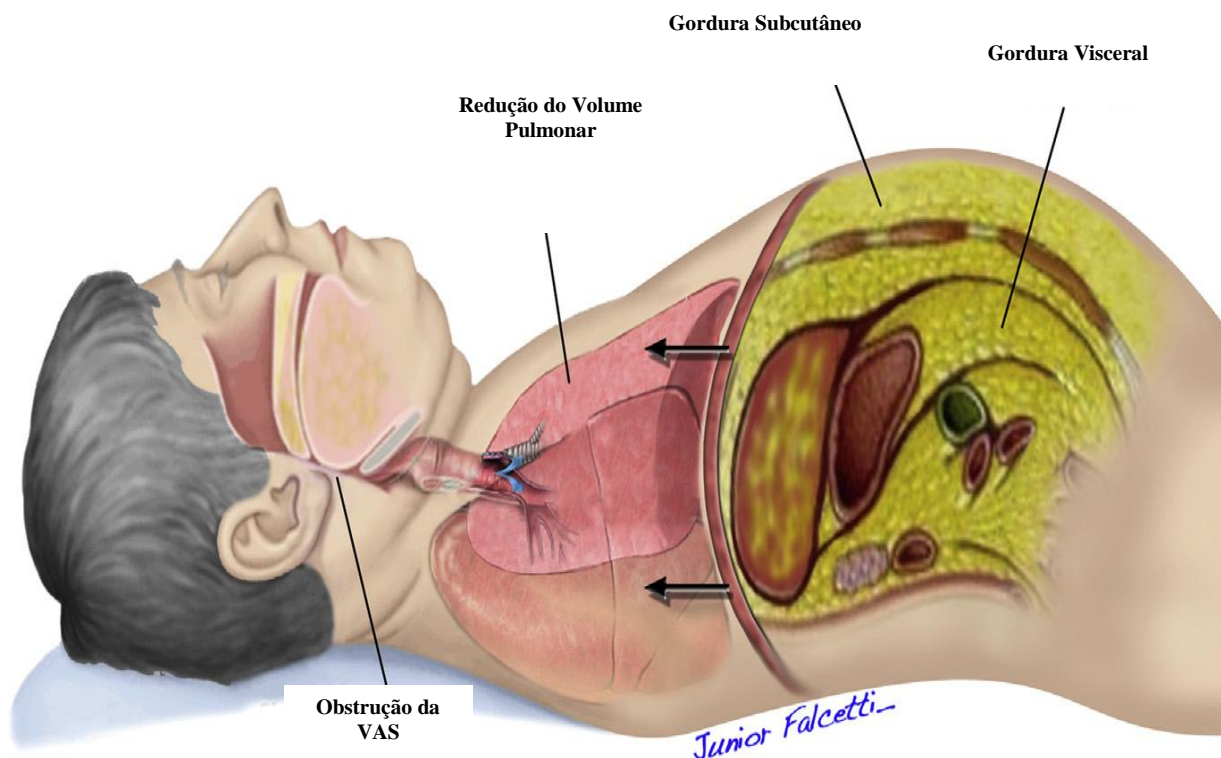


Figura 2: Fatores anatômicos que predisõem à AOS em pessoas obesas. Modificado de: Drager et al. Obstructive Sleep Apnea: a Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. JACC 2013; 62:569-76. VAS: Via aérea superior.

Além disto, parte deste volume excessivo de lipídeos se infiltra em outros órgãos dando origem à gordura ectópica. As células adiposas dilatadas e a gordura ectópica produzem uma variedade de metabólitos, produtos hormonais e inflamatórios que produzem danos em órgãos como artérias, fígado, músculo e pâncreas.⁴¹ Em suma, indivíduos com excesso de peso apresentam alterações em diversos biomarcadores inflamatórios, metabólicos e pró-trombóticos cuja determinação precoce pode ser útil na identificação daqueles de maior risco para desfechos cardiovasculares.

1.2 Duração do sono

A quantidade de sono representa um elemento essencial para a saúde e o bem-estar, incluindo o desempenho cognitivo, processos fisiológicos, equilíbrio emocional, desenvolvimento físico e qualidade de vida. A literatura científica ainda não está apta para responder definitivamente a seguinte questão: “Qual a quantidade de sono ideal para benefício à saúde e manutenção da qualidade de vida?”.⁴² No entanto, a Fundação Nacional do Sono dos Estados Unidos tem recomendado para adultos de 18 a 65 anos duração do sono entre 7 e 9 horas por período de 24 horas.⁴³ Infelizmente não há entre os estudos consistência em relação à quantidade de horas de sono para a classificação de curta duração do sono (CDS) e longa duração do sono (LDS). Por exemplo, Buxton e Marcelli classificaram CDS como duração do sono <7 horas e LDS como duração do sono >8 horas e encontraram nesta faixa de durações extremas do sono maior risco de diabetes, HAS e doenças cardiovasculares.⁴⁴ Há uma curiosa relação entre a duração do sono e eventos cardiovasculares (em forma de uma onda com formato em “U”), com aumento dos eventos cardiovasculares tanto para a CDS quanto para LDS. Isto sugere que diferentes mecanismos podem operar em cada extremidade da distribuição da duração do sono.⁴⁵ Por este motivo, CDS e LDS serão comentados separadamente nesta sessão de duração do sono

1.2.1 Curta duração do sono

A CDS tem sido comumente encontrada na população. Apesar de sua prevalência diferir entre países, características da amostra estudada e metodologia empregada, dados

sobre a prevalência da CDS mostram seu impacto na saúde pública a nível mundial. Algumas coortes populacionais são exemplo deste fato. Um estudo populacional holandês – *Rotterdam study* - mostrou prevalência de 23,1% de CDS;⁴⁶ nos Estados Unidos o estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) apresentou prevalência de 30,9% de CDS⁴⁷ e na Finlândia, o estudo *Finnish Twin Cohort Study* mostrou prevalência de 37% de CDS.⁴⁸

A CDS ocorre quando o sono é insuficiente para o indivíduo e é influenciada por uma variedade de influências culturais, sociais, psicológicas, patofisiológicas, comportamentais e ambientais reflexo do progresso tecnológico e do estilo de vida da população.^{49,50} A CDS se caracteriza pelo hábito do indivíduo dormir rotineiramente menos que o necessário para manutenção de sua homeostase, usualmente <6 horas em média dentro de um período de 24 horas.^{43,51} Entre as consequências mais perceptíveis estão o aumento do relato de fadiga, cansaço e a sonolência diurna excessiva.⁵² Muitos efeitos adversos estão associados à CDS como declínio cognitivo com redução na acuidade da atenção, vigilância e função executiva^{46,53}, redução na desempenho físico e piora do estado de humor^{54,55}, limitação funcional em idosos⁵⁶ e até acidentes automobilísticos.⁵⁷

Do ponto de vista cardiovascular, há evidências da associação da CDS com um importante desequilíbrio metabólico. Evidências de estudos experimentais com curtos períodos de CDS mostraram associações com o controle do apetite, resistência à insulina, homeostase de glicose, disfunção endotelial, atividade simpática e inflamatória.⁵⁸ A CDS apresentou associação com a resistência a insulina, aumento da glicemia de jejum,⁵⁹ elevação do índice HOMA-IR de resistência à insulina (*Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*)⁶⁰ e diabetes⁶¹ por meio de mecanismos diversos incluindo a elevação da leptina e redução da grelina⁶²⁻⁶⁴ que por sua vez são responsáveis pelo aumento do apetite e ingestão de alimentos ricos em gorduras e calorias.⁶⁵ Neste contexto, duas revisões sistemáticas observaram a associação independente da CDS com sobrepeso e obesidade.^{50,66} Mulheres

investigadas no estudo *Swan Sleep Study* apresentaram associação positiva da CDS com obesidade independente da presença da AOS. O estudo não mostrou associação com o ganho de peso futuro no tempo de seguimento de 4,6 anos do estudo, mas mostrou que 1 hora a menos de sono foi responsável por elevar o índice de massa corpórea (IMC) em 1,22 kg/m² das participantes.⁶⁷ Além disto, a CDS mostrou estar associada à alterações no metabolismo lipoproteico tanto em lípidos circulantes quanto em nível transcricional em genes relacionados ao transporte reverso de colesterol.⁶⁸ Sobre a atividade inflamatória, a CDS mostrou associações com marcadores como a PCRus,⁶⁹ IL-6,^{70,71} selectina-E,⁷⁰ TNF *alpha*.⁷¹ A coorte *Whitehall II* que contou com mais de cinco mil servidores públicos da Inglaterra avaliou os valores de IL-6 e mostrou associações tanto da CDS habitual quanto da redução da duração do sono no período de 5 anos mesmo após ajustes para múltiplas variáveis confundidoras gênero, idade, IMC, diabetes e colesterol.⁷²

A presença de HAS também foi associada à CDS. Mecanismos fisiopatológicos como o aumento da atividade simpática e a redução do barorreflexo têm sido propostos para esta associação.⁷³⁻⁷⁵ No estudo norte americano *CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults)*, a CDS foi associada com o aumento dos valores da pressão arterial sistólica e diastólica. Além disto, a presença da curta duração do sono foi significativamente associada com a elevação do risco relativo (RR) para HAS (RR: 1,37; IC 95%: 1,05 1,78; p=0,02) mesmo após controle para variáveis confundidoras como gênero, idade, uso regular de drogas anti-hipertensivas.⁷⁵

Do exposto, relatos consistentes da literatura mostram relação da CDS com a elevação do risco cardiovascular por estar associada a diversos desfechos negativos relacionados à morbidade cardiovascular. Neste contexto, duas meta-análises evidenciaram a associação da curta duração do sono com mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas.^{76,77}

A figura 3 ilustra alguns dos mecanismos fisiopatológicos propostos que potencialmente explicam a associação da CDS às alterações clínicas e desfechos cardiovasculares.

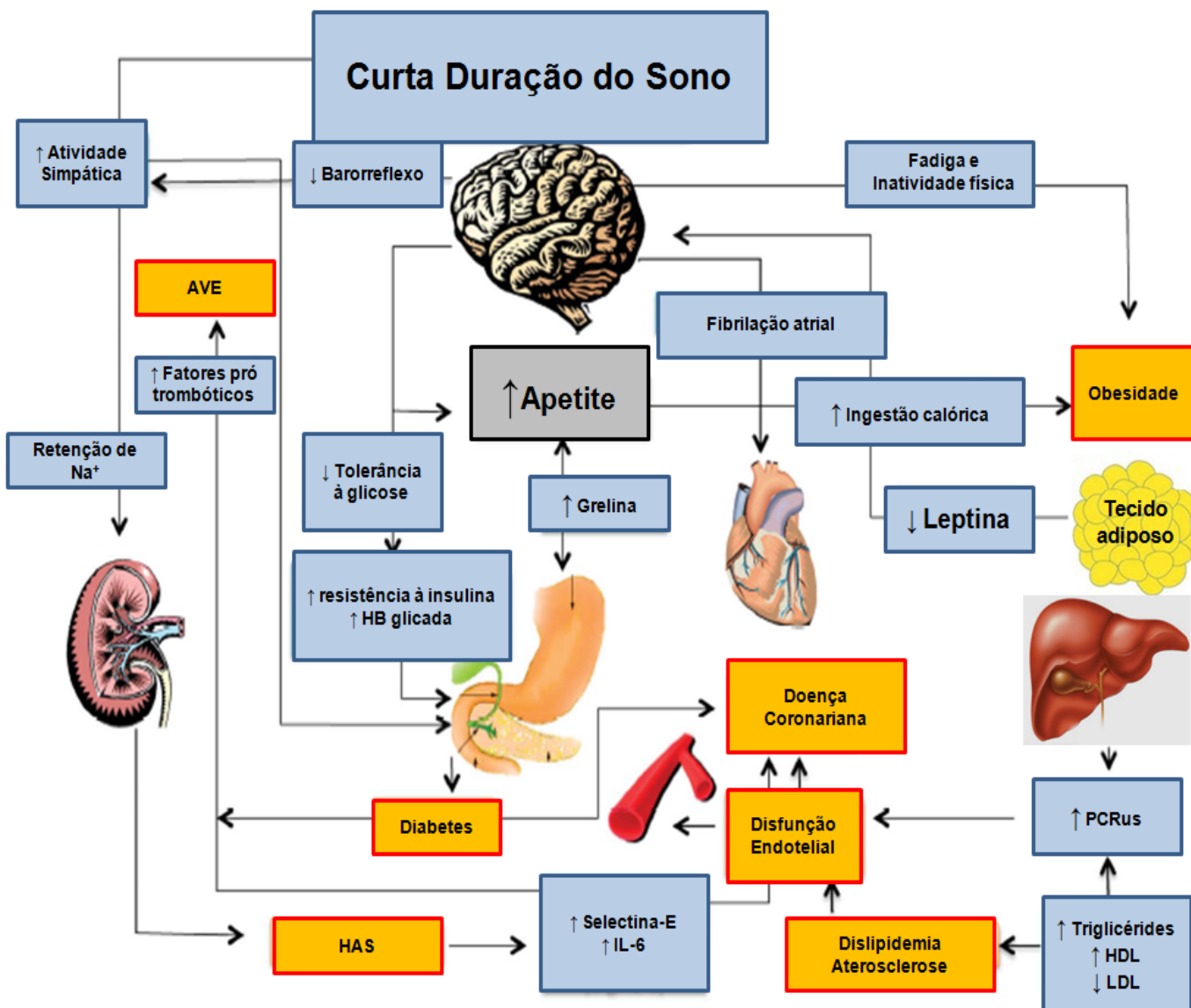


Figura 3: Mecanismos entre CDS e eventos cardiovasculares. Mecanismos fisiopatológicos que potencialmente explicam a associação da CDS a eventos cardiovasculares. Adaptado de: Miller MA, Cappuccio FP. Biomarkers of cardiovascular risk in sleep-deprived people. J. Human Hipertens 2013; 27 (10): 583-588. **Abreviaturas:** ; **PCRus:** proteína C reativa ultra sensível **AVE:** acidente vascular encefálico; **HB glicada;** hemoglobina glicada; **HDL:** high density lipoprotein; **IL-6:** interleucina-6; **Na⁺:** sódio **LDL:** low density lipoprotein;

A grande limitação da maioria das evidências acima é que a duração do sono foi obtida de forma subjetiva. Evidências mais recentes vêm mostrando uma baixa correlação e concordância da duração de sono subjetiva com a objetiva. Por exemplo, Lauderdale e colaboradores encontraram uma correlação considerada apenas moderada (coeficiente de correlação: 0,45) ao comparar a duração objetiva e subjetiva do sono. Esta correlação foi ainda menor para os indivíduos com durações extremas do sono e em algumas subpopulações.⁷⁸

A avaliação objetiva pode ser feita por meio da polissonografia (que apresenta vantagens por ser o exame de escolha, mas realizada em um ambiente não usual do paciente e limitada a apenas uma noite) ou mais recentemente pela actigrafia de punho (instrumento validado e com possibilidade de ser realizado por diversas noites na rotina do indivíduo). Os actígrafos (figura 4) são dispositivos compactos, leves e baseados em acelerômetros utilizados para avaliar o sono e o despertar em seres humanos por quase quatro décadas. Seu princípio está baseado na interpretação de padrões de movimento por meio da combinação da duração, frequência, amplitude, aceleração e velocidade dos movimentos. Usualmente, os dispositivos são acompanhados de sensor de luminosidade ambiente e um botão marcador de eventos.⁷⁹ As informações captadas pelo actígrafos são interpretadas por um *software* que exibe resultados numéricos e gráficos em período usual de sete dias de utilização. Um exemplo da tela de saída do *software*, denominado actograma e suas respectivas características encontra-se na figura 4.



Figura 4: Foto do actígrafo de pulso Actiwatch 2[®]

A actigrafia pulso foi validada contra a polissonografia, demonstrando uma correlação de mais de 0,9 em indivíduos saudáveis para a duração do sono total ⁸⁰ com a vantagem de poder ser realizada fora do ambiente hospitalar, seguindo a rotina de cada participante. Além disto, a actigrafia é o instrumento de escolha para a avaliação do ciclo sono-vigília por períodos prolongados de tempo onde a realização da polissonografia é impraticável. ⁸¹ A utilização entre 7 e 14 dias fornece adequada informação sobre o padrão de sono e vigília além de contemplar períodos de sono durante os dias da semana e aos fins de semana. ⁷⁹ Briscope e colaboradores não encontraram diferenças significativas ao comparar 7 e 14 dias de utilização da actigrafia para avaliar a duração do sono. ⁸² Desta forma, a actigrafia por 7 dias tem sido frequentemente utilizada em pesquisas que avaliam a CDS de forma objetiva.

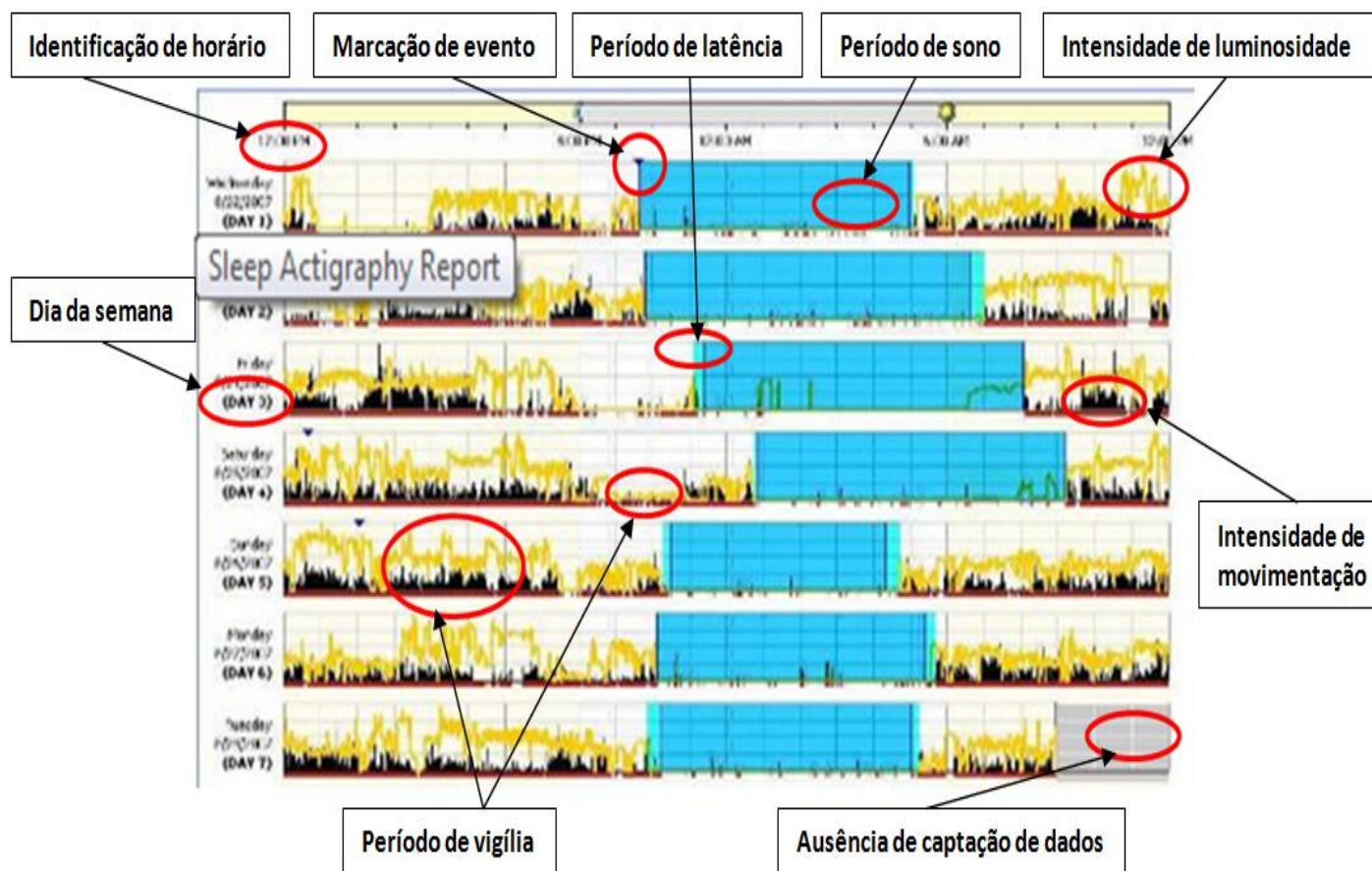


Figura 5: Actograma representativo de participante da *coorte* ELSA-Brasil em um período de 7 dias consecutivos. Cada linha da figura representa um dia de utilização. As cores da figura representam as variáveis captadas pelo actígrafo. **Preto:** presença e intensidade de movimentação. **Amarelo:** presença e intensidade de luminosidade. **Vermelho:** período de vigília. **Azul:** período de sono. **Verde:** latência ou vigília durante o período deitado; **Cinza:** ausência de captação de dados.

1.2.2 Longa duração do sono- LDS

Ao contrário da CDS, que é muito comum na população geral, a LDS parece ser uma característica incomum na população. Dados sobre sua prevalência também apresentaram diferentes metodologias, apesar disto, demonstraram baixas estimativas. Nos Estados Unidos, dados do estudo *NHANES*, uma amostra representativa da população que utilizou avaliação subjetiva da duração do sono, mostrou prevalência de duração do sono de 2%.⁸³ Também

nos Estados Unidos, a *coorte* MESA encontrou resultados semelhantes utilizando avaliação objetiva do sono por meio da actigrafia de pulso por sete dias.⁴⁷ No Brasil, dados do núcleo de São Paulo do estudo ELSA-Brasil que também utilizou actigrafia de punho para avaliação da duração do sono mostrou menos de 6% dos participantes apresentavam média de duração de sono maior que 8 horas e que menos de 1% dos participantes apresentaram duração de sono maior que 9 horas.⁸⁴ Talvez pela baixa prevalência desta condição, o corpo de evidência relacionado à LDS é menor quando comparado à CDS.⁴² Da mesma forma que a CDS, a LDS tem sido associada a condições que elevam o risco cardiovascular incluindo intolerância à glicose,^{85,86} diabetes,^{44,85-87} HAS⁸⁷ e a eventos cardiovasculares como AVC fatal e não fatal.⁸⁷⁻⁸⁹ Dentre os potenciais mecanismos para estas condições estão a elevação dos níveis de marcadores metabólicos, inflamatórios e pró-trombóticos como colesterol,⁹⁰ PCRus,^{91,92} IL-6^{92,93} e fibrinogênio.^{91,93} A LDS também tem sido associada à mortalidade.⁹⁴⁻⁹⁶ Entre os mecanismos potenciais estão a coexistência de outros distúrbios de sono como a presença de AOS, fragmentação dos sono, além da presença de fadiga e depressão.⁴² No entanto cabe ressaltar que estes mecanismos são meramente especulados para explicar o aumento da morbidade atribuída à LDS.

1.3 Insônia

Insônia é a queixa de sono mais comum na população geral.^{97,98} Segundo a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação de Psiquiatria dos Estados Unidos [DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

Disorders), a insônia é caracterizada por queixas de insatisfação predominantes com a quantidade ou a qualidade do sono associadas a um (ou mais) dos seguintes sintomas: 1. Dificuldade para iniciar o sono 2. Dificuldade para manter o sono, que se caracteriza por despertares frequentes ou por problemas para retornar ao sono depois de cada despertar. 3. Despertar antes do horário habitual com incapacidade de retornar ao sono. A perturbação do sono causa sofrimento clinicamente significativo e prejuízo no funcionamento social, profissional, educacional, acadêmico, comportamental ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. Além disto, as dificuldades relacionadas ao sono ocorrem pelo menos três noites por semana durante pelo menos três meses.⁹⁷ Impactos negativos da insônia na saúde são relatados como redução na atenção, má concentração, aumento da irritabilidade diurna, absenteísmo ao trabalho. A insônia crônica está associada a transtornos depressivos, redução na qualidade de vida e a desfechos cardiovasculares.^{97,98}

Apesar das queixas frequentes sobre insônia e da elevada prevalência relatada em estudos anteriores, a definição de insônia bem como seus critérios diagnósticos mudaram ao longo do tempo. Há quase 20 anos atrás já eram computados mais de 50 estudos envolvendo amostras representativas da população para estimar a prevalência de insônia em todo o mundo.⁹⁹ Deste modo, os estudos que avaliaram a prevalência de insônia utilizaram diversos critérios como apenas a presença de sintomas sem critério, frequência de critérios de insônia, severidade de critérios, sintomas de insônia associados à presença de consequências diurnas, insatisfação com a quantidade e a qualidade do sono e diagnóstico baseado no DSM-4.⁹⁹ Além disto, estudos de base populacional avaliaram a prevalência de insônia com critérios objetivos, por meio da polissonografia.¹⁰⁰ Por este motivo, a comparação de resultados entre estudos deve ser feita com cautela, pois nos encontramos diferentes estudos há grande diversidade sobre a ausência de padronização em sua definição,¹⁰¹ critérios diferenciados para queixas de insônia e a insônia como diagnóstico clínico. Deste modo há relatos na

literatura de prevalência de insônia entre 4% a 40% na população.⁹⁹ No Brasil, utilizando critérios do DSM3 e DSM4, foi relatada a prevalência de insônia de 32% na cidade de São José do rio Preto.¹⁰² O estudo EPISONO (*Epidemiologic Sleep Study*) realizado na cidade de São Paulo mostrou que 44,8% dos participantes apresentaram sintomas de insônia. Além disto, os autores classificaram a insônia por meio de critérios subjetivos validados e por meio de critérios objetivos com a polissonografia. De acordo com o DSM-4 neste mesmo estudo, a prevalência de insônia foi de 15%. Já pela ótica da polissonografia, foi notada a prevalência de insônia de 32% na população estudada.¹⁰⁰

Impactos negativos da insônia na saúde são relatados como redução na atenção, má concentração, aumento da irritabilidade diurna, absenteísmo ao trabalho, transtornos depressivos e redução na qualidade de vida.^{97,98} Porém, recentes evidências apontam para que a insônia associada à CDS seja um fenótipo mais grave deste distúrbio do sono com maior morbidade cardiovascular.¹⁰³ Tal fato torna-se importante, pois a percepção equivocada da duração do sono entre pacientes com insônia e duração normal do sono (>6 horas) é muito comum.¹⁰⁴

O elo entre insônia e morbidade cardiovascular ainda não estão totalmente esclarecidos, porém, alguns mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos¹⁰³ como disfunção autonômica por meio do aumento da atividade simpática e redução da variabilidade da frequência cardíaca.^{105,106}

A coexistência de insônia e CDS mostrou estar associada à elevação do risco cardiovascular em estudos envolvendo coortes com número elevado de participantes. Insônia e CDS mostrou estar associada a HAS,^{107,108} diabetes,¹⁰⁹ incidência de IAM,¹¹⁰ e mortalidade.¹¹¹ Da mesma forma, a coorte *Penn-State* mostrou associação independente entre homens que dormiam em média menos de 6 horas e insônia com mortalidade (OR = 4.00; IC 95%= 1,14 – 13,99).¹¹² Como anteriormente relatado, as definições de insônia bem

como os critérios de avaliação de insônia variaram entre os estudos, porém mostraram dados consistentes entre a presença de insônia, CDS e morbi-mortalidade cardiovascular. Além disto, a coexistência de insônia e CDS parece estar associada à desregulação metabólica e inflamatória. Voluntários de meia-idade não diabéticos apresentaram redução na secreção de insulina com sem impactar na glicemia de jejum ou na hemoglobina glicada.¹¹³ Em um estudo envolvendo mais de dois mil participantes da *coorte* CARDIA, marcadores de inflamação como PCRus e IL-6 mostraram-se mais elevados na presença de insônia e CDS.¹¹⁴

1.3 Eficiência do sono

Eficiência do sono refere-se ao período de permanência no leito gasto efetivamente durante o sono e é utilizada como medida de qualidade e continuidade do sono.^{74, 79,97} Isto acontece pela diferenciação de períodos de maiores e menores taxas de movimento que são captados pelo actígrafo e interpretados pelo *software* do dispositivo. Do exposto acima, actigrafia diferencia sono da vigília por meio do sinal mecânico do movimento do segmento corporal diferentemente da polissonografia que se utiliza de sinais neuroelétricos por meio do eletroencefalograma, eletrooculograma e eletromiograma sendo assim método de escolha para avaliar com precisão os estágios do sono.^{74, 100,115} Apesar desta diferença de princípios na diferenciação entre sono e vigília, a actigrafia também tem mostrado boa performance quando comparada à polissonografia em pacientes com AOS.¹¹⁶ Por outro lado, a avaliação subjetiva da eficiência do sono pode não refletir padrões da medida objetiva de eficiência do sono como acontece na duração do sono.⁷⁸ Em adultos de meia-idade, fatores psicossociais

como estresse no trabalho mostraram maior discrepância entre avaliação subjetiva e objetiva da eficiência do sono independente de fatores de confusão como gênero, idade, IMC e estado civil.¹¹⁷

A redução da eficiência do sono tem produzido consequências negativas como sintomas incluindo sonolência excessiva diurna, piora do estado de humor, atenção e estresse,¹¹⁸ conforme demonstrado por meio da avaliação de marcadores como o cortisol.¹¹⁹ Do ponto de vista cardiovascular, foi demonstrado que a redução da eficiência do sono também influencia fatores de risco como a pressão arterial (PA).^{120,121} Utilizando pontos de corte de 90% na eficiência do sono em 904 participantes com idade superior a 20 anos, Hirata e colaboradores 2019, demonstraram que a redução na eficiência objetiva do sono elevou o risco para HAS em 62% [RR (risco relativo) 1,62 IC 95% 1,15 2,28]. A coexistência de CDS nos participantes elevou o risco para HAS nos participantes em 96% (RR 1,96 IC 95% 1,23 3,13) independente de fatores como gênero, idade, IMC, tabagismo e etilismo.¹²¹ Em adolescentes a redução da eficiência do sono mostrou impacto ainda maior na pressão arterial como demonstrado pelo RR 3,5 (IC95% 1,5 8,0) para HAS independente de idade, IMC, e variáveis socioeconômicas.¹²⁰ Além disto, a redução da eficiência do sono está associada à redução do descenso noturno quando utilizado 10% de queda de valores de pressão sistólica em voluntários utilizando monitorização ambulatorial da PA¹²² e com a hipertensão arterial resistente.⁷⁴ Os mecanismos responsáveis pela manutenção de valores de pressão arterial em indivíduos com redução da eficiência do sono ainda estão em investigação. A redução da eficiência do sono mostrou estar associada à inflamação, pois mostrou associação com menores valores de eficiência do sono tanto em homens¹²³ quanto em mulheres¹²⁴ em participantes com valores elevados de IL-6. Além da elevação da IL-6, modelos animais também disfunção endotelial e alterações vasculares estruturais.¹²⁵

Do ponto de vista epidemiológico, duas coortes avaliaram padrões de sono incluindo a eficiência do sono por meio da actigrafia recentemente. Participantes da coorte de base populacional HEIJO-KYO que contou com 1127 idosos japoneses com pior quartil de eficiência do sono apresentaram maiores elevações na PA noturna [sistólica (4,7 mmHg IC 95%: 2 7,3)] [diastólica 3,3mmHg IC 95%: 0,9 3,7)] quando comparado aos demais participantes.¹²⁶ Porém, os autores não avaliaram a coexistência de eventos respiratórios durante o sono. Os dados sobre a pressão arterial parecem ter consistência, pois a coorte norte-americana *Sleep Ancillary Study to the Hispanic Community Health Study / Study of Latinos* que envolveu mais de dois mil participantes também mostrou associação entre a redução da eficiência de sono e a HAS. De forma interessante, os autores mostraram esta associação independente de outros distúrbios do sono como a presença da AOS, da CDS e da insônia.¹²⁷

Após esta introdução com as características dos distúrbios de sono apresentados no presente estudo e seu potencial impacto sobre o risco cardiovascular necessitamos citar, algumas dúvidas na literatura necessitam ser pontuados: 1) não está claro se a AOS está associada à desregulação metabólica e inflamatória independente da obesidade. Por exemplo: apesar de estudos anteriores demonstrarem associação entre a AOS e a PCRus,^{33,128,129} alguns autores negaram esta hipótese atribuindo a associação entre AOS e a PCRus à obesidade;^{32,130,131} 2) A coexistência de mais de um distúrbio de sono no mesmo indivíduo um fenótipo comum. Aproximadamente 1/3 dos indivíduos com AOS possui outro distúrbio de sono;^{132,133} 3) Os estudos que avaliaram o potencial deletério da AOS sobre o risco cardiovascular não avaliaram a presença de outros distúrbios de sono concomitantes no mesmo indivíduo. Desta forma, o seguinte projeto foi proposto para explorar os objetivos citados na página seguinte.

2 Objetivo

Avaliar se a AOS está associada de forma independente com alterações de parâmetros metabólicos, inflamatórios e pró-trombóticos em adultos de meia-idade levando-se em consideração ajustes para fatores de risco cardiovascular tradicionais e condições / distúrbios do sono tais como duração do sono, eficiência objetiva do sono e insônia.

3 Hipótese

A AOS está associada às alterações de marcadores metabólicos, inflamatórios e pró-trombóticos independente de fatores de risco tradicionais e condições / distúrbios do sono descritos anteriormente.

4.0 Metodologia

4.1 Casuística

Os dados deste estudo transversal é parte integrante do projeto “*Associação da Apneia Obstrutiva do Sono e da Curta Duração do Sono com marcadores metabólicos, inflamatórios e pró-trombóticos no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA-Brasil*”, aprovado no Comitê de Ética do Hospital Universitário da USP (número 1478/15) e desenvolvido no Hospital Universitário da USP.

Trata-se de um estudo transversal realizado em um subamostra de participantes. O desenho do estudo matriz foi publicado anteriormente.¹³⁴ Resumidamente, o ELSA-Brasil é um estudo de coorte de funcionários não terceirizados com idade entre a 35 anos e 74 de instituições públicas de ensino superior e pesquisa integrantes do consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq 02/05 com participação de 6 instituições de ensino superior/pesquisa: Universidade Federal da Bahia (BA), Fundação Oswaldo Cruz Fiocruz (RJ), Universidade Federal de Minas Gerais (MG), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (RS), Universidade Federal do Espírito Santo (ES) e Universidade de São Paulo (SP).

Um dos objetivos do ELSA-Brasil é investigar o desenvolvimento e progressão de doenças crônicas clínicas e subclínicas, particularmente doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes e seus fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais.

4.2 Participantes

Uma amostra aleatória de participantes de meia idade no intervalo de 35 e 54 anos provenientes dos 5.061 participantes do núcleo de São Paulo do ELSA-Brasil foi convidada por meio de telefonemas ou e-mail a participar deste estudo. Foram incluídos participantes de ambos os gêneros. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes. Foram excluídos os participantes que apresentaram recusa à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), gestantes, recusa à realização do estudo do sono, presença de apneia do sono de predominância central, tratamento prévio para distúrbios do sono: pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), avanço mandibular, uso de oxigênio, diagnóstico prévio de diabetes [glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou glicemia 2hs (glicemia após 2 horas de sobrecarga de glicose) - pós teste oral de tolerância à glicose com 75g de dextrose ≥ 200 mg/dL ou Hb glicada (hemoglobina glicada) $\geq 6,5\%$], ¹³⁵ portadores de DCV definida como história positiva de qualquer um dos eventos cardiovasculares: infarto agudo do miocárdio, angina pectoris, ataque isquêmico transitório, AVC, doença arterial periférica; e portadores de obesidade grau III (IMC ≥ 40 kg/m²). Além disto, foram excluídos os participantes com turno de trabalho em período variável (diurno e noturno) e participantes com horário de trabalho fixo no período noturno, pois já é conhecido que indivíduos com alterações do ciclo circadiano podem por si só determinar alterações nos marcadores inflamatórios. ¹³⁶

Todos os participantes foram submetidos a avaliações de acordo com a metodologia ELSA-Brasil. ¹³⁴ As avaliações incluíram entrevistas sobre estado socioeconômico e de saúde por meio de questionários validados, coletas de amostra de sangue com procedimentos padronizados e avaliações antropométricas. O peso corporal e a altura foram medidos usando balanças eletrônicas calibradas e um estadiômetro rígido fixo, e os participantes usavam

roupas leves e sem sapatos. O IMC foi calculado como peso (quilogramas) dividido por altura quadrada (metros). A circunferência da cintura foi medida com uma fita inextensível. A PA foi aferida três vezes após um descanso de 5 minutos na posição sentada. A média da segunda e terceira medida foi utilizada nas análises.

4.3 Avaliação dos marcadores inflamatórios, metabólicos e pró-trombóticos

Após um período de jejum típico durante a noite, amostras de sangue foram obtidas para várias determinações no Serviço de Laboratório Clínico do Hospital Universitário da USP. Para todos os procedimentos laboratoriais, o estudo ELSA-Brasil apresentou padrões rigorosos bem descritos em um artigo sobre aspectos pré-analíticos, incluindo a escolha do local de coleta, identificação e preparação de participantes, identificação dos locais de coleta, aplicação de torniquetes, administração de técnicas de punção venosa, ordenação da coleta de tubos, coleta em volume, manuseio de tubos e processamento de amostras biológicas e centrifugação, congelamento e transporte de material biológico.¹³⁷ A glicemia plasmática foi medida pelo método de hexoquinase (*ADVIA Chemistry, Siemens, Deerfield, IL, EUA*) e o perfil lipídico foi determinado pelo ensaio enzimático colorimétrico (*ADVIA Chemistry, Siemens, Deerfield, IL, EUA*), colesterol e LDL foi calculado por meios da equação de Friedewald. Quando a concentração de triglicérides foi superior a 400 mg/dL, o nível de LDL foi medido diretamente. As alíquotas foram congeladas a oitenta graus Celsius negativos (-80°C) para determinações adicionais de hormônios, apolipoproteínas, marcadores de inflamação, moléculas de adesão de endotélio e fibrinogênio. Os kits ELISA também foram utilizados para a determinação de adiponectina e leptina (*Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY, EUA*), apolipoproteína B (Apo B), selectina-E e *transforming growth*

factor (TGF- β) (*Abnova Corp.*, Taipei, Taiwan). A IL-6, a interleucina-10 (IL-10), o *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) e a *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) foram determinados pela Bio-Plex1 Pro Human Cytokine Painel de análise 4-plex (Biorad, São Paulo, SP, Brasil). Os coeficientes de variação intra-ensaio variaram de 1,8 a 7,2%, com exceção do TGF- β que atingiu 10%. Os coeficientes inter-ensaio variaram de 0,9 a 9,1%, exceto TGF- β (12,7%) e selectina-E (14,4%). Detalhes e especificidades de cada marcador encontra-se no anexo 2

4.4 Avaliações do sono

A avaliação do sono foi feita por meio de questionários de hábitos de sono, actigrafia de punho e poligrafia respiratória por meio tipo de monitor portátil. Os detalhes desta monitorização do sono e da validação do monitor portátil na nossa amostra foram previamente publicados ^{84,138} descritos à seguir.

4.4.1 Questionários

4.4.1.1 Escala de sonolência de Epworth

A escala de sonolência de Epworth [*Epworth Sleepiness Scale* (ESS) ¹³⁹] foi aplicada para avaliar a presença de sonolência diurna excessiva. Este questionário é composto por 8 perguntas com escala de 4 pontos (0-3) em cada pergunta. A soma dos 8 itens do questionário pode variar de 0 a 24. As pontuações maiores que 10 são definidas como presença de sonolência diurna excessiva. O questionário encontra-se no anexo 1.

4.4.1.2 Presença de insônia

A presença de insônia foi avaliada por meio do questionamento direto ao participante sobre a presença de queixas de insônia. A presença de pelo menos um dos três itens a seguir foi considerado como presença de queixa de insônia: 1. Dificuldade de iniciar o sono; 2- Dificuldade de manter o sono / permanecer dormindo durante o período principal do sono e 3- Presença de despertar antes do horário previsto.

4.4.2 Actigrafia de pulso

A actigrafia de pulso foi realizada usando o actígrafo de pulso Actiwatch 2 (*Philips Respironics*[®] Bend, Oregon EUA) usado no punho não-dominante dos participantes durante 7 dias consecutivos, enquanto os participantes completaram um diário de sono durante o mesmo período. Os participantes foram instruídos a pressionar o botão de marcação de evento no equipamento no início e no final do período principal de sono em todos os dias de utilização do dispositivo. Os dados foram armazenados em épocas de 30 segundos e interpretados como sono ou despertar pelo *software Actiware Data* (*Philips Respironics*[®] Bend, Oregon EUA). O mesmo avaliador interpretou os dados da actigrafia e do diário de sono que foi utilizado para a edição de dados. O interior do actígrafo possui um cristal com propriedade piezo elétrica, sensível à aceleração e múltiplos planos de movimento, Este material funciona como um transdutor que sofre tensão após mudança na aceleração que compacta o material piezo elétrico e produz diferença de potencial elétrico, convertendo energia mecânica em energia elétrica.⁷⁹ O movimento é quantificado a cada vez que há superação do limiar de sensibilidade do cristal. O vigor do movimento é calculado a partir do

produto do tempo e número de superações do limiar de sensibilidade e da aceleração do punho. A quantificação do movimento é expressa pelo *software* em unidades denominadas *counts* e armazenados em épocas com durações entre 15 a 60 segundos.⁷⁹

Os dados provenientes da actigrafia foram: duração do sono (exclui os períodos de vigília durante a duração do sono), latência do sono (tempo aferido entre o deitar e o início do sono avaliado pela catigrafia), WASO (*wake after sleep onset*) (tempo vigília após o início do sono) e o número de despertares após o início do sono e eficiência do sono (a percentagem de tempo na cama gasto exclusivamente para dormir. Esta variável foi derivada da divisão da duração do sono pelo tempo na cama). O *software Actiware Data* expressa a duração do sono, latência do sono e WASO como média de tempo durante o período de utilização do dispositivo. Já a eficiência do sono foi expressa pelo *software Actiware Data* como média de percentagem de eficiência de sono no período de utilização do dispositivo. A CDS foi classificada de acordo com a recomendação da Associação Americana de Medicina do Sono (AASM)⁴³ por meio da média de duração do sono no período de 7 dias de utilização da actigrafia <6 h. Já duração normal do sono foi definida como uma média de duração do sono entre 6 e 8 horas. A LDS foi definida como média de duração do sono maior ou igual a oito horas.

4.4.3 Poligrafia respiratória

A avaliação da presença de AOS foi conduzida pelo sistema de diagnóstico portátil padrão nível 3 Embletta Gold (*Natus Medical Inc.*, Ontário, Canadá). Os resultados foram classificados de acordo com a AASM de 2012.¹³ A apneia foi definida como cessação do fluxo aéreo ($\geq 90\%$) e com o mínimo de 10 segundos de duração. A hipopneia foi definida

como uma redução $\geq 30\%$ do fluxo aéreo (a partir do sinal da cânula nasal) ou da amplitude da soma dos sinais de indutância das cintas abdominal e torácica, com uma duração mínima de 10 segundos e com uma dessaturação $\geq 3\%$.

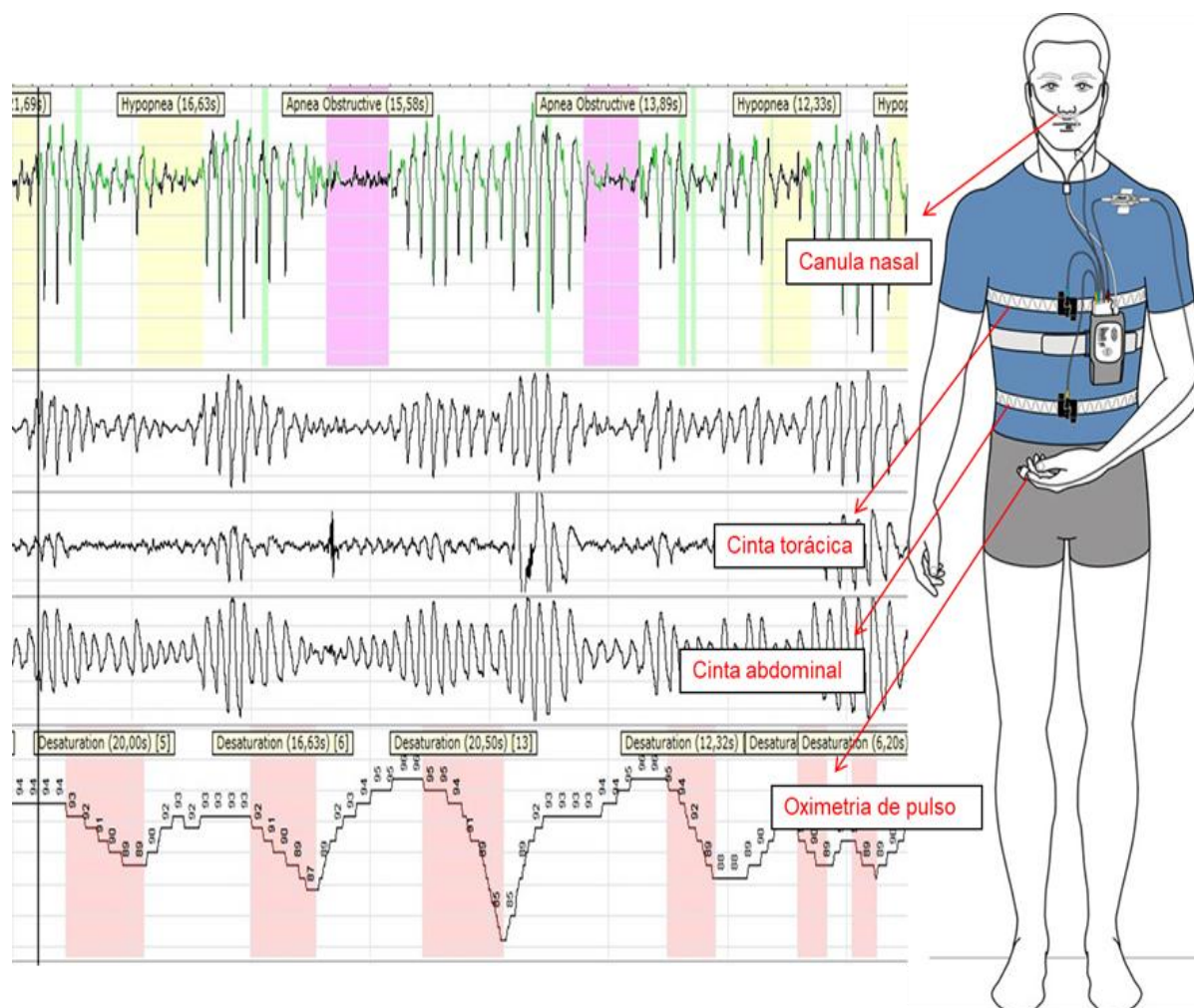


Figura 7: Montagem e um exemplo da tela do exame de poligrafia com o monitor portátil Embletta Gold™.

No presente estudo a AOS foi definida por um IAH ≥ 15 eventos por hora de registro (ou seja, limitada aos casos moderados a graves deste distúrbio do sono). Tal escolha foi baseada em evidências recentes de que a AOS leve parece não ter impacto cardiovascular significativo.¹⁴⁰

4.4.4 Análise estatística

Os dados foram expressos como médias e desvios-padrão (DP) ou como medianas e intervalos interquartil. A inspeção visual da curva normal e o teste de Kruskal-Wallis foram utilizados para testar a normalidade de variáveis contínuas. As variáveis com distribuição assimétrica foram transformadas em logaritmo natural (LN) para tentar a normalidade antes da análise de dados para a realização de análises paramétricas. Nas tabelas, os valores foram retornados à escala natural. As variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagem. Além da amostra geral, os participantes foram categorizados em grupos de acordo com a presença de AOS. Variáveis contínuas foram avaliadas por ANOVA (Análise de variância) e as frequências foram comparadas pelo teste de qui-quadrado. A regressão linear foi utilizada para avaliar a associação independente entre AOS e os biomarcadores metabólicos, inflamatórios e pró-trombóticos que apresentaram tendência à diferença estatística significativa definida por valores de $p < 0,2$ como previamente descrito.¹⁴¹ Foram estimados os valores do coeficiente de correlação beta (β) e o intervalo de confiança a 95% (IC 95%) nos diferentes modelos de regressão de ajuste progressivo. O modelo 1 incluiu sexo, idade, raça, IMC, tabagismo e uso regular das seguintes medicações: diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueador dos receptores de angiotensina (BRA), bloqueadores de canal de cálcio, beta bloqueadores, ácido acetil salicílico (AAS) e estatinas. O modelo 2 consistiu do modelo1 acrescido da duração do sono. O modelo 3 consistiu do modelo 2 acrescido a eficiência do sono. O último modelo (modelo 4) incluiu o modelo 3 acrescido da presença de insônia. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o Pacote Estatístico para Ciências Sociais, V.17.0 para *Windows* (SPSS[®] Inc., Chicago, Illinois, EUA). Para todos os testes, os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

5 Resultados

No período de 18 meses, foram convidados a participar do estudo 998 participantes, sendo que 861 aceitaram realizar a actigrafia e a poligrafia respiratória. A amostra final consistiu de 708 participantes que cumpriram todos os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo. Destes, 27 participantes (3,1%) necessitaram repetir o exame da actigrafia de punho devido problemas técnicos. Da mesma forma, 35 participantes (4%) necessitaram repetir o exame da poligrafia respiratória. Além disto, 15 participantes que apresentavam jornada de trabalho no período noturno foram também excluídos. Os detalhes estão exibidos na fluxograma de execução do estudo (figura 6).

Da amostra inicial de 808 participantes foram excluídos mais 100 participantes que apresentaram valores da PCRus superiores a 10 mg/L. Do ponto de vista cardiovascular estes valores não são utilizados como referência devido a elevada probabilidade de vieses como a probabilidade processo infeccioso transitório ou outra resposta de fase aguda no tempo da coleta das amostras¹⁴². Tal cuidado nesta exclusão destes pacientes é para evitar que um eventual processo infeccioso pudesse influenciar não somente a PCRus mas os demais marcadores estudados. Assim, a amostra do presente estudo totalizou 708 participantes conforme demonstrado anteriormente no diagrama de execução do estudo. Detalhes do processo de recrutamento incluindo causas de exclusão estão demonstrados na figura 7 (fluxograma de execução do estudo).

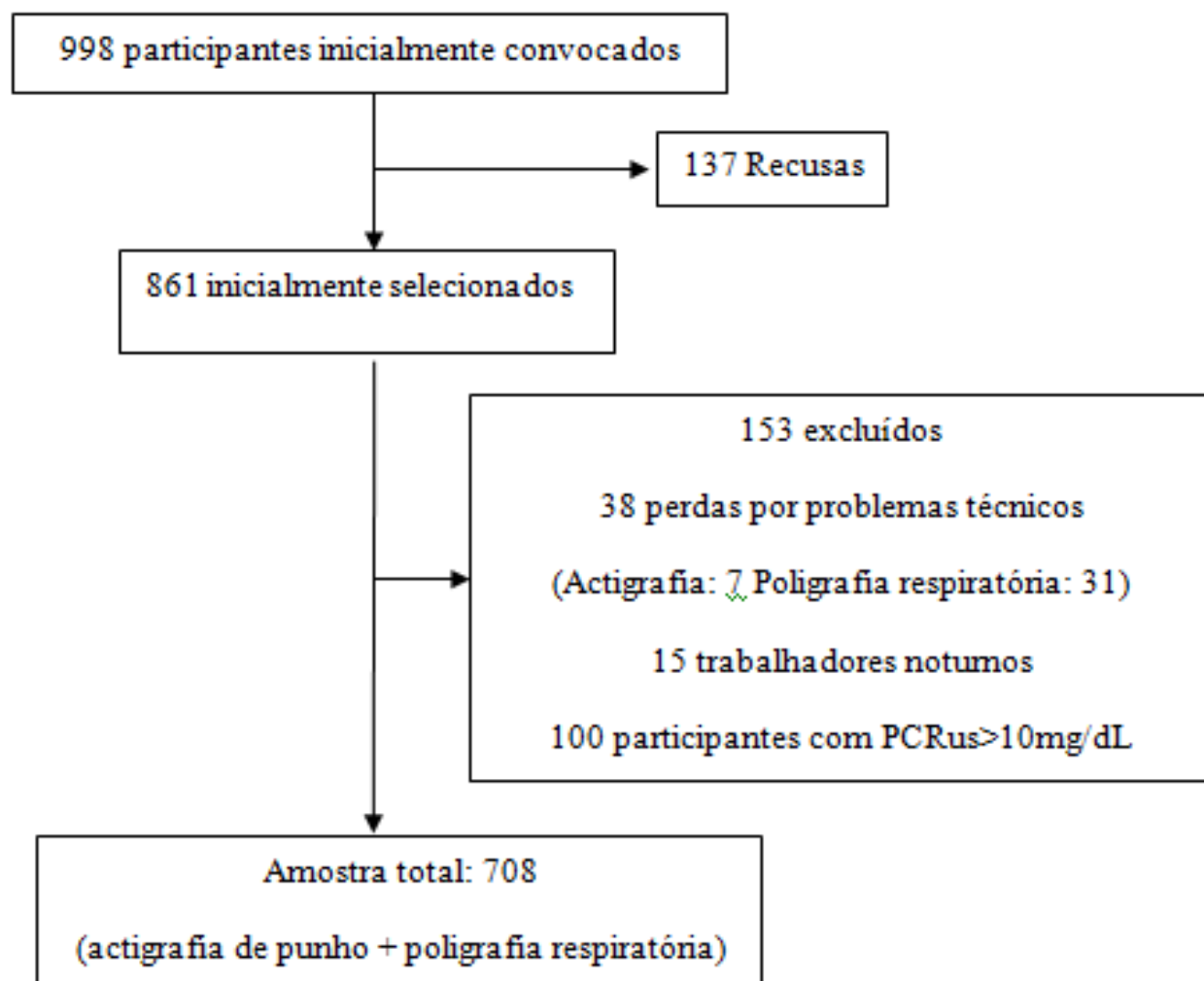


Figura 7: Fluxograma de execução do estudo

As características antropométricas, demográficas, clínicas e relacionadas ao sono dos participantes estão descritas na tabela 1. Em geral, a população estudada foi composta de adultos de meia-idade com presença de sobrepeso entre os participantes. Em comparação aos indivíduos sem AOS, aqueles com AOS eram mais velhos, predominantemente do sexo masculino, e apresentavam maiores medidas antropométricas referentes à adiposidade. Além disso, os participantes com AOS apresentaram maior frequência de HAS e uso regular de vários medicamentos do que os participantes sem AOS. Não foram detectadas diferenças em

relação à raça e ao tabagismo. Em relação às características do sono, participantes com AOS apresentaram menor duração e eficiência objetiva do sono, menor proporção de participantes com LDS, maior proporção de participantes com CDS, maiores valores de WASO, número de despertares, latência e Epworth, além de maiores valores de sonolência excessiva diurna, IAH, $SpO_2 < 90\%$ e SpO_2 mínima. Não foram detectadas diferenças nas queixas de insônia.

A tabela 2 mostra a distribuição dos marcadores metabólicos, inflamatórios e pró-trombóticos. Todos os parâmetros do metabolismo da glicose, exceto a hemoglobina glicada, foram significativamente maiores nos participantes com AOS quando comparado aos participantes sem AOS. Da mesma forma, os participantes com AOS também apresentaram pior perfil lipídico composto pelo colesterol total e suas frações. O mesmo comportamento foi observado para a PCRus enquanto que os marcadores adiponectina, selectina-E e o MCP-1 exibiram valores de tendência à diferença estatística com valores de $p < 0,2$ na análise univariada.

A análise de regressão linear multivariada (Tabela 3) mostra a presença da associação positiva independente entre AOS e colesterol total e a associação negativa independente com a adiponectina. O modelo de ajuste proposto neste estudo com incremento progressivo de variáveis relacionadas aos diferentes distúrbios / condições do sono mostrou que as associações permaneceram significativas em todos os modelos, destacando-se o modelo totalmente ajustado que incluiu sexo, idade, raça, tabagismo, IMC, uso regular de medicamentos como BRA, IECA, bloqueador de canal de cálcio, beta bloqueador, diurético, AAS, estatinas, duração do sono, queixas de insônia e eficiência do sono, um marcador bem estabelecido de fragmentação do sono.

Tabela 1: Características demográficas, antropométricas e clínicas dos participantes de acordo com a presença de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

Características	TOTAL N=708 (100%)	Sem AOS n=520 (73.2%)	AOS n=188 (26.8%)	P
Masculino n (%)	313 (44,2)	122 (64,9)	188 (36,1)	<0,001
Idade (anos)	45±4	45±5	47±6	<0,001
Raça, (%)				0,151
Branca	65,9	68,0	60,1	
Negra	18,6	17,2	22,5	
Outras	15,5	14,8	17,4	
IMC (Kg/m ²)	26,1±4,1	25,1±3,7	28,7±4,0	<0,001
Circunferência da cintura, cm	86,4±11,3	83,5±10	94,2±11	<0,001
Relação Cintura/quadril	0,87±0,08	0,85±0,07	0,91±0,07	<0,001
Circunferência do pescoço, cm	36,6±4,0	35,6±3,6	39,3±3,9	<0,001
Queixas de insônia, (%)	25,1	24,8	26,1	0,402
Escala de Sonolência de Epworth	9±4	9±5	10±5	0,031
Sonolência diurna excessiva, (%)	36,1	34,0	41,7	0,038
IAH (eventos/hora)*	7,5 (3,4 15,9)	4,8 (2,3 9,2)	24,9 (19,2 36,8)	<0,001
Tempo SpO ₂ < 90% *	0,2 (0 1,6)	0 (0 0,4)	2,9 (1,1 9,4)	<0,001
SpO ₂ mínima (%)*	87 (83 90)	89 (86 91)	81 (76 84)	<0,001
Duração objetiva do sono, min	392,3±56,0	399,4±59,1	372,6±59,3	<0,001
Curta duração do sono (%)	27,4	21,5	43,6	<0,001
Longa duração do sono (%)	42 (5,9%)	37 (7,1%)	5 (2,7%)	0,016
Eficiência do Sono, (%)	83,1±6,0	84±5,2	80,7±7,3	<0,001
Latência do sono*	17,9 (10,6 30,9)	17,8 (10,4 30,0)	18,3 (10,6 34,9)	0,033
WASO, min *	39,8 (30,9 52,6)	39,3 (30,1 51,0)	41,0 (33,2 56,4)	0,004
Awake*	32,4 (25,6 39,4)	31,7 (25,4 38,4)	34,0 (25,6 42,8)	0,001
HAS, (%)	19,4	15,4	30,3	<0,001
Dislipidemia, (%)	23,9	22,5	27,7	0,094
Medicações				
Diureticos, (%)	8,2	5,0	17,0	<0,001
IECA,(%)	8,3	6,0	14,9	<0,001
BRA,(%)	5,2	3,8	9,0	0,007
Bloqueador Canal de Cálcio, (%)	2,4	1,0	6,4	<0,001
Beta bloqueador, (%)	5,2	4,4	7,4	0,083
AAS, (%)	2,3	1,5	4,3	0,037
Estatinas, (%)	10,9	9,8	13,8	0,086
Tabagismo, (%)				0,102
Não	69,2	70,0	67,0	
Sim	13,1	14,0	10,6	
Ex	17,7	16,0	22,3	

Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico; AOS: apneia obstrutiva do sono; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina CDS: curta duração do sono, HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAH: índice de apneia e hipopneia; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina IMC: Índice de massa corporal, SpO₂: saturação periférica de oxigênio. Dados descritos como porcentagens para variáveis categóricas e diferença entre grupos através do teste do qui-quadrado. *Dados expressos como mediana e intervalo interquartil. Dados expressos como médias e desvio padrão para variáveis contínuas após avaliação de normalidade e diferença entre variáveis contínuas avaliadas por ANOVA análise de variância.

Tabela 2: Distribuição dos marcadores metabólicos, inflamatórios e pró trombóticos de acordo com a presença de Apneia Obstrutiva do Sono AOS

	TOTAL N=708 (100%)	Sem AOS n=520 (73,2%)	AOS n=188 (26,8%)	P
Marcadores (unidades), N				
Glicemia jejum (mg/dL), 708	102± 11	101±7	106±16	<0,001
Glicemia 2hs (mg/dL), 664	121±26	118±26	128±23	<0,001
HbA1c (%), 668	5,2±0,6	5,2±0,5	5,3±0,7	0,053
HOMA-IR, 705	1,7±1,4	1,5±1,3	2,3±1,6	<0,001
Insulina de Jejum (µU/mL), 706	6,7±5,4	6,1±5,0	8,7±6,1	<0,001
Insulina 2 hs (mcU/mL), 682	51,7±47	47,5 (46,4)	63,6±46,5	<0,001
Colesterol Total (mg/dL), 708	208±37	204±35	218±40	<0,001
Triglicérides (mg/dL), 708	129±73	113±63	152±88	<0,001
HDL-colesterol (mg/dL), 708	55±13	55±12	52±12	<0,001
LDL-colesterol (mg/dL), 708	128±32	126±30	136±35	<0,001
Adiponectina (mcg/mL), 660*	10,7 (6,7-15,7)	10,8 (6,5 15,9)	9,8 (5,9 13,4)	0,065
Apolipoproteína B (mg/dL), 666*	146,8 (88,7-218,0)	144,3 (88,8 211,1)	151,6 (111,8 261,1)	0,217
Leptina (ng/mL), 680*	12,2 (6,4 23,3)	13,2 (6,9 27,2)	11,8 (7,2 21,2)	0,248
Lipoproteína (a) (mg/dL), 677*	11,9 (8,7 17,9)	12,2 (8,8 17,9)	11,1 (8,0 16,7)	0,223
ADMA (umol/L), 686*	0,20 (0,1 0,2)	0,19 (0,1 0,2)	0,19 (0,1 0,2)	0,370
E-selectina (ng/mL), 697*	71,5 (41,9 116,9)	69,8 (42,1 115,5)	78,9 (44,1 126,4)	0,090
PCRus (mg/dL), 708*	1,1 (0,6 2,6)	1,0 (0,6 2,4)	1,6 (0,8 3,2)	0,002
Interleucina-6 (pg/mL), 691*	11,9 (9,1 16,1)	11,6 (8,5 15,4)	11,8 (9,1 15,8)	0,942
Interleucina-10 (pg/mL), 691*	2,4 (2,3 2,8)	2,4 (2,3 2,8)	2,4 (2,3 3,0)	0,502
TNF-α (pg/mL), 692*	9,3 (8,2 13,2)	9,3 (8,2 12,2)	9,8 (8,2 13,2)	0,807
MCP-1 (pg/mL), 690*	31,9 (18,8 54,9)	33,2 (19,0 56,5)	27,2 (15,6 51,4)	0,182
TGF-β (pg/mL), 689*	17,3 (9,2 25,3)	16,7 (8,1 24,6)	17,5 (10,1 24,9)	0,616
Fibrinogênio, (g/L), 708*	1,7 (1,5 1,9)	1,7 (1,5 1,9)	1,7 (1,5 1,9)	0,390

Abreviaturas: AOS: apneia obstrutiva do sono; **Glicemia 2hs:** glicemia após 2 horas de sobrecarga de glicose; **HbA1c:** hemoglobina glicada; **TNF-α:** fator de necrose tumoral alfa; **MCP-1:** proteína quimiotática de monócitos; **TGF β:** fator de transformação do crescimento beta; **ADMA:** dimetilarginina assimétrica; **HOMA:** Modelo de avaliação de homeostase – resistência à insulina; **PcRus:** proteína C reativa ultra sensível; **HDL:** high density lipoprotein; **Insulina-2hs:** Insulina após 2 horas de sobrecarga de glucose; **LDL:** low density lipoprotein. Valores expressos em média ± D.P. (desvio padrão) ou mediana e intervalo inter-quartil (I.Q.). Diferença entre grupos transformados em log e analisados por ANOVA. (Análise de variância)

Tabela 3: Modelos de regressão Linear multivariada para a associação entre Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) com marcadores metabólicos e inflamatórios estudados

Marcador	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3			Modelo 4		
	β	IC 95%	P	β	IC 95%	P	β	IC 95%	P	β	IC 95%	P
Glicemia jejum	1,972	-0,108 4,051	0,063	1,926	-0,166 4,018	0,071	1,825	-0,279 3,929	0,089	1,848	-0,256 3,951	0,085
Glicemia 2hs	4,412	-0,805 9,630	0,097	3,871	-1,355 9,096	0,146	3,857	-1,411 9,125	0,151	3,982	-1,271 9,236	0,137
HbA1c	-0,006	-0,122 0,111	0,925	-0,011	-0,128 0,106	0,856	-0,005	-0,123 0,113	0,929	-0,005	-0,123 0,113	0,935
Insulina de jejum	-0,030	-0,175 0,115	0,683	-0,021	-0,166 0,125	0,779	-0,032	-0,178 0,114	0,666	-0,033	-0,179 0,114	0,662
Insulina 2hs	0,091	-0,043 0,225	0,185	0,093	-0,042 0,229	0,175	0,096	-0,040 0,232	0,166	0,096	-0,040 0,232	0,167
HOMA	-0,056	-0,305 0,192	0,656	-0,053	-0,303 0,197	0,678	-0,065	-0,317 0,186	0,609	-0,067	-0,318 0,185	0,603
HDL-colesterol	1,225	-1,120 3,570	0,305	1,263	-1,096 3,623	0,294	1,557	-0,807 3,921	0,196	1,565	-0,801 3,931	0,194
LDL-colesterol	5,756	-0,390 11,922	0,066	5,485	-0,706 11,676	0,082	5,305	-0,923 11,503	0,095	5,179	-1,037 11,395	0,102
Triglicérides	11,232	-2,252 24,716	0,102	12,000	-1,556 25,556	0,083	12,895	-0,729 26,518	0,064	12,941	-0,695 26,577	0,063
Colesterol Total	9,177	2,149 16,205	0,011	9,087	2,016 16,158	0,012	9,357	2,244 16,469	0,010	9,245	2,138 16,352	0,011
Adiponectina	-0,219	-0,407 -0,031	0,022	-0,234	-0,423 -0,046	0,015	-0,254	-0,443 -0,065	0,008	-0,253	-0,442 -0,064	0,009
PCRus	-3,021	-0,245 0,138	0,583	-0,036	-0,228 0,157	0,716	-0,032	-0,225 0,162	0,747	-0,031	-0,224 0,163	0,755
E-selectina	-0,159	-0,326 0,009	0,064	-0,173	-0,341 -0,004	0,045	-0,167	-0,337 0,002	0,053	-0,168	-0,337 0,002	0,053
MCP-1	-0,065	-0,213 0,083	0,391	-0,074	-0,222 0,075	0,331	-0,064	-0,213 0,086	0,402	-0,064	-0,213 0,086	0,404

Abreviaturas: AOS: apneia obstrutiva do sono; **Glicemia 2hs:** glicemia após 2 horas de sobrecarga de glicose; **HbA1c:** hemoglobina glicada; **MCP-1:** *monocyte chemoattractant protein-1*; **HOMA:** *Homeostatic Model Assessment- Insulin Resistance*; **PCRus:** proteína C reativa ultra sensível; **HDL:** high density lipoprotein; **Insulina-2hs:** Insulina após 2 horas de sobrecarga de glicose; **LDL:** *low density lipoprotein*.

6 Discussão

O presente estudo utilizou uma amostra significativa de participantes de meia-idade, sem histórico de diabetes, que foram submetidos a múltiplas avaliações incluindo características clínicas, demográficas, antropométricas e a um painel de biomarcadores metabólicos, inflamatórios e pró-trombóticos séricos, além de uma avaliação abrangente do sono (investigando a presença de AOS, insônia, duração objetiva e fragmentação do sono). Por meio desta análise, nós encontramos uma associação entre a AOS com níveis mais baixos de adiponectina e com níveis mais altos de colesterol total. Estas associações de adiponectina e colesterol não foram explicados por fatores de risco tradicionais como idade, sexo, obesidade, coexistência de outros distúrbios de sono ou mesmo o uso regular de vários medicamentos. Por outro lado, diversos marcadores inflamatórios e pró-trombóticos tiveram maior alteração nos participantes com AOS, mas perderam a significância quando ajustados para os fatores de confusão descritos anteriormente. O conjunto destes dados, ao mesmo tempo em que sugere um papel potencial da AOS em alguns parâmetros metabólicos que podem contribuir para o aumento do risco cardiovascular atribuído a este distúrbio de sono,¹⁰ também enfatiza a importância de frequentes co-morbidades/fatores de risco comuns à DCV e à AOS que podem explicar a variabilidade de diversos dos marcadores estudados.

Estudos anteriores abordaram o impacto potencial da AOS / hipoxemia intermitente sobre a glicemia, metabolismo lipídico e aterosclerose.^{10,84,143-145} Ao mesmo tempo, um interesse crescente tem sido dedicado para explorar o impacto potencial de outros distúrbios de sono como a CDS/ privação do sono^{50,66,73,74} e insônia¹⁰⁷⁻¹¹¹ nestes diversos parâmetros. Porém, as diversas investigações não objetivaram uma avaliação abrangente de distúrbios de

sono. Na prática clínica, a co-existência de condições/distúrbios de sono é comum. Por exemplo, pacientes com AOS também podem apresentar CDS^{84,133} e / ou insônia¹⁴⁶ ou vice-versa. Portanto, uma análise abrangente do sono pode ajudar a explicar o papel potencial dos principais distúrbios de sono no metabolismo ou identificar fenótipos de maior risco quando existe interação entre eles. Usando essa abordagem, conseguimos encontrar uma associação independente da AOS com adiponectina mais baixa e níveis mais altos de colesterol total.

A adiponectina é um fator metabólico secretado exclusivamente pelo tecido adiposo. Esta proteína possui uma importante ação na homeostase energética e no metabolismo glicídico por métodos ainda não completamente esclarecidos.¹⁴⁷ Além disto, exerce função sobre a progressão da aterogênese e disfunção endotelial com efeito protetor aos mecanismos de isquemia e reperfusão devido suas propriedades anti-inflamatória, anti-oxidante, anti-aterogênica.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ O conhecimento das potenciais vias que explicam os efeitos da adiponectina vem de estudos experimentais baseados na ausência ou na administração de adiponectina. Após modificação genética experimental, camundongos que apresentaram redução e deficiência de adiponectina evoluíram com resistência à insulina, ganho de peso e o dobro do tamanho da camada neointimal em resposta à lesão vascular experimental, quando comparado aos camundongos selvagens (*wild-type*). Estes dados evidenciam o efeito protetor da adiponectina na resistência à insulina e na progressão da aterosclerose *in vivo*.¹⁴⁸ Também em modelo animal de isquemia-reperfusão miocárdica, a administração de adiponectina tanto em camundongos selvagens quanto em modelos *knockout* para adiponectina, apresentaram resistência à lesão miocárdica aguda. De forma interessante, camundongos com deficiência de adiponectina que não receberam exogenamente este hormônio apresentaram aumento da área de infarto¹⁵¹. Outro mecanismo protetor conferido à adiponectina foi demonstrado em culturas de células do endotélio da aorta de bovinos. A exposição à adiponectina foi capaz de

estimular a produção de óxido nítrico a partir de células do endotélio vascular da aorta de bovinos.¹⁵²

No que diz respeito ao possível efeito da AOS e de seus componentes sobre a adiponectina, as evidências ainda são escassas e nem sempre consistentes. De fato, embora diversos e uma metanálise¹⁵³⁻¹⁵⁷ sugiram uma associação da AOS com a diminuição da adiponectina, alguns estudos não mostraram esta associação.^{32,158} Parte desta heterogeneidade de resultado pode ser explicada pelas diferenças nas características amostrais das populações estudadas e pelos ajustes feitos. No nosso estudo, encontramos uma associação independente e inversa da AOS com a adiponectina realizando uma extensa correção para fatores de risco tradicionais e diversas condições/distúrbios de sono. As razões precisas para explicar a redução dos níveis de adiponectina em participantes com AOS não são claras, mas estudos experimentais mostraram que a hipóxia intermitente, uma característica da AOS, suprime a secreção de adiponectina pelos adipócitos¹⁵⁹ provavelmente mediada pelo impacto da hipóxia intermitente na ativação simpática¹⁶⁰ e no estresse oxidativo.^{161,162} A figura 8 mostra as principais ações da adiponectina e o potencial papel da AOS em reduzir (potencialmente pela ação da hipóxia no tecido adiposo) os níveis de adiponectina.

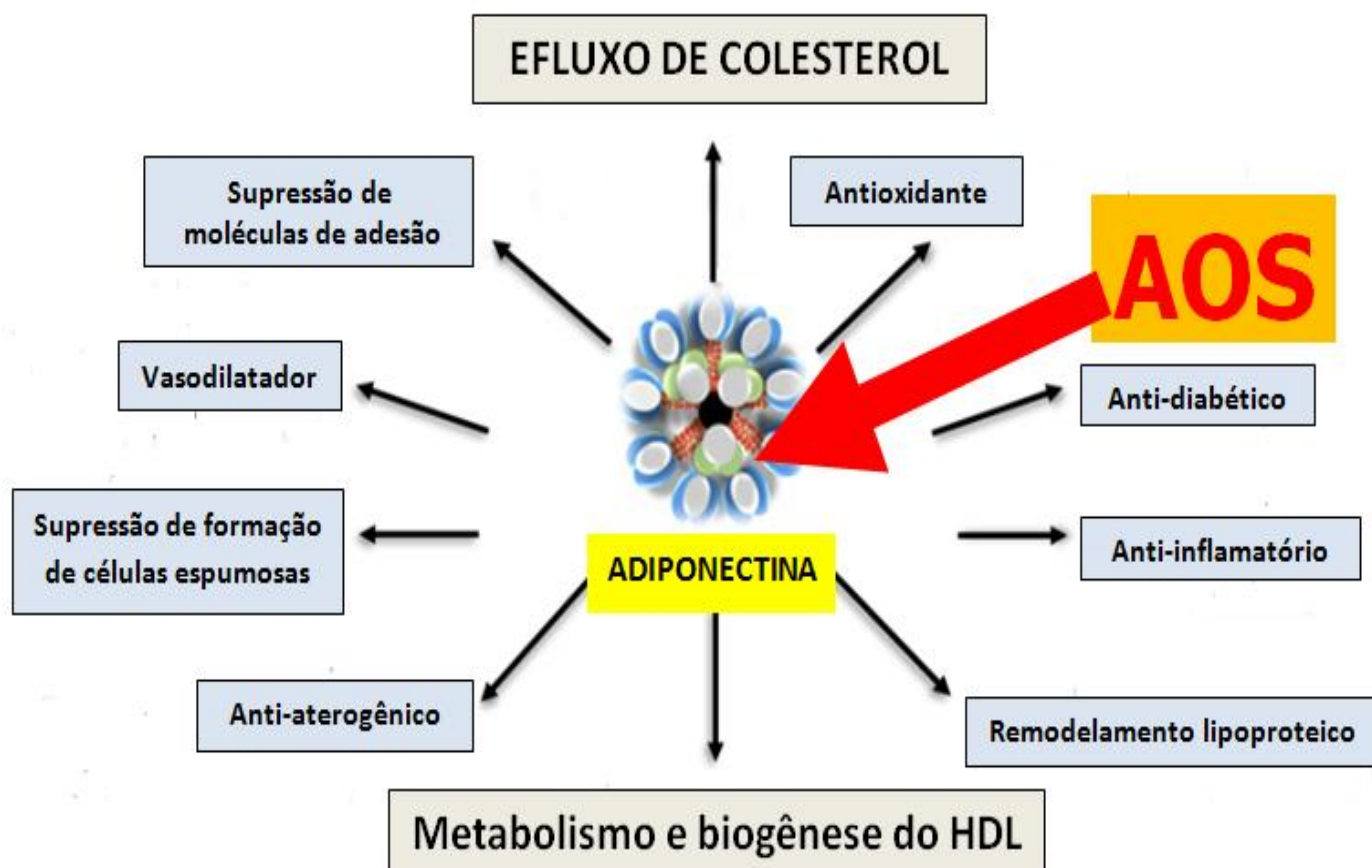


Figura 8: AOS sobre mecanismos cardioprotetores da adiponectina. Adaptado de: Haffane A, Gasbarrino K, Daskalopoulou SS. Adiponectin and cholesterol efflux. *Metabolism Clinical and Experimental* 2019; 153953

Outra via metabólica que a adiponectina se destaca é por sua ação como importante mediador do efluxo de colesterol (a etapa inicial na via reversa de transporte de colesterol, pela qual o excesso de colesterol nas células periféricas é exportado à circulação e posteriormente transportado em partículas de HDL).¹⁶³ Deste modo, um dos mecanismos anti-aterogênese da adiponectina envolve a capacidade de contribuir para o efluxo de colesterol.¹⁶³ Em nosso estudo, a AOS foi associada de forma independente com a redução da adiponectina e com um aumento nos níveis colesterol total, mas não aos níveis de HDL. Em teoria, poderíamos especular uma redução dos níveis de HDL consistente com a redução

da adiponecina nos participantes com AOS. No entanto, é importante destacar que a capacidade de efluxo de colesterol é uma medida da funcionalidade do HDL, não necessariamente da quantidade total desta lipoproteína.¹⁶³ De forma consistente, não está claro que a AOS pode reduzir os níveis de HDL, mas parece estar associada ao comprometimento da função do HDL.¹⁶⁴ Tan e colaboradores observaram que em pacientes com AOS, o IAH foi o principal fator determinante para a disfunção do HDL, que foi definida como a incapacidade do HDL limitar a oxidação do LDL e seus subprodutos.¹⁶⁴ Nossos achados também são consistentes com McArdle e colaboradores¹⁶⁵ que em um estudo caso-controle encontrou forte associação de AOS com o colesterol total, mas não HDL, em pacientes de meia idade do sexo masculino encaminhados para estudo do sono sem diabetes ou doença cardiovascular prévia. O aumento do colesterol total é um fator de risco bem conhecido para o aumento do risco cardiovascular. Dando suporte aos nossos achados, evidências experimentais sugerem que a hipóxia intermitente está associada ao aumento do colesterol sérico, estimulando a biossíntese de fosfolípidios e a inibição das vias de captação de colesterol no fígado em camundongos magros.¹⁶⁶ A hipóxia intermitente diminui os níveis de SRBP-1 (*Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1*) (proteína da ligação reguladora do esteroide de receptores lipídicos de alta densidade proteína-1), que é um regulador da captação de colesterol pelo fígado.¹⁶⁶ Curioso destacar que a principal partícula aterogênica (o LDL colesterol) esteve aumentada nos participantes com AOS, mas acabou perdendo a significância estatística após ajustes para fatores de confusão. Embora estas aparentes inconsistências (aumento do colesterol total, mas não do LDL colesterol ou da redução do HDL) não estejam claras, é possível especular que haja um papel da AOS em partículas de muito baixa densidade (as chamadas VLDL colesterol). Novamente, evidências experimentais envolvendo a hipóxia intermitente crônica em camundongos dão suporte à esta especulação.¹⁶⁷

Na análise de marcadores inflamatórios, este projeto teve o cuidado de excluir participantes que tivessem valores muito elevados que caracterizariam uma inflamação de origem não vascular, mas derivado de algum outro componente inflamatório ou infeccioso que poderia temporariamente exacerbar estes marcadores e potencialmente influenciar nos demais biomarcadores do metabolismo lipídico e glicídico. Dentro deste contexto, o nosso estudo transversal não foi capaz de mostrar associações independentes da AOS com marcadores inflamatórios e pró-trombóticos estudados. Este fato ocorreu mesmo antes dos ajustes para outras condições/distúrbios de sono. Isto sugere que o ajuste para os fatores de risco tradicionais incluindo a idade, o IMC, tabagismo etc. podem explicar a maioria da variabilidade destes marcadores. Como exemplo, está bem estabelecido o papel da gordura visceral sobre a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias, o que, em parte, podem ajudar a explicar o risco cardiovascular atribuído à obesidade.¹⁶⁸ O papel da inflamação no tecido adiposo pode contribuir para a expansão e remodelamento do tecido adiposo o que pode exacerbar por sua vez a hipóxia tecidual e contribuir não só para a ampliação desta inflamação mas também na facilitação à resistência à insulina.¹⁶⁹ Modelos animais de hipoxemia intermitente, a característica marcante da AOS, foi capaz de ampliar a hipoxemia crônica no tecido adiposo embora não tenha sido capaz de induzir um padrão de ciclagem semelhante à hipoxemia intermitente observada sistemicamente e em outros tecidos como o músculo e no fígado.¹⁷⁰ Este mesmo estudo mostrou que em camundongos magros, a hipóxia intermitente foi capaz de ampliar a liberação de citocinas inflamatórias no tecido adiposo, mas não em camundongos obesos. Na nossa coorte, tivemos uma significativa parcela de participantes com sobrepeso e obesidade, o que pode contribuir para explicar os nossos achados. É importante mencionar, no entanto, que este assunto é controverso, uma vez que alguns estudos clínicos apontam sim para um aumento de marcadores inflamatórios especialmente nas formas mais graves da AOS.¹⁷¹ Outro aspecto que pode ter influenciado

estes resultado sobre os marcadores inflamatórios foi uma tendência de maior uso de estatinas no grupo com AOS. Esta classe de medicação além de promoverem redução da dislipidemia também estão associadas à redução do processo inflamatório.^{172,173} Embora o uso destas medicações foi considerado no modelo de ajuste, fatores residuais como as variações de dose e do tipo de estatina que foram utilizadas podem potencialmente influenciar este desfecho. Desta forma, novos estudos são necessários para explorar esta importante área de pesquisa.

O presente estudo possui alguns pontos fortes e limitações a serem destacados: avaliamos biomarcadores metabólicos e inflamatórios em um grande número de participantes não referenciados para o laboratório do sono. Incluímos a duração objetiva do sono, marcadores de fragmentação e insônia como potenciais fatores de confusão na análise multivariada. Ao nosso conhecimento, este método de ajuste é inédito na literatura. Além disso, todas as análises foram realizadas de forma “cega” (todos os pesquisadores envolvidos na avaliação do sono não tinham acesso inicial aos marcadores estudados e vice-versa). As seguintes limitações merecem comentários: 1) embora o ELSA-Brasil seja uma coorte longitudinal em andamento, o desenho deste estudo transversal não é capaz de inferir relações de causa-efeito; 2) a amostra deste estudo foi limitada aos adultos de meia-idade sem diabetes e doenças cardiovasculares estabelecidas. Essas características podem ajudar parcialmente a explicar a falta de associação entre AOS com parâmetros do metabolismo glicídico ou parâmetros inflamatórios. No entanto, os biomarcadores podem ter maior utilidade para pacientes de meia-idade com risco cardiovascular baixo/moderado do que pacientes idosos ou pacientes com alto risco cardiovascular; 3) pelo não planejamento inicial e pelos resultados inesperados, a quantificação do VLDL colesterol não foi incluída nesta análise; 4) para avaliar uma das consequências da redução da adiponectina e do aumento do colesterol, também não avaliamos medidas diretas do efluxo de colesterol nem de marcadores validados de aterosclerose; 5) finalmente, a avaliação da presença de AOS foi realizada por meio de um

dispositivo portátil de monitorização do sono do tipo 3 e não pela polissonografia noturna. No entanto, o monitoramento portátil foi amplamente validado contra a polissonografia e recentemente publicamos uma validação interna deste monitor portátil em nossa *coorte*.¹³⁸

7 Conclusão

Em conclusão, os nossos achados sugerem que a AOS, independente de fatores de risco tradicionais e outras condições relacionadas ao sono como duração, fragmentação ou insônia, está associada com níveis mais baixos de adiponectina e elevação de colesterol total em adultos de meia-idade não diabéticos (uma população de baixo/moderado risco onde biomarcadores podem ter maior benefício na estratificação de risco). Estes achados podem ter implicância para as alterações do metabolismo lipídico e do efluxo de colesterol que podem estar alterados na AOS. Em última análise, estes achados podem contribuir para explicar a aterogênese e o aumento do risco cardiovascular observados nestes pacientes.¹⁰

8 Anexos

8.1 Escala de Sonolência de Epworth

Qual é a “chance” de você “cochilar” ou adormecer nas situações apresentadas a seguir:

Procure separar da condição de sentir-se simplesmente cansado.

Responda pensando no seu modo de vida nas últimas semanas.

Mesmo que você não tenha passado por alguma destas situações recentemente, tente avaliar como você se comportaria frente a elas.

Utilize a escala apresentada a seguir:

0 – Nenhuma chance de cochilar

1 – Pequena chance de cochilar

2 – Moderada chance de cochilar

3 – Alta chance de cochilar

	0	1	2	3
Sentado e lendo				
Vendo televisão				
Sentado em algum lugar publico sem atividade (sala de espera, cinema, teatro, reunião)				
Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando 1 hora sem parar				
Deitado para descansar a tarde quando as circunstâncias permitem				
Sentado e conversando com alguém				
Sentado calmamente, após um almoço sem álcool				
Se tiver de carro, enquanto pára por alguns minutos no trânsito intenso				

TOTAL: _____

Obs: Valores maiores que 10 pontos identificam indivíduos com significativa sonolência diurna.

8.2 Especificidades das Análises dos marcadores

Marcador	Método	Fabricante
Glicemia	Hexoquinase	ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois, USA
Glicemia 2 hs	Hexoquinase	ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois, USA
Colesterol total	Ensaio enzimático colorimétrico	ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois, USA
HDL-colesterol	Ensaio colorimétrico enzimático	ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois, USA
Triglicérides	Glicerolfosfato peroxidase de acordo com método Tinder (ensaio colorimétrico enzimático)	ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois, USA
LDL-colesterol	Valores: <400mg/dl: de acordo com a equação de Friedewald; ≥400 mg/dl: medidos diretamente	ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois, USA
Insulina	ELISA	(Siemens, Tarrytown, USA)
2hs Insulina	ELISA	(Siemens, Tarrytown, USA)
HOMA-IR	Fórmula: insulina jejum (microU/L) x glicose jejum (nmol/L)/22,5	ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois, USA
HBA1c	cromatografia líquida de elevada pressão	Bio-Rad Laboratories, Hercules, California
PcRus	imunohistoquímica	Dade Behring, Siemens, Marburg, Germany
Adiponectina	ELISA	Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY, USA
Leptina	ELISA	Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY, USA
Apo- B	ELISA	Abnova Corp, Taipei, Taiwan
E-selectina	ELISA	Abnova Corp, Taipei, Taiwan
TGF-β1	ELISA	Abnova Corp, Taipei, Taiwan
Lp (a)	ELISA	ALPCO Diagnostics, Salem, NH, USA
ADMA	ELISA	Affinity Biologicals Inc., Hamilton, ON, Canada
Fibrinogênio	ELISA	Affinity Biologicals Inc., Hamilton, ON, Canada
IL-6	Bio-Plex® Pro Human Cytokine 4-plex assay panel	Biorad, São Paulo, SP, Brasil
IL-10	Bio-Plex® Pro Human Cytokine 4-plex assay panel	Biorad, São Paulo, SP, Brasil
TNF-α	Bio-Plex® Pro Human Cytokine 4-plex assay panel	Biorad, São Paulo, SP, Brasil
MCP-1	Bio-Plex® Pro Human Cytokine 4-plex assay panel	Biorad, São Paulo, SP, Brasil

Abreviaturas: **Apo B:** apolipoprotein-B; **Lp(a):** lipoproteína A **ELISA:** enzyme-linked immunoenzymatic assay ; **Glicemia 2hs:** glicemia após 2 horas de sobrecarga de glicose; **HBA1c:** hemoglobina glicada; **TNF-α:** tumor necrosis factor alpha; **MCP-1:** monocyte chemoattractant protein-1; **TGF β:** transforming growth factor; **ADMA:** Asymmetric dimethylarginine; **HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance; **PcRus:** proteína C reativa ultra sensível; **HDL:** high density lipoprotein; **Insulina-2hs:** Insulina após 2 horas de sobrecarga de glicose; **LDL:** low density lipoprotein.

Referências

1. St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, Conroy MB, Jean-Louis G, Coons M, et al. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134 (18): e367-e386.
2. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7(8): 687-698.
3. Ferrie JE, Kumari M, Salo P, Singh-Manoux A, Kivimaki M. Sleep epidemiology – a rapidly growing field. *Int J Epidemiol* 2011; 40(6): 1431-1437.
4. Chattu, VK, Manzar MD, Kumary S, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications. *Health Care* 2019; 7 (1): 1-16
5. Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. *Sleep Med* 2017; 30: 229-239.
6. Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M. Subjective sleep quality and sleep problems in the general Japanese adult population. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2001; 55 (3): 213–215.
7. Santos-Silva R, Bittencourt LRA, Pires MLN, Melo MT, Taddei JA, Benedito-Silva AA et al. Increasing trends of sleep complaints in the city of Sao Paulo, Brazil. *Sleep Medicine* 2010; 11(6): 520-524.

8. Chattu, VK, Manzar MD, Kumary S, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications. *Health Care* 2019; 7 (1): 1-16
9. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S. Sleep apnea and cardiovascular disease: lessons from recent trials and need for team science. *Circulation* 2017; 136(19):1840-1850.
10. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:569-76.
11. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2002;360:237-45.
12. George CF. Diagnostic techniques in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis.* 1999; 41(5):355-66
13. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8(5):597-619.
14. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3 (7):737-47.

15. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population— a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorax Disease* 2015; 7 (8): 1311-1322.
16. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med.* 1993; 328(17):1230-1235.
17. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177:1006–14.
18. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010; 11(5): 441-446.
19. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Andries D, Tobback N, Mooser V, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HipnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4): 310-18.
20. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber, R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J. Epidemiol.* 2004; 160 (6): 521-530.
21. Salord N, Fortuna AM, Monasterio C, Gasa M, Pérez A, Bonsignore MR, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure on glucose tolerance in obese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2016; 39(1): 35-41.
22. Bakker JP, Weng J, Wang R, Redline S, Punjabi NM, Patel SR. Associations between obstructive sleep apnea, sleep duration, and abnormal fasting glucose. The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2015; 192 (6): 745-753.

23. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering, T.G. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Jama* 2000; 283 (14): 1829-1836.
24. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammansh NM, Friedman PA, Somers, VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110 (4): 364-367.
25. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365 (9464):1046-1053.
26. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005; 353 (19): 2034-2041.
27. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 62 (7):610-616.
28. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016; 375 (10):919-931.
29. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunstrom E. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(5): 613-620.

30. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Resp Crit Care Med.* 2009; 179 (3): 235-240.
31. Matthews KA, Zheng H, Matthews KA, Kravitz HM, Sowers M, Bromberger JT et al. Are inflammatory and coagulation biomarkers related to sleep characteristics in mid-life women?: Study of Women's Health across the Nation sleep study. *Sleep* 2010; 33(12): 1649-1655.
32. Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, Goel A, Sreenivas V, Gulati V, Mohammad T. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep medicine* 2008; 9(2): 149-156.
33. Lui MMS, Lam JCM, Mak HKF, Xu A, Ooi C, Lam DCL, et al. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest* 2009; 135(4): 950-956.
34. Börgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, Bartels NK, Buechner N, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *European Respiratory Journal* 2006; 27(1): 121-127.
35. Xu H, Guan J, Yi H, Zou J, Meng L., Tang X, et al. Elevated low-density lipoprotein cholesterol is independently associated with obstructive sleep apnea: evidence from a large-scale cross-sectional study. *Sleep and Breathing* 2016; 20(2): 627-634.
36. Huiguo L, Jin L, Shengdao X, Guanxin S., Zhenxiang Z, Yongjian, X. The change of interleukin-6 and tumor necrosis factor in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J. Tongji Medical University* 2000; 20(3): 200-202.
37. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, Dhillon RS, Amsterdam D, et al. (2002). Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 121(5), 1541-1547.

38. Wessendorf, T, Thilmann AF, Wang YM., Schreiber A, Konietzko N, Teschler, H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000, 162(6), 2039-2042.
39. Ogden CL, Carrol MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295 (13):1549-1555.
40. Pinto, KA, Griep RH, Rotenberg L, Almeida MCC, Barreto RSAquino EML. Gender, time use and overweight and obesity in adults: Results of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Plos One* 2018; 13 (3): e0194190.
41. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity Reviews* 2017; 18(7): 715-723.
42. Grandner MA, Drummond SP. Who are the long sleepers? Towards an understanding of the mortality relationship. *Sleep medicine reviews* 2007; 11(5): 341-360.
43. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health* 2015; 1 (1): 40-43.
44. Buxton OM Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Social Science & Medicine* 2010; 71(5):1027-1036.
45. Knutson KL, Turek FW. The U-shaped association between sleep and health: the 2 peaks do not mean the same thing. *Sleep* 2006; 29 (7): 878–879.

46. Van den Berg JF, Neven AK, Tulen JHM, Hofman A, Witteman JCM, Miedema H M E, et al. Actigraphic sleep duration and fragmentation are related to obesity in the elderly: the Rotterdam Study. *Int J Obes*. 2008; 32 (7): 1083-1090.
47. Chen X, Wang R, Zee P, Lutsey PL, Javaheri S, Alcántara C, Jackson CL, Williams MA, Redline, S. Racial/ethnic differences in sleep disturbances: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep* 2015; 38 (6):877-888.
48. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Insufficient sleep — a population-based study in adults. *Sleep* 2001;24 (4): 392-400.
49. Czeisler, CA. Casting light on sleep deficiency. *Nature* 2013; 497:s-513.
50. Cappuccio FP, Taggarat FM, Kandala N, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 2008; 31 (5): 619-626.
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Short sleep duration among workers--United States, 2010. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61 (16): 281-285.
52. Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med* 2003; 254 (1): 6–12.
53. Thomas M, Sing H., Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannals R, Wagner H, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res*. 2000; 9 (4): 335-352.
54. Kerkhof GA. Van Dongen HPA. Effects of sleep deprivation on cognition. *Progr Brain Res*. 2010; 185: 105-129.
55. Pilsher JJ, Huffcutt AI. Effects of Sleep Deprivation on Performance: A Meta-Analysis. *Sleep* 1996; 19 (4): 318-326.

56. Goldman SE, Stone KL, Ancoli-Israel S, Blackwell T, Ewing SK, Boudreau R, Cauley JA, Hall M., Matthews KA, Newman, AB. Poor sleep is associated with poorer physical performance and greater functional limitations in older women. *Sleep* 2007; 30(10): 1317-1324.
57. Abe T, Komada Y, Nishida Y, Hayashida N. Short sleep duration and long spells of driving are associated with the occurrence of Japanese drivers' rear-end collisions and single-car accidents. *J Sleep Res* 2010; 19 (2): 310-316.
58. Miller MA, Cappuccio FP. Biomarkers of cardiovascular risk in sleep-deprived people. *Journal of Human Hypertension* 2013; 27: 583-588.
59. Rafalson L, Donahue RP, Stranges S, Lamonte MJ, Dmochowski J, Dorn J, et al. Short sleep duration is associated with the development of impaired fasting glucose: the Western New York Health Study. *Annals of epidemiology* 2010; 20 (12): 883-889.
60. Liu R, Zee PC, Chervin RD, Arguelles LM, Birne J, Zhang S, et al. Short sleep duration is associated with insulin resistance independent of adiposity in Chinese adult twins. *Sleep medicine* 2011; 12(9): 914-919.
61. Chao CY, Wu JS, Yang YC, Shih CC, Wang RH, Lu FH, et al. Sleep duration is a potential risk factor for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2011; 60(6): 799-804
62. 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 (3): 210-217.
63. Spiegel, K, Knutson, K, Leproult, R, Tasali, E, Van Cauter, E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 2005; 99 (5): 2008-2019.

64. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina, D. Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large US sample. *Sleep* 2007; 30 (12): 1667-1673.
65. St-Onge MP, Roberts AL, Chen J, Kelleman M, O'Keefe M, RoyChoudhury A, Jones PJ. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr*; 2011; 94 (2): 410-416.
66. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity* 2008; 16 (3): 643-653.
67. Appelhans BM, Janssen I, Cursio JF, Matthews KA, Hall M, Gold EB, Burns JW, Kravitz HM. Sleep duration and weight change in midlife woman: The Swan study. *Obesity* 2013; 21(1): 77-84.
68. Aho V, Ollila HM., Kronholm E, Bondia-Pons I, Soininen P, Kangas AJ, et al. Prolonged sleep restriction induces changes in pathways involved in cholesterol metabolism and inflammatory responses. *Scientific reports* 2016; 6: 24828.
69. Chiang JK. Short duration of sleep is associated with elevated high-sensitivity C-reactive protein level in Taiwanese adults: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2014; 10(7): 743-749.
70. Sauvet F, Leftheriotis G, Gomez-Merino D, Langrume C, Drogou C, Van Beers, P, et al. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. *Journal of applied physiology* 2009; 108(1): 68-75.
71. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EB. Et al Soluble TNF- α receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 107(1): 165-170.

72. Ferrie JE, Kivimäki M, Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Miller MA, Gimeno, D, et al. Associations between change in sleep duration and inflammation: findings on C-reactive protein and interleukin 6 in the Whitehall II Study. *American journal of epidemiology* 2013; 178(6): 956-961.
73. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D. Short sleep duration as a risk factor for hypertension. *Hypertension* 2006; 47 (5): 833-839.
74. Friedman O, Bradley TD, Ruttanaumpawan P, Logan AG. Independent association of drug-resistant hypertension to reduced sleep duration and efficiency. *Am J Hypertension* 2010; 23(2): 174-179.
75. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, Yan LL, Hulley SB, Liu K, Lauderdale DS. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study. *Arch Int Med.* 2009; 169 (11): 1055-1061.
76. 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): 585-592.
77. Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J. Sleep Res* 2009; 18(2): 148-158.
78. Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Liu K, Rathouz PJ. Sleep duration: how well do self-reports reflect objective measures? The CARDIA Sleep Study. *Epidemiology* 2008; 19 (6):838-845.
79. Ancoli-Israel S, Martin JL, Blackwell T, Buenaver L, Liu, L, Meltzer LJ, Sadeh A, Spira AP, Taylor, DJ. The SBSM guide to actigraphy monitoring: clinical and research applications. *Behav Sleep Med.* 2015; 13 (sup1):S4-S38.

80. Tryon WW. Issues of validity in actigraphic sleep assessment. *Sleep*. 2004; 27(1):158–165.
81. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep* 2007; 30 (4): 519-529.
82. Briscoe S, Hardy E, Pengo MF, Kosky C, Williams AJ, Hart N, Steier J. Comparison of 7 versus 14 days wrist actigraphy monitoring in a sleep disorders clinic population. *Chronobiol Int*. 2014; 31 (3): 356-362.
83. Grandner MA, Buxton OM, Jackson N, Sands-Lincoln M, Pandey A, Jean-Louis G. Extreme sleep durations and increased C-reactive protein: effects of sex and ethnorracial group. *Sleep* 2013; 36 (5): 769-779.
84. Drager LF, Santos RB, Silva WA, Parise BK, Giatti S, Aielo AN et al. OSA, Short Sleep Duration, and Their Interactions With Sleepiness and Cardiometabolic Risk Factors in Adults: The ELSA-Brasil Study. *Chest* 2019; 155(6): 1190-1198.
85. Chaput JP, Després JP, Bouchard C, Tremblay A. Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2298-2304.
86. Chaput JC, Després JP, Bouchard C, Astrup A Tremblay A. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: Analyses of the Quebec Family Study. *Sleep Medicine* 2009; 10(8): 919-924.
87. Magee C, Kritharides L, Attia J, Mcelduff P, Banks E. Short and long sleep duration are associated with prevalent cardiovascular disease in Australian adults. *J Sleep Res* 2011; 21(4): 441-447.

88. MPhill YL, Cappuccio FP, Wainwright NWJ, Surtees PG, Luben R, Brayne C et al. Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke A prospective study and meta-analysis. *Neurology* 2015; 84(11):1072-1079
89. Song Q, Liu X, Zhou W, Wang L, Zheng X, Wang X et al. Long Sleep Duration and Risk of Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: the Kailuan Prospective Study. *Scientific reports* 2016; 6:33664.
90. van Den Berg JF, Miedema HM, Tulen JH, Neven AK, Hofman A, Witteman JC et al. Long sleep duration is associated with serum cholesterol in the elderly: the Rotterdam Study. *Psychosomatic medicine* 2008; 70(9): 1005-1011.
91. Jackowska M, Kumari M, Steptoe A. Sleep and biomarkers in the English Longitudinal Study of Ageing: associations with C-reactive protein, fibrinogen, dehydroepiandrosterone sulfate and hemoglobin. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38(9): 1484-1493.
92. Prather AA, Vogelzangs N, Penninx BW. Sleep duration, insomnia, and markers of systemic inflammation: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of psychiatric research* 2015; 60: 95-102.
93. Dowd JB, Goldman N, Weinstein M. Sleep duration, sleep quality, and biomarkers of inflammation in a Taiwanese population. *Annals of epidemiology* 2011; 21(11): 799-806.
94. 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(2):193–198.
95. Tamakoshi A, Ohno Y Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study. *Japan. Sleep.* 2004; 27(1):51–54.

96. 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(4):124–128.
97. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Trad: Nascimento MIC. Porto Alegre, Artmed Ed. 2014. *Inn*: Transtornos do sono-vigília: 361-422.
98. Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Lichstein KL, Morin CM. Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep* 2006; 29(9): 1155-1173.
99. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Reviews* 2002; 6(2): 97-111.
100. Castro LS, Poyares D, Leger D, Bittencourt L, Tufik S. Objective Prevalence of Insomnia in the Sao Paulo, Brazil Epidemiologic Sleep Study. *Ann Neurol* 2013; 74(4): 537-546.
101. Roth, T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *J. clin Sleep Med*; 3(5): suppl: S7-S10.
102. Marchi NSAD, Reimão R, Tognola WA, Cordeiro JA. (2004). Analysis of the prevalence of insomnia in the adult population of São José do Rio Preto, Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2004; 62(3B): 764-768.
103. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza F, Liao D, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration: The most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Medicine Rev* 2013; 17(4): 241-254.
104. Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL, Bixler EO, Karataraki M, Liao D, Vela-Bueno, A, et al. Sleep misperception and chronic insomnia in the general population: the role

- of objective sleep duration and psychological profiles. *Psychosomatic medicine* 2011; 73(1): 88-97.
105. Jarrin DC, Ivers H, Lamy M, Chen IY, Harvey AG, Morin CM. Cardiovascular autonomic dysfunction in insomnia patients with objective short sleep duration. *Journal of sleep research* 2018; 27(3): e12663.
 106. Johansson JK, Kronholm E, Jula AM. Variability in home-measured blood pressure and heart rate: associations with self-reported insomnia and sleep duration. *Journal of hypertension* 2011, 29(10): 1897-1905
 107. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with Objective Short Sleep Duration is Associated with a High Risk for Hypertension. *Sleep* 2009; 32 (4): 491-497.
 108. Fernandez-Mendoza, F, Vgontzas AN, Liao D, Schaffer ML, Vela-Bueno A, Basta M et al. Insomnia With Objective Short Sleep Duration and Incident Hypertension. The Penn State Cohort. *Hypertension*. 2012; 60(4):929-935.
 109. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes care* 2009; 32(11): 1980-1985.
 110. Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation* 2011, 124(19): 2073-2081.
 111. Bertisch SM, Pollock BD, Mittleman MA, Buysse DJ, Bazzano LA, Gottlieb DJ, et al. Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2018; 41(6): zsy047

112. 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):1159-1164.
113. Vasisht KP, Kessler LE, Booth III JN, Imperial J G Penev PD. Differences in insulin secretion and sensitivity in short-sleep insomnia. *Sleep* 2013, 36(6): 955-957.
114. Cho HJ, Seeman TE, Kiefe CI, Lauderdale DS, Irwin MR. Sleep disturbance and longitudinal risk of inflammation: Moderating influences of social integration and social isolation in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Brain, behavior, and immunity* 2015; 46: 319-326.
115. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, Carden K. A. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2018; 14(7): 1231-1237.
116. Kushida CA, Chang A, Gadkary C, Guilleminault C, Carrillo O, Dement WC. Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. *Sleep medicine* 2001; 2(5): 389-396.
117. Jackowska M, Dockray S, Hendrickx H, Steptoe A. Psychosocial factors and sleep efficiency: discrepancies between subjective and objective evaluations of sleep. *Psychosomatic Medicine* 2011; 73(9): 810-816.
118. Stepansky EJ. The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Sleep* 2002; 25(3): 268-276
119. Massar SAA, Liu JCJ, Mohammad NB, Chee MWL. Poor habitual sleep efficiency is associated with increased cardiovascular and cortisol stress reactivity in men. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 81: 151-156.

120. Javaheri S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Redline S. Sleep quality and elevated blood pressure in adolescents. *Circulation* 2008; 118(10):1034-1040.
121. Hirata T, Nakamura T, Kogure M, Tsuchiya N, Narita A, Miyagawa K, et al. Reduced sleep efficiency, measured using an objective device, was related to an increased prevalence of home hypertension in Japanese adults. *Hypertension Research* 2019:1-7.
122. Scherwood A, Hill LK, Blumenthal JA, Hinderliter AL. The Effects of Ambulatory Blood Pressure Monitoring on Sleep Quality in Men and Women With Hypertension: Dipper vs. Nondipper and Race Differences. *Am J Hypertension* 2019; 32(1): 54-60.
123. Friedman EM. Sleep quality, social well-being, gender, and inflammation: an integrative analysis in a national sample. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011; 1231: 23-24.
124. Friedman E M, Hayney MS, Love GD, Urry HL, Rosenkranz MA., Davidson RJ, et al. Social relationships, sleep quality, and interleukin-6 in aging women. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2005, 102(51): 18757-18762.
125. Carreras A, Zhang SX, Peris E, Qiao Z, Gileles-Hillel A, Li RC, et al. Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice. *Sleep* 2014; 37(11): 1817-1824.
126. Oume M, Obayashi K, Asai Y, Ogura M, Takeuchi K, Tai Y, et al. Objective sleep quality and night-time blood pressure in the general elderly population: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. *Journal of hypertension* 2018; 36(3): 601-607.
127. Ramos AR, Weng J, Wallace DM, Petrov MR, Wohlgemuth WK, Sotres-Alvarez, D et al. Sleep patterns and hypertension using actigraphy in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Chest* 2018; 153(1): 87-93.

128. Shamsuzzaman, ASM, Winninki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105(21): 2462-2464.
129. Yokobe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Circulation* 2003; 107(8): 1129-1134.
130. Taheri S, Austin D, Lin L, Nieto J, Young T, Mignot E. Correlates of serum C-reactive protein (CRP)—no association with sleep duration or sleep disordered breathing. *Sleep* 2007; 30(8): 991-996.
131. Guilleminault C, Ceyda K, Maurice MO. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004; 27(8): 1507-1517.
132. Scharf SM, Tubman A, Smale P. Prevalence of concomitant sleep disorders in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing* 2005; 9(2): 50-56.
133. Risso TT, Poyares D, Rizzi CF, Pulz C, Guilleminault C, Tufik S, et al.. The impact of sleep duration in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2013; 17 (2):837-843.
134. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil): objectives and design. *American journal of epidemiology* 2012; 175(4): 315-324.
135. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care*. 2010; 33 (Suppl.1): S62–S69.
136. Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010; 1193(1): 48-59.

137. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica* 2013; 47(Supl2): 54-62.
138. Aiello AN, Santos RB, Silva WA, Parise BK, Souza SP, Cunha LF et al. Pragmatic Validation of Home Portable Sleep Monitor for diagnosing Obstructive Sleep Apnea in a non-referred population: The ELSA-Brasil study. *Sleep Science* 2019; 12 (2):65-71.
139. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14 (6):540-5
140. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, Druze PE, et al. An official American Thoracic Society research statement: impact of mild obstructive sleep apnea in adults. *Am J Resp Crit Care Med* 2016; 193(9): e37-e54.
141. Almeida-Pititto BD, Ribeiro-Filho FF, Schmidt MI, Lotufo PA, Bensenor IM, Ferreira SR. Novel biomarkers of cardiometabolic risk are associated with plasma glucose within non-diabetic range. *The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health-ELSA Brasil*. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109(1):110-116.
142. Ridker, PM. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *JACC* 2016; 67(6):712-723.
143. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 677-682.
144. Nadeem R, Singh M, Nida M, Waheed I, Khan A, Ahmed S, et al. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2014; 10(5): 475-489.

145. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir and Crit Care Med* 2005; 172(12): 1590-1595.
146. Luyster FS, Buysse DJ, Strollo, PJ. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research. *J Clin Sleep Med* 2010; 6 (2):196-204.
147. Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacological research* 2007, 56(6), 459-467.
148. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui, J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(29): 25863-25866.
149. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology* 2006; 6 (10), 772.
150. Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Cardioprotection by adiponectin. *Trends in cardiovascular medicine* 2006, 16(5), 141-146.
151. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nature medicine* 2005, 11(10): 1096.
152. Chen H, Montagnani M, Funahashi, T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry* 2003 278; (45): 45021-45026
153. Lu M, Fang F, Wang Z, Wei P, HU C, Wei Y. Association between serum/plasma levels of adiponectin and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Lipids in Health and Disease* 2019; 18 (1): 30.
154. Zhang XL, Yin KL, Wang H, Su S. Serum adiponectin levels in adult male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respiration* 2006; 73 (1): 73-77.

155. Ng SSS, Liu EKH, Ma RCW, Chan To, Wang K, To KW, et al. Effects of CPAP therapy on visceral fat thickness, carotid intima-media thickness and adipokines in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology* 2017; 22 (4): 786-792.
156. Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, Sonoda M, Hirata A, Nishizawa H, et al. Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2008; 294 (4): E778-E784
157. Lam JCM, Xu A, Tam S, Khong P, Yao P, Lam DCL, et al. Hypoadiponectinemia is related to sympathetic activation and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008; 31 (12): 1721-1727.
158. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovik S, Liao D, Tsaoussoglou M , et al. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. *European Respiratory Journal* 2014; 43(1): 145-155.
159. Magalang UJ, Cruff JP, Rajappan R, Hunter MG, Patel T, Marsh CB, et al. Intermittent hypoxia suppresses adiponectin secretion by adipocytes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(3):129-34.
160. Lam JCM, Xu A, Tam S, Khong P, Yao P, Lam DCL, et al. Hypoadiponectinemia is related to sympathetic activation and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008; 31 (12): 1721-1727.
161. Drager LF, Yao Q, Hernandez KL, Shin MK, Bevans-Fonti S, Gay J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis via activation of adipose angiopoietin-like 4. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):240-8.
162. Vatansever E, Surmen-Gur, E, Ursavas A, Karadag M. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath* 2011; 15 (3): 275-282.

163. Hafiane A, Gasbarrino K, Daskalopoulou SS. Adiponectin and cholesterol efflux. *Metabolism Clinical and experimental*. 2019;153953.
164. Tan KC, Chow WS, Lam JC, Lam B, Wong WK, Tam S, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis*. 2006;184 (2):377-82.
165. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(2): 190-195.
166. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun C, Schwartz AR, Smith PL et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res* 2005; 97 (7): 698-706.
167. Drager LF, Li J, Shin MK, Reinke C, Aggarwal NR, Jun JC, Intermittent hypoxia inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins and inactivates adipose lipoprotein lipase in a mouse model of sleep apnoea. *European heart journal* 2011; 33(6): 783-790.
168. Crewe C, An YA, Scherer P E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *The Journal of clinical investigation* 2017; 127(1): 74-82.
169. Asterholm IW, Tao C, Morley TS, Wang QA, Delgado-Lopez F, Wang ZV, & Scherer, P. E. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. *Cell metabolism* 2014; 20(1): 103-118.
170. Reinke C, Bevans-Fonti S, Drager LF, Shin MK, Polotsky VY. Effects of different acute hypoxic regimens on tissue oxygen profiles and metabolic outcomes. *Journal of applied physiology* 2011; 111(3): 881-890.
171. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2013; 9(10): 1003-1012.

172. Ghanim H, Green K, Abuaysheh S, Patel R, Batra M, Chaudhuri A, et al. Ezetimibe and simvastatin combination inhibits and reverses the pro-inflammatory and pro-atherogenic effects of cream in obese patients. *Atherosclerosis* 2017; 263: 278-286.
173. Diamantis E, Kyriakos G, Victoria Quiles-Sanchez, L, Farmaki P, Troupis T.. The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease: an updated review of the literature. *Current cardiology reviews* 2017; 13(3): 209-216.