

SILVANA PEREIRA E SOUZA

**Associação da apneia obstrutiva do sono e da duração do sono com a
aterosclerose subclínica: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto –
ELSA-Brasil**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

São Paulo

2023

SILVANA PEREIRA E SOUZA

**Associação da apneia obstrutiva do sono e da duração do sono com a
aterosclerose subclínica: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto –
ELSA-Brasil**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Silvana Pereira e
Associação da apneia obstrutiva do sono e da
duração do sono com a aterosclerose subclínica:
Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA-
Brasil / Silvana Pereira e Souza. -- São Paulo,
2023.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Duração do sono 2.Apneia
obstrutiva do sono 3.Espessura da camada íntima-
médica das carótidas 4.Aterosclerose

USP/FM/DBD-102/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS	6
LISTA DE SÍMBOLOS	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE TABELAS.....	9
Resumo	1
Introdução	13
1.2. Duração do Sono (DS).....	20
1.3. Definição ultrassonográfica da espessura da camada íntima-média das carótidas.....	21
Metodologia.....	23
3.1. Casuística.....	23
3.2. Medidas e Questionários.....	23
3.3. Avaliação dos distúrbios do sono	24
3.4. Medidas da espessura da camada íntima-média das carótidas.....	27
3.5. Análise estatística	28
Resultados.....	30
4.1 Associação da OSA com CIMT	30
4.2 Associação da DS com EIMC	38
4.3 Interações entre AOS e DS com EIMC	40

Conclusão	42
Referências	43

LISTA DE ABREVIATURAS

AASM: *American Academy of Sleep Medicine*

ANOVA: Análise da Variância

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono

AVE: Acidente Vascular Encefálico

DCV: Doença Cardiovasculares

DS: Duração de Sono

DP: Desvio Padrão

EIMC: Espessura da camada íntima-média da carótida

ELSA-BRASIL: Estudo longitudinal de saúde do adulto

EP: Erro Padrão

FAPESP: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

HbA1c: Hemoglobina Glicada

HDL: Lipoproteína de alta densidade

IAH: Índice de Apneia e Hipopneia

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

IMC: Índice de Massa Corpórea

InCor: Instituto do Coração

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

OR: *Odds Ratio*

PCR: Proteína C-reativa

SpO₂: Saturação periférica da Oxihemoglobina

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TG: Triglicérides

VAS: Via Aérea Superior

LISTA DE SÍMBOLOS

B	Coeficiente de Regressão
cm	Centímetros
ev/h	Eventos por hora
h	Hora
Kg/m²	Quilogramas por metro quadrado
m	Metro
mmHg	Milímetros de mercúrio
r	Coeficiente de correlação
s	Segundos
%	Porcentagem
>	Maior que
<	Menor que
≤	Menor ou igual que
≥	Maior ou igual que

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fatores anatômicos que predis põe a AOS em pacientes obesos	16
Figura 2 - Espessura médiointimal média da carótida comum.....	21
Figura 3 - Altura da medida da circunferência abdominal. De: <i>National Heart, Lung, and Blood Institute. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National</i>	24
Figura 4 - Foto do monitor portátil Embletta Gold™	25
Figura 5 - Tela da poligrafia e colocação das cintas para realização do exame.....	26
Figura 6 - Foto do actígrafo Actiwatch 2™	27
Figura 7 - Tela da actigrafia de 7 dias Para avaliação dos diferentes padrões de DS (tanto subjetivos quanto objetivos), estratificamos os pacientes nas seguintes DS: <5, 5-6, 6-7, 7-8 e >8hs.....	27
Figura 8 - Boxplots da espessura da íntima-média da carótida (EIMC) para cada combinação de índice de apneia-hipopneia (IAH) e duração do sono.....	32
Figura 9 - Correlação de Spearman entre o índice de apneia-hipopneia IAH (A), menor saturação de oxigênio (O₂) (B), tempo total com saturação de O₂ <90% (C) e duração do sono (D).....	Erro! Indicador não definido.
Figura 10 - Análise de mediação entre índice de apneia-hipopneia (IAH) com espessura da íntima-média da carótida (CIMT) usando PCR (proteína C reativa PCR; A), pressão arterial sistólica (B) e marcadores metabólicos (C – F).Erro! Indicador não definido	
Figura 11 - Boxplots da espessura íntima-média da carótida para cada combinação de IAH e duração do sono (SD).....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais da amostra conforme a gravidade da apneia obstrutiva do sono.....	31
Tabela 2 - Associação de IMT e IAH com 4 categorias de acordo com os modelos progressivos baseado em um modelo linear generalizado com distribuição gama. 34	
Tabela 3 - Modelo linear generalizado com distribuição gama testando a associação da menor saturação de oxigênio (O₂) com a espessura íntima-média da carótida (EIMC).	34
Tabela 4 - Modelo linear generalizado com distribuição gama testando a associação do tempo total com saturação de oxigênio (O₂) <90% com espessura da íntima-média da carótida (CIMT).	Erro! Indicador não definido.
Tabela 6 - Modelo linear generalizado com distribuição gama testando a associação das três categorias de Duração do Sono (SD) com a espessura da íntima-média da carótida (EIMC).	40

RESUMO

Souza SP. Associação da apneia obstrutiva do sono e da duração do sono com a aterosclerose subclínica: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA-Brasil [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: Estudos prévios sugerem que a apneia obstrutiva do sono (AOS) e os extremos da duração do sono (DS) estão associados com o aumento da espessura da camada íntima-média das carótidas (EIMC), um marcador substituto de risco cardiovascular. No entanto, as evidências não são consistentes nos estudos que avaliaram a AOS e a DS (e vice-versa). O objetivo do presente estudo foi o de elucidar as associações independentes da apneia obstrutiva do sono (AOS) e da duração do sono (DS), bem como os potenciais mediadores inflamatórios e metabólicos na EIMC em uma grande coorte de adultos de uma amostra não referenciada para o laboratório do sono. **Métodos:** Recrutamos de forma consecutiva participantes do ELSA-Brasil na cidade de São Paulo. Para a avaliação da presença da AOS, os participantes realizaram a poligrafia portátil (Embletta Gold™) no domicílio por uma noite. A AOS foi definida por um índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 5 eventos/hora, sendo estratificado nas formas leve (IAH: 5–14,9 eventos/hora), moderada (IAH: 15–29,9 eventos/hora) e grave (IAH ≥ 30 eventos/hora). A avaliação objetiva da DS foi realizada com a actigrafia de pulso por 1 semana (Actiwatch 2™). A EIMC foi caracterizada pela ultrassonografia pela presença, ao modo bidimensional, de uma dupla linha com definição das interfaces luz-íntima e média-adventícia. A distância entre as duas interfaces acústicas foi considerada a medida da EIMC. Modelos de regressão gama foram usados para explorar a associação entre AOS e DS com a EIMC ajustando para vários fatores de confusão. A análise de mediação foi realizada usando o programa R. **Resultados:** Um total de 2009 participantes foram incluídos na análise final. Em comparação aos pacientes sem AOS (IAH < 5 eventos/hora; n=613), pacientes com IAH leve (n=741), moderada (n=389) e AOS grave (n=266) apresentaram um aumento progressivo da EIMC (0,690 [0,610–0,790], 0,760 [0,650–0,890], 0,810 [0,700–0,940], e 0,820 [0,720–0,958] mm, respectivamente; P $< 0,001$). Em contraste, as EIMCs foram semelhantes para aqueles com DS < 6 horas (0,760 [0,650–0,888]), 6 a 8 horas (0,750 [0,640–0,880]) e > 8 horas (0,740 [0,670–0,900]). Todas as formas de AOS

foram independentemente associadas com a EIMC (leve: β : 0,019, SE 0,008; $P=0,022$; moderado: β : 0,025, SE 0,011; $P=0,022$; AOS grave: β : 0,040, SE 0,013; $P=0,002$). Além disso, a associação do IAH com EIMC foi mediada pelo aumento da proteína C reativa e triglicerídeos ($P < 0,01$). A DS não interagiu com AOS na associação com a EIMC. **Conclusão:** A AOS está associada de forma independente ao progressivo aumento da EIMC. Esta associação é parcialmente mediada pela inflamação e pela dislipidemia. Em contraste a DS não está associada e nem interagiu com AOS na associação com a EIMC.

Palavras-chave: Duração do sono. Apneia obstrutiva do sono. Espessura da camada íntima-média das carótidas. Aterosclerose.

ABSTRACT

Souza SP. Obstructive sleep apnea, sleep duration, and associated mediators with carotid intima-media thickness The ELSA-Brasil Study [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

OBJECTIVE: To elucidate the independent associations of obstructive sleep apnea (OSA) and sleep duration (SD) as well as the potential inflammatory and metabolic mediators on carotid intima-media thickness (CIMT) in a large cohort of adults. **APPROACH AND RESULTS:** Consecutive participants from the ELSA-Brasil performed a clinical evaluation, sleep study, 1-week actigraphy for defining SD and CIMT using standard techniques. Gamma regression models were used to explore the association between OSA and SD with CIMT. Mediation analysis was performed using the mediation R package. A total of 2009 participants were included in the main analysis. As compared with no OSA (apnea-hypopnea index [AHI] 8 hours (0.740 [0.670–0.900])). All forms of OSA were independently associated with CIMT (mild: β : 0.019, SE 0.008; $P=0.022$; moderate: β : 0.025, SE 0.011; $P=0.022$; severe OSA: β : 0.040, SE 0.013; $P=0.002$). Moreover, the association of AHI with CIMT was mediated by increased C-reactive protein and triglycerides ($P<0.01$). SD didnot Interact with OSA in the association with CIMT. **CONCLUSIONS:** OSA is independently associated with increased CIMT in a dose-response relationship. This association is partially mediated by inflammation and dyslipidemia. In contrast, SD is not associated nor interacted with OSA to increase CIMT.

Keywords: Sleep duration. Sleep apnea obstructive. Carotid intima-media thickness. Atherosclerosis

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a maior causa de morte nos países desenvolvidos e responsáveis por cerca de 30% da mortalidade total no mundo. Estima-se que cerca de 200 milhões de pessoas apresentem expressão clínica de doença arterial coronária (DAC), acidente vascular encefálico (AVE) ou outra doença vascular oclusiva¹. A incidência de morte por DCV persiste em franca ascensão em populações de nações em desenvolvimento. Entre esses países, até o ano 2040, o Brasil terá chegado ao maior índice de óbitos por DCV do mundo, superando países com maiores índices demográficos como a China e a Índia.

O evento coronariano agudo é a primeira manifestação de DAC em cerca de metade dos indivíduos, sendo 50% desses fatais. A alta mortalidade associada, à ausência de sintomas prévios, torna a identificação dos indivíduos em risco crucial para a prevenção efetiva das mortes por DCV.

Há mais de duas décadas estuda-se a associação entre o aumento da EIMC e das doenças cardiovasculares.²⁻⁷ A EIMC por ultrassom tem sido considerado um marcador substituto de eventos cardiovasculares.¹⁻³ Sabe-se que os fatores de risco cardiovasculares tradicionais estão associados ao aumento da EIMC, principalmente quando se considera a medida da EIMC média na artéria carótida comum e a máxima na artéria carótida interna.⁸ O aumento da EIMC representa um mecanismo adaptativo para aumentar a carga arterial e uma resposta a um meio inflamatório, que poderia promover a proliferação de células musculares lisas e deposição de colágeno⁹

Fatores de riscos cardiovasculares tradicionais têm se mostrado determinantes na EIMC em estudos de base populacional. Por exemplo, o Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) analisou a medida da EIMC da carótida comum, 1

em abaixo da bifurcação, em 10.405 servidores públicos. Levaram-se em consideração a raça reportada pelo participante, o sexo, a idade, a presença de fatores de risco clássicos para doença aterosclerótica, bem como o uso de medicações relacionadas ao risco cardiovascular. As maiores medidas da EIMC foram encontradas no sexo masculino e nos negros, tanto em análise univariada como multivariada. E esses resultados permaneceram significantes mesmo quando se considerou apenas o grupo de baixo risco para DCV. O ELSA Brasil também mostrou que >60% da variância da EIMC não foi explicada por fatores de risco cardiovasculares demográficos e tradicionais, que ressaltam a necessidade de explorar condições clínicas adicionais com relevância biológica como fatores de risco para doenças cardiovasculares.¹⁰⁻¹²

Dentro deste contexto da importância de fatores de risco não tradicionais, há evidências crescentes de que a apneia obstrutiva do sono (AOS) e extremos da duração do sono (DS) podem estar associados com a EIMC.¹³ Uma meta-análise compreendendo pequenos estudos observacionais, mostraram que a AOS está associada ao aumento da EIMC, mas a maioria das evidências estavam relacionadas com graves formas de AOS.¹⁴ Além disso, um dos maiores estudos nesta área até o momento (n=985), constatou associações positivas entre AOS e aterosclerose subclínica.¹⁵ A DS também ganhou atenção não só pela privação epidêmica do sono em todo o mundo, mas também pela intrigante e consistente evidência mostrando que o tempo da DS não é um fator inocente, mas associado com eventos cardiovasculares e cerebrovasculares.^{16,17} Publicações anteriores mostram que a curta e a longa DS foram inconsistentemente associados com a EIMC.^{18,19} No entanto, a maioria dos estudos avaliaram a DS de forma subjetiva, o que pode não refletir o tempo real de sono.^{20,21} Vale a pena ressaltar também que grande parte dos estudos sobre AOS não avaliou a DS ou vice-versa.

De forma didática, descreveremos os dois distúrbios de sono e os potenciais mecanismos envolvidos para o aumento da DCV de maneira separada.

1.1. Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

A via aérea superior (VAS) é dividida em quatro elementos anatômicos, que são: nasofaringe; orofaringe retro palatal, entre o palato duro e o palato mole; orofaringe, que se estende do palato mole até a epiglote; e hipofaringe, que se vai da base da língua até a laringe. A ausência de ossos ou cartilagens na porção colapsável da faringe faz com que a sua luz se mantenha pérvia por ação de músculos, os quais ativamente constroem e dilatam o lúmen da VAS. Acredita-se que o menor calibre das VAS durante a vigília é encontrado na orofaringe retro palatal, o que faz deste ponto um local potencial para seu colapso durante o sono. A ventilação pulmonar é controlada por dois sistemas: um automático, e outro voluntário. Os quimiorreceptores periféricos são sensíveis à diminuição da pressão parcial de O_2 no sangue arterial e do pH. Tais quimiorreceptores estimulam os centros respiratórios localizados no tronco cerebral, controlando a ventilação de forma automática ou metabólica. Durante o sono o único sistema que controla a respiração é o automático, dependendo assim de fatores metabólicos e da ativação de quimiorreceptores centrais e periféricos. O sono reduz a sensibilidade desses quimiorreceptores, desativando neurônios bulbares e diminui a atividade motora, ou seja, ocorre o relaxamento dos músculos incluindo o da VAS.²²

Segundo a Academia Americana de Medicina do Sono, a AOS é um distúrbio respiratório caracterizado por episódios recorrentes de obstrução total ou parcial da VAS com esforço respiratório mantidos durante o sono, os quais levam a hipoxemia intermitente, hipercapnia transitória e despertares frequentes, associados a sinais e/ou sintomas clínicos.^{22,23} O lúmen da VAS é o resultado da homeostase entre diferentes forças durante a inspiração, que contribuem para a abertura da faringe resultantes das

contrações musculares dos músculos das vias aéreas. Normalmente, essas forças dilatam a faringe que se encontram deprimidas em função das alterações dos comandos respiratórios determinados pelo sono, e qualquer fator que altere essas pressões poderia acarretar em um estreitamento da VAS.^{22,23}

A AOS apresenta-se como uma obstrução funcional e de caráter recorrente das vias aéreas superiores,²⁴ resultando em períodos de pausas respiratórias por pelo menos 10 segundos (apneias), redução transitória e incompleta do fluxo de ar em pelo menos 50% do fluxo aéreo basal (hipopneias), dessaturação de oxihemoglobina e despertares frequentes (Figura 1).¹⁷

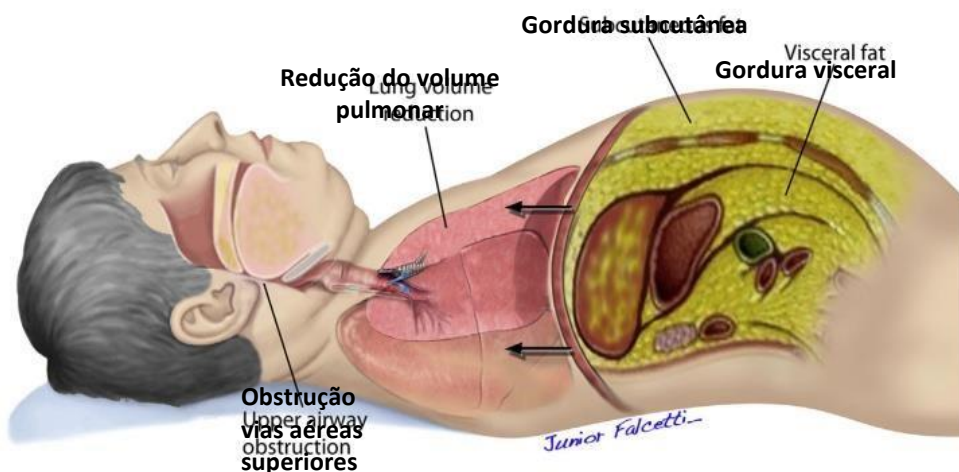


Figura 1 - Fatores anatômicos que predispõe a AOS em pacientes obesos¹⁰

A elevada prevalência da AOS constitui um problema de saúde pública. A prevalência da AOS na população geral é variável, dependendo da idade da amostra, sexo, país, metodologia aplicada e critério empregado para o diagnóstico. Dados recentes mostram que 23,4% de mulheres e 49,7% dos homens suíços apresentam AOS moderada a severa (índice de apneia-hipopneia, IAH, ≥ 15 eventos por hora de sono).¹⁸ Em nosso meio, Tufik e colaboradores demonstraram que na cidade de São Paulo a AOS estava presente em quase 1/3 da população adulta.²⁵

Os fatores de risco para a AOS são a obesidade, sexo masculino, anormalidades craniofaciais, aumento do tecido mole e do tecido linfóide da faringe, obstrução nasal, história familiar para AOS, entre outras. Alguns fatores associados são HAS, hipertensão pulmonar, arritmias cardíacas relacionadas ao sono, angina noturna, prejuízo da qualidade de vida e insônia.^{23,26}

Dados obtidos em Laboratórios do Sono apontam um risco 5 a 6 vezes maior de AOS em homens, porém estudos atuais fazem a ressalva de que as mulheres podem estar sendo sub diagnosticadas. Quando estas se encontram no climatério apresentam prevalência de AOS maior que as mulheres em pré-menopausa, mas ainda assim significativamente menor que nos homens. A terapia de reposição hormonal, para mulheres em pós-menopausa, parece estar associada a menor prevalência da AOS.^{22,23} Ainda não está claro os motivos pelos quais os homens são mais afetados pela AOS do que as mulheres, porém algumas hipóteses têm sido elaboradas, como o tipo de distribuição da gordura corporal; perfil hormonal; e alterações anatômicas, funcionais e craniofaciais. Os homens têm a faringe mais colapsável que as mulheres e a obesidade masculina acarreta em acúmulo de tecido adiposo na parte superior do corpo, o que acarreta maior depósito de gordura no pescoço, estreitando as VAS.²⁷

O envelhecimento também tem sido apontado como um fator de risco para a AOS. Alguns estudos mostram a prevalência da AOS com a idade, independente da tendência ao ganho de peso com a mesma. Alterações da função respiratória foram evidenciadas e podem ser responsáveis pelo aumento de morbidade e mortalidade na idade avançada. Comparações de diversas variáveis respiratórias entre um grupo de idosos (>60 anos de idade) saudáveis e um grupo controle de adultos jovens evidenciaram que a ocorrência de apneias do sono devido a eventos respiratórios, foram mais frequentes em indivíduos idosos.^{27,28}

A obesidade é um fator importante na fisiopatologia da AOS por causar modificações de tamanho e formato nas VAS. Aproximadamente 70% dos pacientes com AOS são obesos e a obesidade é o único fator de risco de importância que é reversível. Outros estudos mostram que a obesidade central, refletida pela relação entre cintura e quadril é um preditor semelhante ou até melhor que o IMC para a AOS, e relação entre circunferência abdominal e circunferência do pescoço é um fator muito importante, sustentando a ideia de que a AOS é estreitamente relacionada à obesidade central.^{22,29}

O tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas são considerados possíveis fatores de risco para a AOS. A inflamação crônica da VAS causada pelo tabagismo pode gerar prejuízos funcionais e estruturais, possibilitando a predisposição ou o agravamento da AOS. Particularmente o álcool, quando consumido antes de dormir, leva a hipotonia dos músculos da orofaringe, aumentando seu colapso.²⁶

Evidências crescentes têm apontado a AOS como um fator de risco emergente para a aterosclerose. De fato, especula-se que a progressão da aterosclerose possa explicar, em grande parte, a ocorrência mais frequente de infarto agudo do miocárdio (IAM) e do acidente vascular encefálico (AVE), observada em pacientes com AOS – especialmente nas formas mais graves deste distúrbio do sono. Existem diversos mecanismos potencialmente aterogênicos desencadeados pelos componentes da AOS, destacadamente pela hipoxemia crônica intermitente. Dentre estes mecanismos, podemos citar a disfunção endotelial, o aumento da pressão arterial, o aumento da inflamação e de espécies reativas de oxigênio, a resistência à insulina e a dislipidemia, principalmente a dislipidemia pós-prandial por redução do *clearance* de lipoproteínas ricas em triglicérides.

A literatura aponta mais de 50 artigos que avaliaram a associação da AOS com marcadores precoces de aterosclerose, e a maioria mostrou relação positiva da presença da AOS com um aumento dos marcadores de aterosclerose.³⁰ O território mais estudado foi o carotídeo, embora existam estudos que avaliaram a aterosclerose coronariana. No que diz respeito ao tratamento, três estudos (um randomizado e dois não) exploraram o impacto do tratamento da AOS com o CPAP. Dois deles (incluindo o randomizado)³¹ mostraram atenuação da espessura íntima média da carótida após o tratamento. Nenhum estudo avaliou o impacto do tratamento da AOS sobre placas ateroscleróticas.

Estudos recentes começaram a dar indícios sobre o papel da AOS na evolução da doença aterosclerótica. Na coorte do MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), 2.603 participantes que responderam no período basal um questionário do sono (2002-2004) e foram submetidos à angiotomografia de coronárias no basal, e oito participantes após (2010-2011) demonstraram que a suspeita da AOS não foi associada com a progressão da aterosclerose após ajustes para outros fatores de risco cardiovascular.³² A maior limitação deste estudo foi a ausência da realização sistemática de um estudo do sono nestes participantes.³²

Gunnarsson et al.³³ encontraram que a presença da AOS foi independentemente associada com um aumento da espessura e placa carotídea 10 anos após. No entanto, este estudo é limitado pela ausência de dados sobre os marcadores de aterosclerose no período basal (próximo à realização da polissonografia), o que impede avaliar a verdadeira extensão da progressão da aterosclerose. Desta forma, novos estudos são necessários para avaliar se a AOS acelera a progressão e o tratamento da AOS pode retardar a evolução da doença aterosclerótica.

1.2. Duração do Sono (DS)

Alterações na DS, especialmente a privação do sono, são condições frequentes na sociedade, modulada na maioria das vezes por uma variedade de influências culturais, sociais, psicológicas, patofisiológicas, comportamentais e ambientais reflexo do progresso tecnológico e do estilo de vida da população. Cerca de 30% dos norte-americanos empregados sofrem de privação do sono.^{34,35}

A privação do sono ocorre quando o sono é insuficiente para o equilíbrio homeostático. A privação aguda de sono é caracterizada como a restrição de sono por um a dois dias de privação parcial ou total de sono. A privação crônica ocorre quando o indivíduo rotineiramente dorme menos que o necessário para manutenção de sua homeostase, usualmente ≤ 6 horas nas 24 horas em média.³⁶ No entanto, é importante mencionar que a necessidade de sono pode variar entre as pessoas o que significa que nem sempre que dorme 6 horas ou menos está necessariamente privado de sono.

A privação do sono também tem sido comumente encontrada na população e afetada por uma variedade de influências culturais, sociais, psicológicas, patofisiológicas, comportamentais e ambientais reflexo do progresso tecnológico e do estilo de vida da população.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado a associação da curta DS (avaliada de forma subjetiva) e múltiplas morbidades. A curta DS esteve associada com elevação do risco cardiovascular devido sua associação com o ganho de peso, elevação do IMC (índice de massa corporal), dislipidemias, HAS e diabetes mellitus. Acredita-se que o processo inflamatório ajudar a explicar o aumento do risco cardiovascular atribuída à curta DS.^{37,38}

1.3. Definição ultrassonográfica da espessura da camada íntima-média das carótidas

A EIMC é caracterizada pela ultrassonografia, ao modo bidimensional, de uma dupla linha com definição das interfaces luz-íntima e média-adventícia. A distância entre as duas interfaces acústicas é considerada a medida da EIMC (Figura 2)

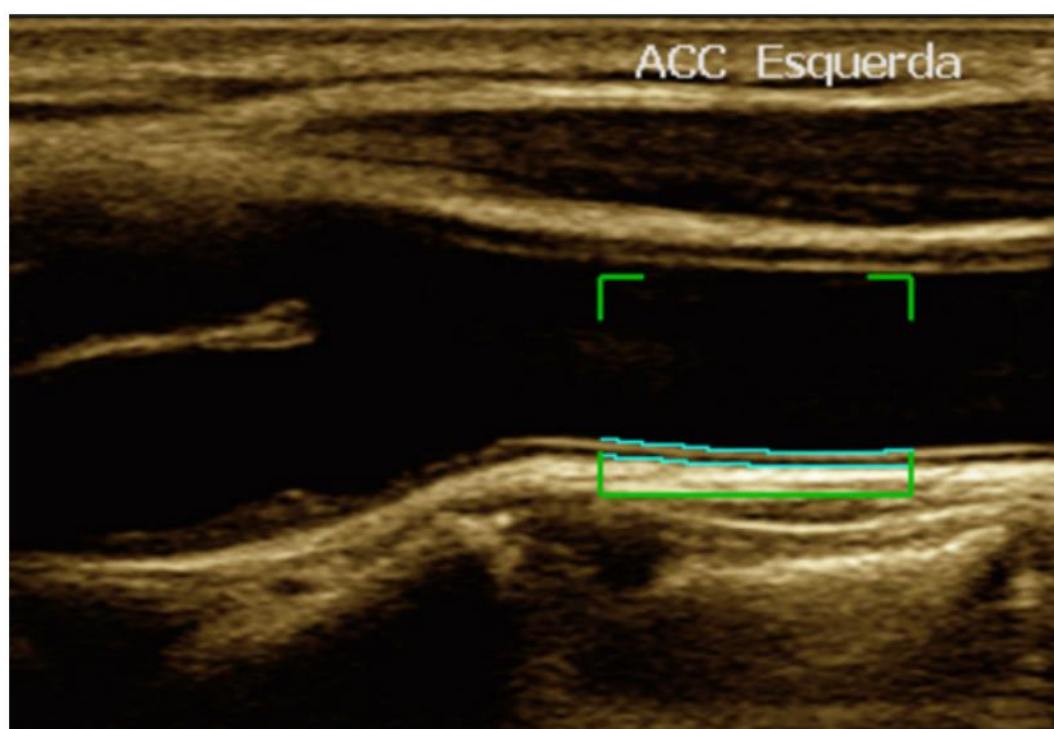


Figura 2 - Espessura médio-intimal média da carótida comum.

Justificativas para este estudo

Com base nas lacunas acima mencionadas, este grande estudo teve como objetivo analisar não apenas as associações de AOS leve, moderada e grave, mas também a DS de forma objetiva com EIMC. Nós também procuramos explorar potenciais mediadores nessas associações. Para o nosso conhecimento, nenhum estudo anterior explora a associação de AOS e DS com EIMC na mesma amostra, bem como suas interações

potenciais entre essas duas condições de sono. Nós fizemos a hipótese de que tanto a AOS quanto os extremos de DS serão associados independentemente a EIMC.

Metodologia

3.1. Casuística

Os dados deste estudo transversal é parte integrante do projeto “*Impacto dos Distúrbios Respiratórios do Sono e da Duração do Sono sobre a Progressão das Doenças Cardiovasculares*”, aprovada no Comitê de Ética do Hospital Universitário da USP e desenvolvido com a coorte do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) do centro São Paulo, no Hospital Universitário da USP (número 1166/11). Todos os participantes do estudo foram informados e expressaram sua anuência na leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

A população do centro São Paulo do ELSA-Brasil é constituída por 5055 participantes adultos servidores ativos e aposentados da Universidade de São Paulo, com idade entre 35 e 74 anos na linha de base e de ambos os gêneros. Detalhes do desenho e metodologia do estudo ELSA-Brasil foi publicada por Aquino e colaboradores.³⁹ Os participantes foram recrutados de forma aleatória e para este estudo foi considerado os primeiros 2.463 indivíduos convocados para a avaliação do sono. O recrutamento foi de 2012 a 2017.

3.2. Medidas e Questionários

Todos os participantes do ELSA-Brasil tiveram avaliação de dados antropométricos (Figura 3), tabagismo, consumo de álcool, história médica e medicação em uso foram submetidos a glicemia em jejum e hemoglobina glicada.

Obesidade foi definida como um índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. A SDE foi definida pela Escala de Sonolência de Epworth ≥ 11 .⁴⁰

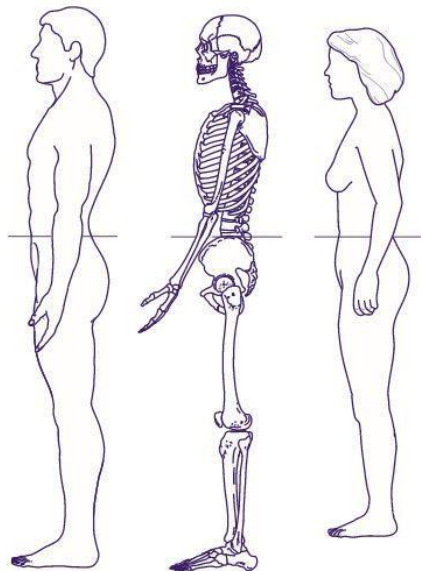


Figura 3 - Altura da medida da circunferência abdominal. De: National Heart, Lung, and Blood Institute. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National

Heart Lung and Blood Institute, Bethesda, MD, October 2000.¹⁵

3.3. Avaliação dos distúrbios do sono

Para a análise do sono nesta grande população do ELSA-Brasil optou-se pela realização da monitorização respiratória em domicílio em todos os participantes, por meio do polígrafo portátil da Embletta^R (Figura 4). Os participantes foram orientados a não alterarem a rotina diária, incluindo hábitos alimentares, segundo técnicas padronizadas.⁴¹ Foi realizado a monitorização do fluxo aéreo por meio da cânula nasal, esforço respiratório torácico abdominal pelas cintas de indutância, oximetria de pulso, frequência cardíaca de pulso e posição corporal. (Figura 5). Os registros da poligrafia

foram analisados manualmente em períodos de 2 minutos e a classificação dos eventos respiratórios foi realizada conforme regras da Sociedade Americana de Medicina do Sono (AASM) de 2012.⁴² 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 de $\geq 30\%$ 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 $\geq 3\%$. O IAH foi calculado pela soma das apneias e hipopneias dividido pelo tempo total de registro. Temos utilizado no estudo ELSA-Brasil o ponto de corte do IAH em ≥ 15 eventos/hora de registro para o diagnóstico da AOS focando em um grupo de pacientes com maior susceptibilidade às consequências cardiovasculares e metabólicas.^{42,43} Neste estudo, no entanto, optamos por estratificar os participantes no formato tradicional em: sem AOS (IAH < 5 eventos/hora), AOS leve (IAH: 5–14,9 eventos/hora), moderada (IAH: 15–29,9 eventos/hora) e grave (IAH ≥ 30 eventos/hora).



Figura 4 - Foto do monitor portátil Embletta Gold™

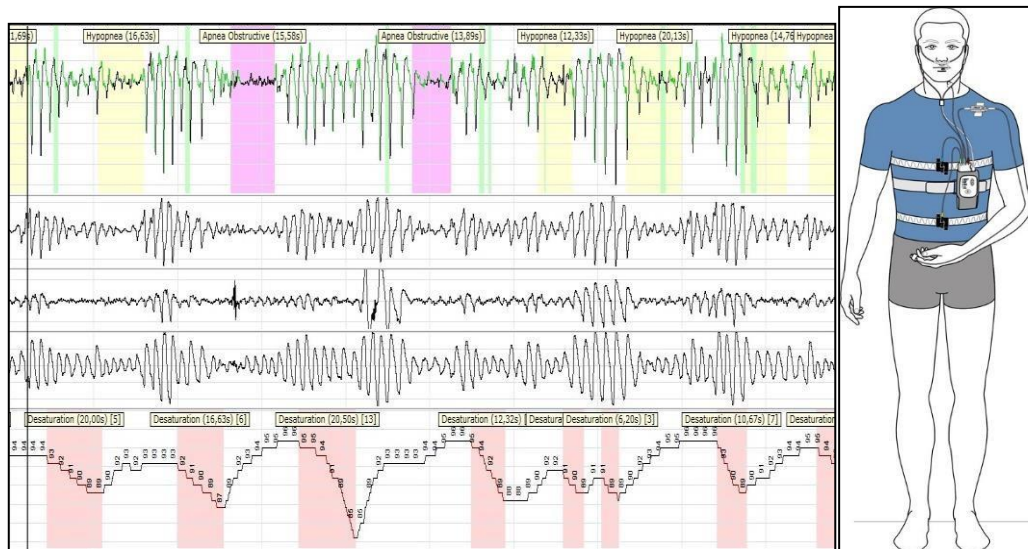


Figura 5 - Tela da poligrafia e colocação das cintas para realização do exame

O risco para a presença da AOS foi avaliado pelo questionário de Berlim e a intensidade da sonolência por meio da escala de sonolência de Epworth.⁴⁰

A DS foi avaliada de forma objetiva por meio de um actígrafo do modelo Actiwatch 2 (Philips-Respironics®) no punho não dominante por sete dias consecutivos e manterão suas atividades de rotina e de sono habituais (Figuras 6 e 7). Este período deveria representar uma semana típica da rotina do participante.

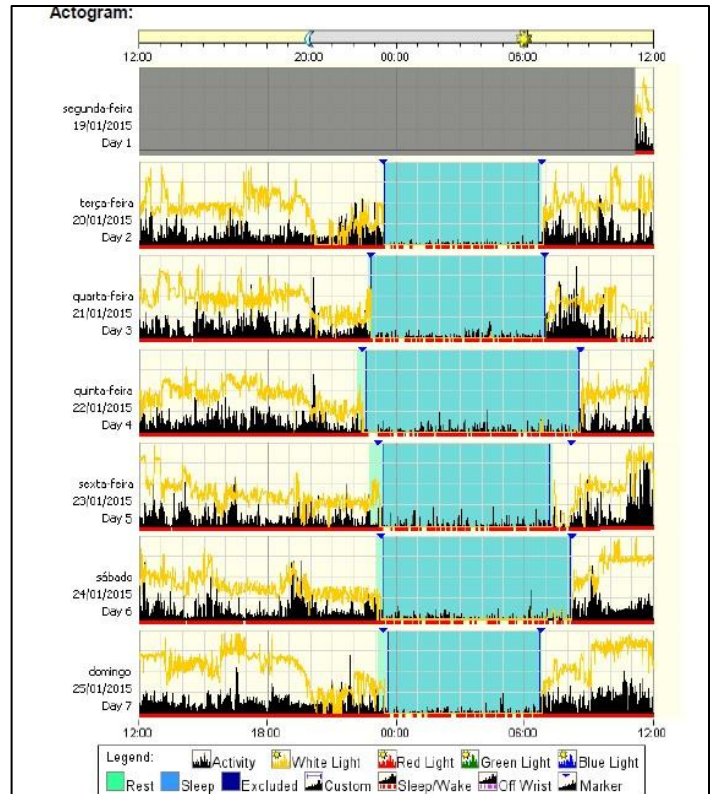


Figura 6 - Foto do actígrafo Actiwatch 2TM

Figura 7 - Tela da actigrafia de 7 dias Para avaliação dos diferentes padrões de DS (tanto subjetivos quanto objetivos), estratificamos os pacientes nas seguintes DS: <5, 5-6, 6-7, 7-8 e >8hs.

3.4. Medidas da espessura da camada íntima-média das carótidas

Um protocolo detalhado foi publicado anteriormente. Resumidamente, a EIMC foi medida usando um equipamento de ultrassom da marca Toshiba (Aplio XG), com um transdutor linear de 7,7 MHz. A EIMC foi calculada na parede externa de segmento carotídeo pré-definido de 1 cm de comprimento a 1 cm abaixo da bifurcação carotídea, durante 3 ciclos cardíacos. Todas as imagens foram submetidas a um rigoroso controle de qualidade, e apenas as imagens com

visualização adequada de guias anatômicos e interfaces vasculares foram incluídos. Nós usamos o software MIA para padronizar a leitura e interpretação das varreduras carotídeas. Neste trabalho, a EIMC foi definida como a média do maior valor de EIMC entre a espessura máxima direita e esquerda.

3.5. Análise estatística

Utilizamos o software R 3.6.0 (R Core Team, 2019) para todas as análises. Os gráficos foram construídos usando o pacote ggplot2⁴⁴, para comparações de variáveis categóricas, o teste χ^2 foi realizado. Variáveis contínuas normalmente distribuídas foram comparadas usando 1-way ANOVA e foram apresentados como as médias e DS (média \pm DS). Para variáveis distorcidas, medianas e interquartil intervalos foram relatados e testes de Kruskal-Wallis foram realizados.

Usamos coeficientes de correlação de Spearman para variáveis contínuas. Modelos de regressão gama⁴⁵ foram usados para explorar a associação entre a gravidade dos AOS e a DS com a EIMC.

Três modelos que testamos progressivamente independentemente para AOS e DS:

Modelo 1: não ajustado;

Modelo 2: ajustado por idade, sexo e raça;

Modelo 3: modelo 2 + obesidade (índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²), tabagismo, diabetes, hipertensão e uso de estatinas.

Um termo de interação entre IAH e DS foi introduzido para testar combinações destas condições de sono com a EMI. Para a análise de potenciais mediadores no IAH e EIMC, a mediação pacote foi utilizado.⁴⁶ Uma análise de mediação foi realizada utilizando dados do modelo 3 e das seguintes variáveis com potencial relevância para

AOS e EIMC: Proteína C-reativa, Pressão arterial sistólica, LDL (lipoproteína de baixa densidade), HDL (lipoproteína de alta densidade), triglicerídeos e hemoglobina glicada (HbA1c).

Os testes para o significado dos efeitos mediadores foram realizados com o procedimento bootstrap, utilizando 5000 amostras. Para todas as estatísticas testes, um nível de significância de 5% foi adotado.

Resultados

Convidamos 2463 participantes para avaliações de sono durante o recrutamento do estudo por 2 anos. Após a exclusão de recusas, questões técnicas durante monitoramento do sono, apneia central predominante no sono, tratamento anterior de AOS, trabalhadores noturnos de turno, medicamentos que interferem diretamente com a DS e medições indisponíveis de EIMC, um total de 2009 participantes foram incluídos na análise final.

4.1 Associação da OSA com CIMT

As características da população estudada segundo à gravidade da OSA são apresentadas na Tabela 1.

Como esperado, houve um aumento progressivo na idade, proporção de homens, marcadores de adiposidade e comorbidades tradicionais, como a hipertensão, diabetes e dislipidemia (e níveis de pressão arterial, glicose e lipídios relacionados, respectivamente) em paralelo ao aumento na gravidade da AOS. A proteína C reativa ultrasensível também aumentou em paralelo à gravidade da AOS. Em contraste, observamos uma diminuição progressiva dos níveis objetivos de colesterol SD e HDL em paralelo à gravidade da AOS.

Tabela 1 - Características gerais da amostra conforme a gravidade da apneia obstrutiva do sono

	IAH < 5 (n = 622)	IAH 5 - 14.9 (n = 760)	IAH 15 - 29.9 (n = 401)	IAH ≥ 30 (n = 277)	P-Valor^a
Idade	46.0 [41.0; 50.0] (n = 613)	48.0 [44.0; 54.0] (n = 741)	50.0 [45.0; 56.0] (n = 389)	50.0 [45.0; 55.0] (n = 266)	0.001
Sexo					
Masculino	176/613 (28.7%)	309/741 (41.7%)	203/389 (52.2%)	166/266 (62.4%)	< 0.001
Feminino	437/613 (71.3%)	432/741 (58.3%)	186/389 (47.8%)	100/266 (37.6%)	
Raça					
Negro	67/607 (11.0%)	107/735 (14.6%)	50/383 (13.1%)	25/263 (9.5%)	0.051
Pardo	120/607 (19.8%)	135/735 (18.4%)	90/383 (23.5%)	66/263 (25.1%)	
Branco	391/607 (64.4%)	451/735 (61.4%)	219/383 (57.2%)	152/263 (57.8%)	
Outros	29/607 (4.8%)	42/735 (5.7%)	24/383 (6.3%)	20/263 (7.6%)	
IMC	24.1 [21.9; 26.7] (n = 613)	26.3 [24.0; 29.4] (n = 741)	28.1 [25.5; 31.4] (n = 389)	29.5 [26.1; 32.6] (n = 266)	0.001
circunferência pescoço	33.4 [31.6; 36.1] (n = 613)	35.5 [33.4; 38.2] (n = 741)	36.9 [34.6; 39.5] (n = 389)	38.3 [35.5; 41.0] (n = 266)	0.001
circunferência cintura	80.6 [74.3; 87.3] (n = 613)	87.8 [80.8; 95.8] (n = 741)	93.6 [86.7; 100.4] (n = 389)	97.2 [88.8; 105.9] (n = 266)	0.001
obesidade abdominal					
Não	8/10 (80.0%)	9/21 (42.9%)	16/27 (59.3%)	4/13 (30.8%)	0.080
Sim	2/10 (20.0%)	12/21 (57.1%)	11/27 (40.7%)	9/13 (69.2%)	
presença HAS					
Não	522/613 (85.2%)	564/741 (76.1%)	250/389 (64.3%)	150/266 (56.4%)	< 0.001
Sim	91/613 (14.8%)	177/741 (23.9%)	139/389 (35.7%)	116/266 (43.6%)	
Dislipidemia					
Não	338/613 (55.1%)	324/736 (44.0%)	150/384 (39.1%)	92/263 (35.0%)	< 0.001
Sim	275/613 (44.9%)	412/736 (56.0%)	234/384 (60.9%)	171/263 (65.0%)	
presença DM					
Não	567/613 (92.5%)	635/741 (85.7%)	296/389 (76.1%)	201/266 (75.6%)	< 0.001
Sim	46/613 (7.5%)	106/741 (14.3%)	93/389 (23.9%)	65/266 (24.4%)	
Fumante					
Nunca	386/613 (63.0%)	386/741 (52.1%)	196/389 (50.4%)	146/266 (54.9%)	< 0.001
Ex	143/613 (23.3%)	244/741 (32.9%)	138/389 (35.5%)	85/266 (32.0%)	
Atual	84/613 (13.7%)	111/741 (15.0%)	55/389 (14.1%)	35/266 (13.2%)	
bebedor excessivo					
Não	234/260 (90.0%)	315/341 (92.4%)	154/179 (86.0%)	111/130 (85.4%)	0.053
Sim	26/260 (10.0%)	26/341 (7.6%)	25/179 (14.0%)	19/130 (14.6%)	
duração sono 3 categorias					
Normal	434/613 (70.8%)	509/741 (68.7%)	244/389 (62.7%)	143/266 (53.8%)	< 0.001
Short	134/613 (21.9%)	180/741 (24.3%)	126/389 (32.4%)	106/266 (39.8%)	
Long	45/613 (7.3%)	52/741 (7.0%)	19/389 (4.9%)	17/266 (6.4%)	
duração sono (horas)	6.729 ± 0.918 (n = 613)	6.599 ± 0.944 (n = 741)	6.424 ± 0.996 (n = 389)	6.283 ± 1.111 (n = 266)	0.001 ^b
pressão sistólica	112.0 [104.0; 121.5] (n = 613)	115.0 [107.0; 125.0] (n = 741)	119.5 [110.5; 131.0] (n = 389)	121.5 [112.0; 132.5] (n = 266)	0.001
pressão diastólica	70.5 [64.5; 78.0] (n = 613)	73.0 [67.5; 80.0] (n = 741)	76.0 [70.0; 83.0] (n = 389)	78.5 [71.5; 86.0] (n = 266)	0.001
spo2 abaixo90	0.0 [0.0; 0.1] (n = 611)	0.3 [0.1; 1.4] (n = 741)	1.9 [0.7; 4.7] (n = 389)	7.7 [2.9; 17.6] (n = 266)	0.001
spo2 basal	95.4 [94.5; 96.2] (n = 611)	94.4 [93.4; 95.3] (n = 741)	93.9 [92.8; 94.8] (n = 389)	92.8 [91.4; 93.9] (n = 266)	0.001
spo2 mínima	90.0 [88.0; 92.0] (n = 611)	86.0 [83.0; 89.0] (n = 741)	83.0 [79.0; 85.0] (n = 389)	78.0 [73.0; 82.0] (n = 266)	0.001
glicose (mg/dL)	101.0 [95.0; 107.0] (n = 613)	104.0 [98.0; 111.0] (n = 741)	107.0 [100.0; 115.0] (n = 389)	108.0 [102.0; 117.0] (n = 266)	0.001
HbA1C (%)	5.2 [4.9; 5.6] (n = 612)	5.3 [5.0; 5.8] (n = 741)	5.4 [5.0; 5.9] (n = 389)	5.4 [5.0; 6.0] (n = 266)	0.001
IMT	0.690 [0.610; 0.790] (n = 613)	0.760 [0.650; 0.890] (n = 741)	0.810 [0.700; 0.940] (n = 389)	0.820 [0.720; 0.958] (n = 266)	0.001
IAH	2.9 [1.7; 4.1] (n = 613)	9.5 [7.1; 12.1] (n = 741)	20.7 [17.8; 24.4] (n = 389)	41.0 [34.7; 51.6] (n = 266)	0.001
LCTT	203.0 [181.0; 228.0] (n = 613)	210.0 [185.0; 233.0] (n = 741)	213.0 [188.0; 243.0] (n = 389)	214.5 [191.2; 242.0] (n = 266)	0.001
LHDL	57.0 [48.0; 68.0] (n = 613)	53.0 [46.0; 62.0] (n = 741)	52.0 [45.0; 61.0] (n = 389)	51.0 [44.0; 59.8] (n = 266)	0.001
LLDL	122.0 [103.0; 143.0] (n = 613)	129.0 [109.0; 148.2] (n = 740)	131.0 [110.0; 154.0] (n = 389)	133.5 [110.0; 156.0] (n = 266)	0.001

	IAH < 5 (n = 622)	IAH 5 - 14.9 (n = 760)	IAH 15 - 29.9 (n = 401)	IAH ≥ 30 (n = 277)	P-Valor ^a
	613)				
LTGJ	92.0 [68.0; 130.0] (n = 613)	112.0 [79.0; 159.0] (n = 741)	124.0 [90.0; 182.0] (n = 389)	138.0 [100.0; 187.0] (n = 265)	0.001
LPCR	1.0 [0.5; 2.4] (n = 604)	1.4 [0.7; 3.1] (n = 735)	1.7 [0.9; 3.4] (n = 386)	2.1 [1.0; 4.3] (n = 264)	0.001
tratamento anti-hipertensivo					
Não	544/613 (88.7%)	601/741 (81.1%)	280/389 (72.0%)	180/266 (67.7%)	< 0.001
Sim	69/613 (11.3%)	140/741 (18.9%)	109/389 (28.0%)	86/266 (32.3%)	
Estatina					
Não	583/613 (95.1%)	659/741 (88.9%)	341/389 (87.7%)	232/265 (87.5%)	< 0.001
Sim	30/613 (4.9%)	82/741 (11.1%)	48/389 (12.3%)	33/265 (12.5%)	

^a teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas, exceto duração do sono (horas) e teste qui-quadrado para variáveis categorizadas
^b Anova

A Figura 8 mostra o aumento progressivo da EIMC em paralelo com o aumento da gravidade da AOS.

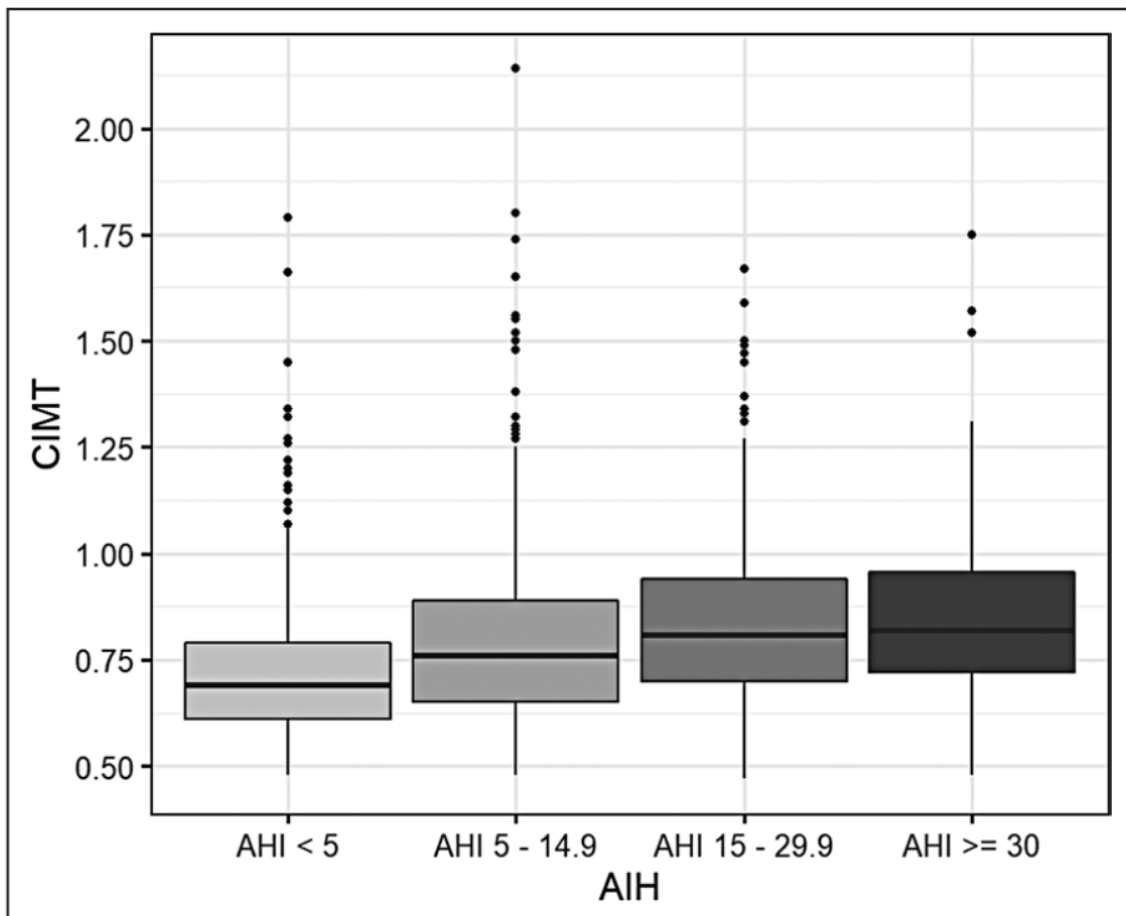


Figura 8 - - Boxplots da espessura da íntima-média da carótida (EIMC) para cada combinação de índice de apneia-hipopneia (IAH) e duração do sono.

Observou-se correlações significativas, mas modestas entre IAH ($r=0,33$; $P<0,001$), menor saturação de oxigênio (O_2) ($r=-0,27$; $P<0,001$), e tempo total com níveis de saturação $O_2 <90\%$ ($r=0,28$; $P<0,001$) com EMI (Figura 9A a 9C).

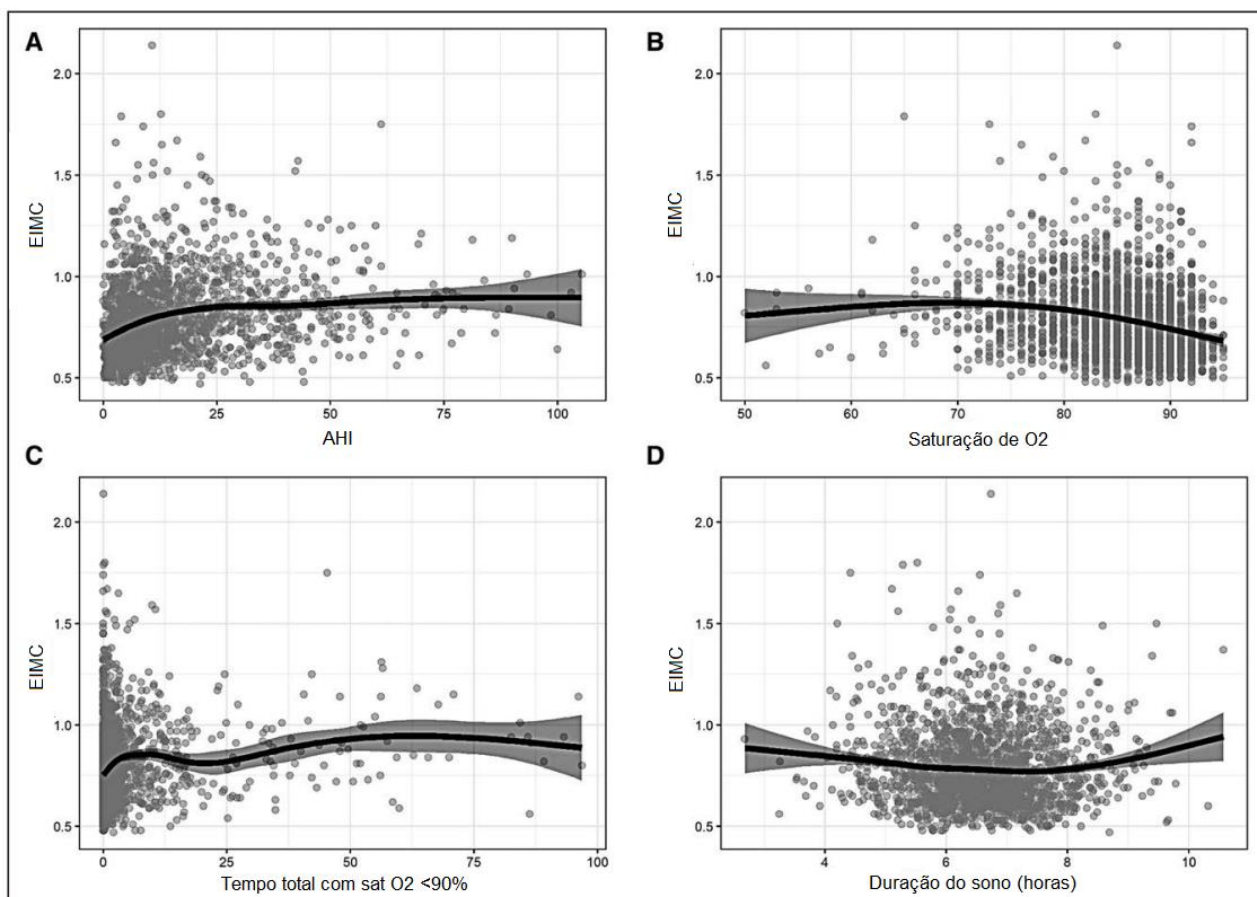


Figura 9 - Correlação de Spearman entre o índice de apneia-hipopneia IAH (A), menor saturação de oxigênio (O_2) (B), tempo total com saturação de $O_2 <90\%$ (C) e duração do sono (D).

A Tabela 2 mostrou que OSA leve, moderada e grave permaneceu independentemente associado com EIMC após ajustes para potenciais fatores de confusão.

Tabela 2 - Associação de IMT e IAH com 4 categorias de acordo com os modelos progressivos baseado em um modelo linear generalizado com distribuição gama.

	n	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
		Coefficiente	Erro Padrão	P-Valor	Coefficiente	Erro Padrão	P-Valor	Coefficiente	Erro Padrão	P-Valor
Intercepto (IAH < 5)	613	0.719	0.007	< 0.001	0.322	0.025	< 0.001	0.332	0.028	< 0.001
IAH 5 - 14.9	741	0.072	0.010	< 0.001	0.039	0.009	< 0.001	0.019	0.008	0.022
IAH 15 - 29.9	389	0.117	0.012	< 0.001	0.061	0.011	< 0.001	0.025	0.011	0.022
IAH >= 30	266	0.137	0.014	< 0.001	0.090	0.013	< 0.001	0.040	0.013	0.002

Análise adicional usando menor saturação de oxigênio e tempo total com os níveis de saturação O₂ <90% ao invés de IAH foram apresentados nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Modelo linear generalizado com distribuição gama testando a associação da menor saturação de oxigênio (O₂) com a espessura íntima-média da carótida (EIMC).

	n	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
		Coefficiente	Erro DP	P	Coefficiente	Erro DP	P	Coefficiente	Erro DP	P
Saturação mínima de O ₂ > 89	478	0,726	0,008	< 0,001	0,332	0,025	< 0,001	0,345	0,024	< 0,001
Saturação mínima de O ₂ 86 - 89	492	0,034	0,011	0,003	0,012	0,010	0,236	0,005	0,009	0,594
Saturação mínima de O ₂ 82 - 86	499	0,080	0,012	< 0,001	0,036	0,010	< 0,001	0,016	0,010	0,104
Saturação mínima de O ₂ <= 82	538	0,118	0,012	< 0,001	0,068	0,011	< 0,001	0,033	0,011	0,002

DP: Desvio padrão

Tabela 4 - Modelo linear generalizado com distribuição gama testando a associação do tempo total com saturação de oxigênio (O₂) <90% com espessura da íntima-média da carótida (CIMT).

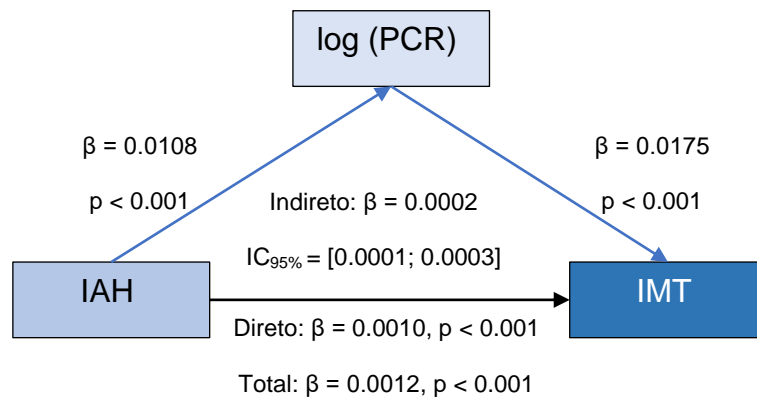
	n	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
		Coeficiente	Erro DP	P	Coeficiente	Erro DP	P	Coeficiente	Erro DP	P
Tempo total saturação O ₂ <90% 0.0%	637	0.732	0.007	< 0.001	0.340	0.025	< 0.001	0.349	0.024	< 0.001
Tempo total saturação O ₂ <90% 0.0 - 0.4%	418	0.030	0.011	0.008	0.008	0.010	0.388	0.001	0.009	0.950
Tempo total saturação O ₂ <90% 0.4 - 2.6%	459	0.085	0.011	< 0.001	0.044	0.010	< 0.001	0.023	0.010	0.021
Tempo total saturação O ₂ <90% >2.6%	493	0.114	0.011	< 0.001	0.062	0.010	< 0.001	0.025	0.010	0.018

DP: Desvio padrão

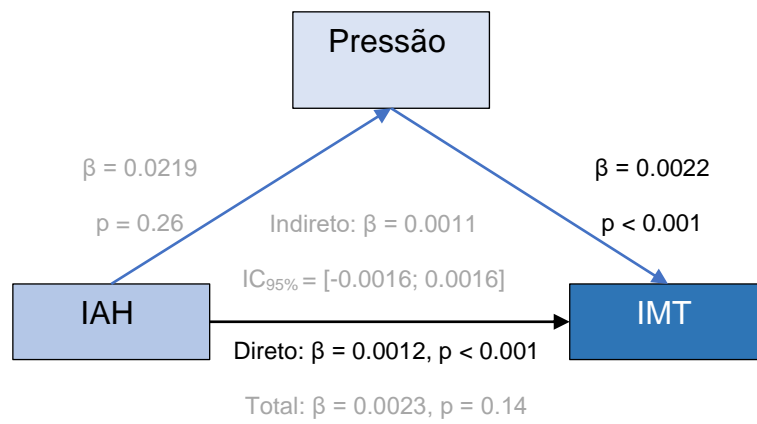
Análise de mediação

A análise de mediação mostrou que o log da proteína C reativa mediou a associação de IAH com EIMC com uma proporção estimada de 15,6% (Figura 3A). Em nosso estudo, a pressão sistólica não mediou a associação de IAH com EIMC embora tenha um efeito direto sobre este parâmetro vascular (Figura 10B). Sobre os parâmetros metabólicos, log triglicérideo mediou a associação de IAH com EIMC em uma proporção de 11,3% (Figura 10C). Em contraste, em nosso estudo o colesterol LDL, colesterol HDL e log HbA1C não mediaram a associação de IAH e EIMC (Figura 10D a 10F).

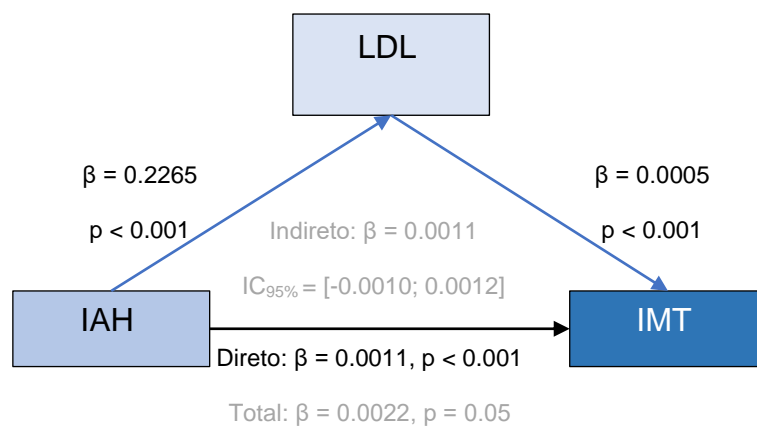
A



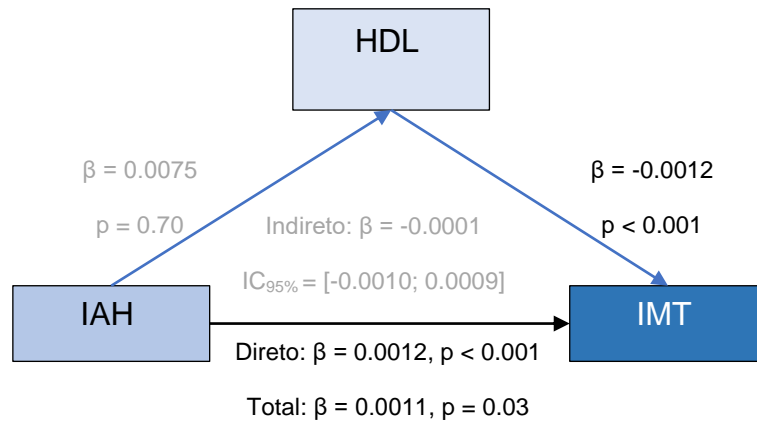
B



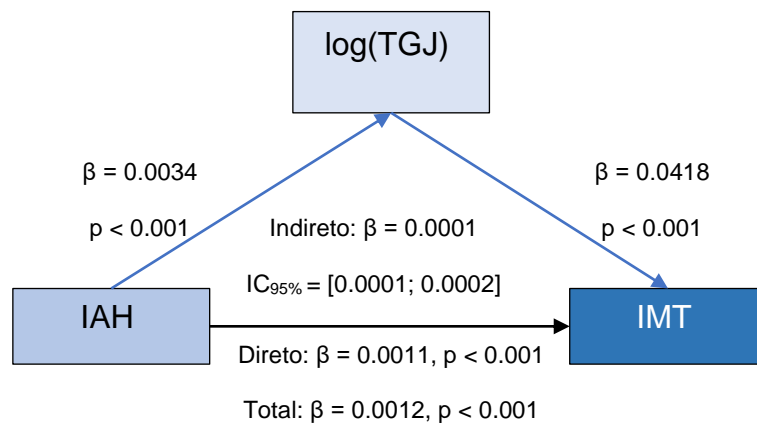
C



D



E



F

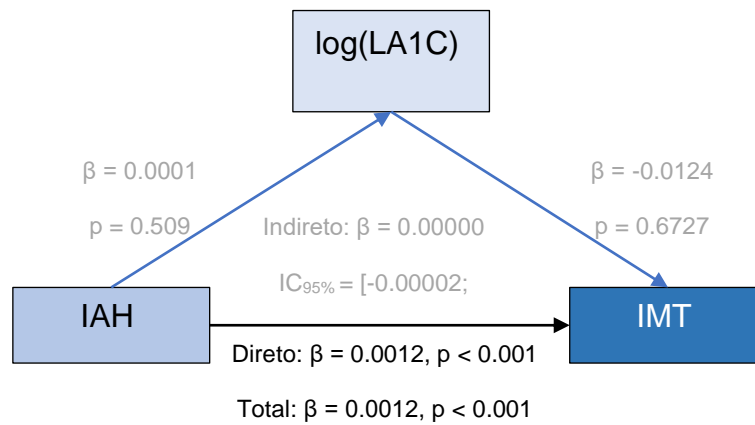


Figura 10 - Análise de mediação entre índice de apneia-hipopneia (IAH) com espessura da íntima-média da carótida (CIMT) usando PCR (proteína C reativa PCR; A), pressão arterial sistólica (B) e marcadores metabólicos (C – F).

4.2 Associação da DS com EIMC

A Tabela 5 mostra as características da população estudada de acordo com a seguinte estratificação da DS: curta DS (<6 horas), grupo de referência (SDS, 6–8 horas) e longa DS (> 8 horas).

Tabela 5 - Características da população estudada de acordo com a estratificação da duração do sono (DS).

	<6 horas (n=546)	6 - 8 horas (n=1330)	>8 horas (n=133)	P ^a
Idade (anos)	47.0 [43.0; 52.0]	48.0 [43.0; 54.0]	50.0 [44.0; 57.0]	0.003
Masculino (%)	55.5%	38.1%	33.1%	<0.001
Raça/etnia				
Branco	51.8%	64.5%	64.4%	<0.001
Negro	18.0%	10.6%	9.1%	
Pardo	22.8%	19.8%	20.5%	
Outros	7.4%	5.1%	6.1%	
IMC (Kg/m²)	27.2 [24.2; 30.2]	26.1 [23.6; 29.3]	26.0 [23.5; 29.9]	0.001
Circunferência cervical (cm)	36.7 [34.3; 39.3]	35.1 [32.6; 38.1]	34.4 [32.2; 36.9]	0.001
Circunferência da cintura (cm)	90.5 [81.9; 98.5]	86.7 [79.4; 95.5]	86.5 [78.8; 95.3]	0.001
Hipertensão (%)	28.2%	25.0%	27.8%	0.309
Medicamentos Anti- hipertensivos(%)	20.1%	19.6%	24.8%	0.363
Pressão Sistólica (mmHg)	116.8 [107.5; 126.5]	115.5 [107.0; 125.0]	113.5 [104.5; 127.0]	0.083
Pressão Diastólica (mmHg)	74.5 [68.5; 82.5]	73.5 [67.0; 80.5]	73.0 [66.0; 81.0]	0.017
Dislipdemia (%)	54.8%	54.5%	56.1%	0.944
Estatinas (%)	7.9%	9.9%	13.5%	0.110
Colesterol Total (mg/dL)	208.0 [183.0; 235.0]	209.0 [185.0; 234.0]	207.0 [190.0; 238.0]	0.912
HDL colesterol (mg/dL)	52.0 [45.0; 60.0]	55.0 [47.0; 65.0]	53.0 [47.0; 64.0]	0.001
LDL colesterol (mg/dL)	129.0 [107.0; 149.0]	127.0 [107.0; 149.0]	124.0 [107.0; 157.0]	0.918
Triglicérides (mg/dL)	119.0 [82.0; 165.0]	108.0 [77.0; 158.0]	106.0 [83.0; 157.0]	0.018
Proteína C reativa (mg/dL)	1.4 [0.7; 3.2]	1.4 [0.7; 3.0]	1.6 [0.8; 3.9]	0.453
Diabetes (%)	94/546 (17.2%)	188/1330 (14.1%)	28/133 (21.1%)	0.044
Glicemia (mg/dL)	105.0 [98.0; 112.8]	104.0 [98.0; 110.0]	105.0 [98.0; 110.0]	0.158
HbA1C (%)	5.3 [5.0; 5.8]	5.3 [4.9; 5.7]	5.3 [5.0; 5.9]	0.067
Tabagismo (%)				0.599
Nunca	53.1%	56.5%	54.9%	
Antigo	31.3%	29.7%	33.1%	
Atual	53.1%	56.5%	54.9%	
IAH (eventos/h)	12.7 [5.2; 23.6]	9.2 [4.2; 17.4]	7.3 [4.1; 18.1]	0.001
Gravidade AOS				<0.001
Sem AOS	134/546 (24.5%)	434/1330 (32.6%)	45/133 (33.8%)	
AOS leve	180/546 (33.0%)	509/1330 (38.3%)	52/133 (39.1%)	
AOS moderada	126/546 (23.1%)	244/1330 (18.3%)	19/133 (14.3%)	
AOS grave	106/546 (19.4%)	143/1330 (10.8%)	17/133 (12.8%)	
IAH (eventos/h)	12.7 [5.2; 23.6]	9.2 [4.2; 17.4]	7.3 [4.1; 18.1]	0.001
Linha Basal SpO₂ (%)	94.3 [93.1; 95.5]	94.5 [93.3; 95.5]	94.6 [93.4; 95.7]	0.272
Mais baixa SpO₂ (%)	85.0 [80.0; 88.0]	87.0 [83.0; 90.0]	87.0 [83.0; 90.0]	0.001
Tempo total SpO₂ <90% (%)	0.0 [0.0; 0.1]	0.3 [0.1; 1.4]	1.9 [0.7; 4.7]	0.001
EIMC (mm)	0.760 [0.650; 0.888]	0.750 [0.640; 0.880]	0.740 [0.670; 0.900]	0.244

No geral, os participantes que dormiram <6 horas eram mais jovens, com maior proporção de homens, negros, maiores valores de adiposidade, maior gravidade de AOS, mas não comorbidades, como hipertensão, dislipidemia, diabetes e tabagismo.

Digno de nota, não há diferenças na EIMC entre os 3 grupos. Nós observamos uma correlação significativa, mas muito baixa entre DS ($r = -0,05$; $P = 0,025$) com EIMC (Figura 2D).

Tabela 6 mostrou que a curta e a longa DS não foram independentemente associados com EIMC.

Tabela 6 - Modelo linear generalizado com distribuição gama testando a associação das três categorias de Duração do Sono (SD) com a espessura da íntima-média da carótida (EIMC).

	n	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
		Coefficiente	Erro DP	P	Coefficiente	Erro DP	P	Coefficiente	Erro DP	P
(Intercepto) 6-8hs	1330	0.781	0.005	<0.001	0.323	0.026	<0.001	0.330	0.029	<0.001
<6 horas	546	0.013	0.010	0.173	0.010	0.009	0.242	0.003	0.008	0.671
>8 horas	133	0.025	0.018	0.168	0.002	0.015	0.895	-0.007	0.014	0.623

4.3 Interações entre AOS e DS com EIMC

A Figura 11 mostrou um progressivo aumento da EIMC independentemente da classificação da DS. As interações de IAH \times DS com EIMC não foram significativas.

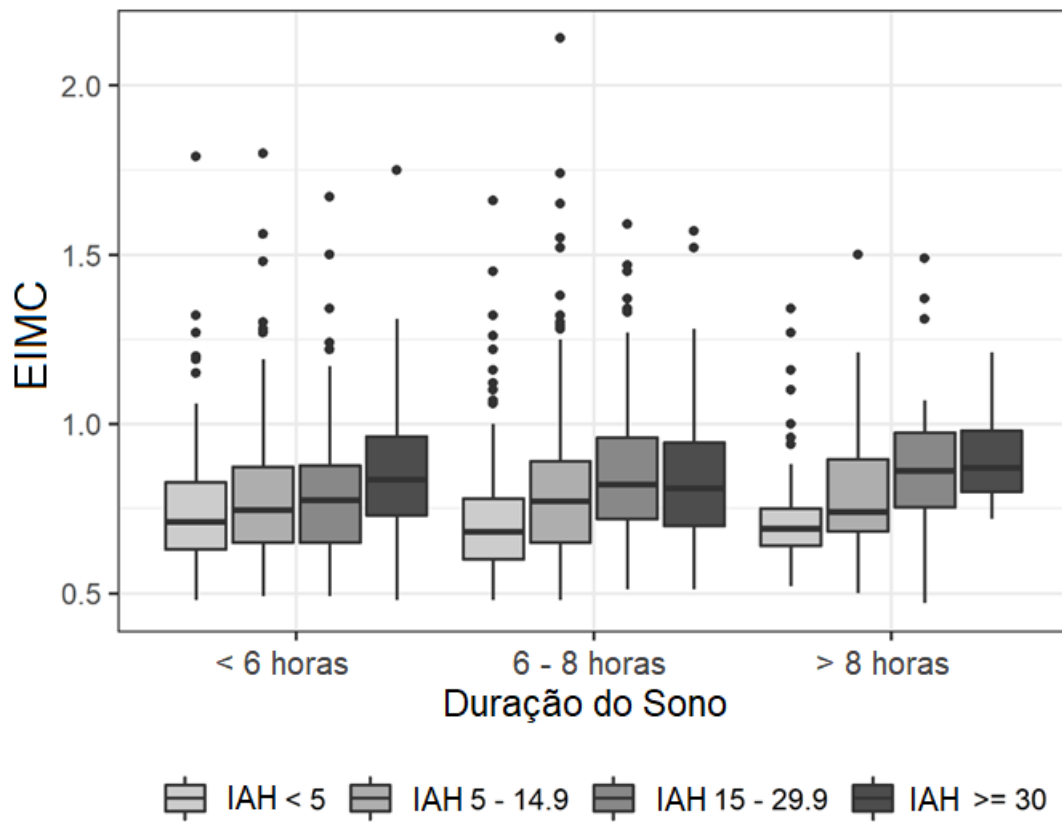


Figura 11 - Boxplots da espessura íntima-média da carótida para cada combinação de IAH e duração do sono (SD).

Conclusão

Em conclusão, todas as formas de AOS foram associadas com o aumento da EIMC. A associação de IAH e EIMC é parcialmente mediado por parâmetros metabólicos e inflamatórios. A DS não foi associada nem interagiu com AOS para aumentar a EIMC, o que não atenuou a relevância dos extremos de DS em vários domínios, mas aventou a necessidade de estudar as condições comórbidas do sono, como a AOS.

Perspectivas

Pretendemos nas próximas etapas incorporar as sugestões dos membros da banca para programa a defesa da Tese de Doutorado. O paper derivado desta tese encontra-se publicado no periódico internacional *Arteriosclerosis, Thrombosis, and*

Vascular Biology:

Souza SP, Santos RB, Santos IS, Parise BK, Giatti S, Aielo AN, Cunha LF, Silva WA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Lotufo PA, Bensenor IM, Drager LF. Obstructive Sleep Apnea, Sleep Duration, and Associated Mediators With Carotid Intima-Media Thickness: The ELSA-Brasil Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021 Apr;41(4):1549-1557.

Referências

1. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; 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. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2012;8:597-619.
2. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37(1):87-92.
3. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2004;109(9):1089-94.
4. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-95.
5. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011;365(3):213-21.
6. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Welsgaard T, Lochen ML, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromso Study. *Stroke*. 2007;38(11):2873-80.
40. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery
7. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the

American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73. 8.MARTINS, Andrea Barral, Tufik, Sérgio e Moura, Sonia Maria Guimarães Pereira Togeiro. (2007) Síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono. *Fisiopatologia. Revista Brasileira de Pneumologia*. Vol. 33, 1, pp. 93-100.

9 .Kozakova M, Morizzo C, Bianchi C, Di Filippi M, Miccoli R, Paterni M, Di Bello V, Palombo C. Glucose-related arterial stiffness and carotid artery remodeling: a study in normal subjects and type 2 diabetes patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E2362-E2366.

10. Oietin-like 4. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:240-2Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid Intima-Media Thickness as a Biomarker of Subclinical Atherosclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13705.

11. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30:182–185.

12. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; 115:459–467.

13. 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;62:569-576.

14. Zhou M, Guo B, Wang Y, Yan D, Lin C, Shi Z. The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2017;68:575-583.

15. Watanakit K, Boland L, Punjabi NM, Shahar E. Relation of sleep-disordered breathing to carotid plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2008;197:125-131.
16. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011;32:1484-1492.
17. Wang YH, Wang J, Chen SH, Li JQ, Lu QD, Vitiello MV, Wang F, Tang XD, Shi J, Lu L, Wu SL, Bao YP. Association of Longitudinal Patterns of Habitual Sleep Duration With Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e205246.
18. Suzuki S, Arima H, Miyazaki S, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, Hisamatsu T, Kadowaki S, Zaid M, Torii S, Horie M, Murata K, Miura K, Ueshima H; SESSA Research Group. Self-reported Sleep Duration and Subclinical Atherosclerosis in a General Population of Japanese Men. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25:186-198.
19. Aziz M, Ali SS, Das S, Younus A, Malik R, Latif MA, Humayun C, Anugula D, Abbas G, Salami J, Elizondo JV, Veledar E, Nasir K. Association of Subjective and Objective Sleep Duration as Well as Sleep Quality With Non-Invasive Markers of Sub-Clinical Cardiovascular Disease (CVD): A Systematic Review. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24:208-226.
20. Lauderdale D, Knutson K, Yan L, Liu K, Rathouz P. Self-Reported and Measured Sleep Duration. *Epidemiology*. 2008;19:838-845.
21. Cespedes EM, Hu FB, Redline S, et al. Comparison of Self-Reported Sleep Duration With Actigraphy: Results From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos Sueño Ancillary Study. *American Journal of Epidemiology*. 2016;183:561-573.

22. TUFIK, S., Santos-Silva, R., Taddei, J. A., & Bittencourt, L. R. A. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep medicine*, 2010; 11(5), 441-446.
23. BITTENCOURT, Lia Rita Azeredo, et al. (2009) Abordagem geral do paciente com síndrome da apneia obstrutiva do sono. *Revista Brasileira de Hipertensão*. Vol. 16, 3, pp. 158-16
24. DALTRO, Carla H. da Cunha, et al. (2006) Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono: Associação com Obesidade, Gênero e Idade. *Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabologia*. Vol. 50, 1, pp. 74-81
25. QUINHONES, Marcos Schmidt e Gomes, Marleide da Mota. (2011) Sono no envelhecimento normal e patológico: aspectos clínicos e fisiopatológicos. *Revista Brasileira de Neurologia*. Vol. 47, 1, pp. 31-42.
26. MANCINI, Marcio C., Aloe, Flávio e Tavares, Stella. (2000) Apneia do Sono em Obesos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Vol. 44, 11, pp. 81-90.
27. CZEISLER, C. A. Perspective: Casting light on sleep deficiency *Nature* 2013; 497: s13-s13
28. CAPPuccio, F. C; D'ELIA, L; STRAZZULLO, P; MILLER, M. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2012; 33 (5):585-592.
29. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Short sleep duration among workers--United States, 2010. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2012; 61(16), 281
30. MIN Zhoue et al. The association between obstructive sleep apnea and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Angiology*. 2017 Aug.

31. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Terrill PI, Ancoli-Israel S, Ensrud K, Purcell S, White DP, Redline S, Wellman A. The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *Eur Heart J*. 2019;40:1149-1157.
32. Kwon Y, Duprez DA, Jacobs DR, Nagayoshi M, McClelland RL, Shahar E, et al. Obstructive sleep apnea and progression of coronary artery calcium: the multi-ethnic study of atherosclerosis study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001241. doi: 10.1161/JAHA.114.001241
33. Gunnarsson SI, Peppard PE, Korcarz CE, Barnet JH, Aeschlimann SE, Hagen EW, et al. Obstructive sleep apnea is associated with future subclinical carotid artery disease: thirteen-year follow-up from the Wisconsin sleep cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(10):2338-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303965.
34. CHO, H. J., Seeman, T. E., Kiefe, C. I., Lauderdale, D. S., & Irwin, M. R. 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
35. KRIPKE, D. F., Garfinkel, L., Wingard, D. L., Klauber, M. R., & Marler, M. R. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Archives of general psychiatry* 2002, 59(2), 131-136.
36. JONHS MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5
37. COLLOP NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R; 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.

38. BERRY RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; 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 Oct 15;8(5):597-619.

39. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina Mdel C, Mota EL, Passos VM, Schmidt MI, Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *American Journal of Epidemiology.* 2012;175:315-324.

40. CHOWDHURI S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, Cruse PE, Drager LF, Griss B, Marshall N, Patel SR, Patil S, Knight SL, Rowley JA, Slyman A; ATS Ad Hoc Committee on Mild Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 1;193(9):e37-54

41. Kwon Y, Duprez DA, Jacobs DR, Nagayoshi M, McClelland RL, Shahar E, et al. Obstructive sleep apnea and progression of coronary artery calcium: the multi-ethnic study of atherosclerosis study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):e001241. doi: 10.1161/JAHA.114.001241

42. Gunnarsson SI, Peppard PE, Korcarz CE, Barnett JH, Aeschlimann SE, Hagen EW, et al. Obstructive sleep apnea is associated with future subclinical carotid artery

disease: thirteen-year follow-up from the Wisconsin sleep cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(10):2338-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303965.

43. CHOWDHURI S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, Cruse PE, Drager LF, Griss B, Marshall N, Patel SR, Patil S, Knight SL, Rowley JA, Slyman A; ATS Ad Hoc Committee on Mild Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 1;193(9):e37-54

44. Zhao YY, Javaheri S, Wang R, Guo N, Koo BB, Stein JH, Korcarz CE, Redline S. Associations Between Sleep Apnea and Subclinical Carotid Atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke.* 2019;50:3340-3346.

45. Santos IS, Alencar AP, Rundek T, Goulart AC, Barreto SM, Pereira AC, Benseñor IM, Lotufo PA. Low Impact of Traditional Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness: The ELSA-Brasil Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:2054-2059.

46. Benseñor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, Albuquerque Lda S, Schmidt MI. Rotinas de organizacao de exames e entrevistas no centro de investigacao ELSA-Brasil. *Revista de Saúde Pública.* 2013;47(suppl 2):37-47.

47. Drager LF, Santos RB, Silva WA, Parise BK, Giatti S, Aiello AN, Souza SP, Furlan SF, Lorenzi-Filho G, Lotufo PA, Benseñor IM. OSA, Short Sleep Duration, and Their Interactions With Sleepiness and Cardiometabolic Risk Factors in Adults. *Chest.* 2019;155:1190-1198.

48. Aiello AN, Santos RB, Silva WA, Parise BK, Souza SP, Cunha LF, Giatti S, Lotufo PA, Benseñor IM, Drager LF. Pragmatic Validation of Home Portable Sleep Monitor

for diagnosing Obstructive Sleep Apnea in a non-referred population: The ELSA-Brasil study. *Sleep Science*. 2019;12:65-71.

49. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health*. 2015;1:233-243.

50. 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;38:877-888.

51. Santos IS, Bittencourt MS, Oliveira IR, Souza AG, Meireles DP, Rundek T, Foppa M, Bezerra DC, Freire CM, Roelke LH, Carrilho S, Benseñor IM, Lotufo PA. Carotid intima-media thickness value distributions in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis*. 2014;237:227-235.

52. JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, Maestri MK, Ribeiro AL, Andreão RV, Dantas EM, Oliveira I, Fuchs SC, Cunha Rde S, Bensenor IM. [Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil]. *Rev Saude Publica*. 2013;47 (Suppl 2):54-62.

53. Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. 3^a ed. Springer, 2009, 221p.

54. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear Models*. London: Chapman & Hall / CRC, 1989.

55. Tingley J, Yamamoto T, Hirose K, Keele L, Imai K. Mediation: R Package for Causal Mediation Analysis. *Journal of Statistical Software* 2014;59:1-38.

56. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*. 2011;140:534-542.

57. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, Cruse PE, Drager LF, Griss B, Marshall N, Patel SR, Patil S, Knight SL, Rowley JA, Slyman A; ATS Ad Hoc Committee on Mild Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:e37-e54.
58. Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, Cravo SL, Lorenzi-Filho G, Machado BH. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H1101-H1111.
59. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, Fraga RF, Jun JC, Negrão CE, Krieger EM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One*. 2010;5:e12065.
60. Hirotsu C, Haba-Rubio J, Togeiro SM, Marques-Vidal P, Drager LF, Vollenweider P, Waeber G, Bittencourt L, Tufik S, Heinzer R. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for incident metabolic syndrome: a joined Episono and HypnoLaus prospective cohorts study. *Eur Respir J*. 2018 Nov 8;52:1801150.
61. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112:2660-2667.
62. Li RC, Haribabu B, Mathis SP, Kim J, Gozal D. Leukotriene B4 receptor-1 mediates intermittent hypoxia-induced atherogenesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:124–131.

63. Song D, Fang G, Mao SZ, Ye X, Liu G, Gong Y, Liu SF. Chronic intermittenthypoxia induces atherosclerosis by NF- κ B-dependent mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1650–1659.
64. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res.* 2016;118:547-563.
65. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007;298:299–308.
66. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA.* 2008;300:2142–2152.
67. Varbo A, Benn M, Tybjarg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:427–436.
68. Drager LF, Li J, Shin MK, Reinke C, Aggarwal NR, Jun JC, Bevans-Fonti S, Sztalryd C, O'Byrne SM, Kroupa O, Olivecrona G, Blaner WS, Polotsky VY. Intermittent hypoxia inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins and inactivates adipose lipoprotein lipase in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Heart J.* 2012;33:783-790.
69. Drager LF, Yao Q, Hernandez KL, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis via activation of adipose angiop48.
70. Drager LF, Tavoni TM, Silva VM, Santos RD, Pedrosa RP, Bortolotto LA, Vinagre CG, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G, Maranhao RC. Obstructive sleep apnea and effects

of continuous positive airway pressure on triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *J Lipid Res.* 2018;59:1027-1033.

71. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA.* 2008;300:2859-2866.

72. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:706-712.

73. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al.; PROG-IMT and the Proof-ATHERO Study Groups. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation.* 2020;142:621-642.

74. Vallat R, Shah VD, Redline S, Attia P, Walker MP. Broken sleep predicts hardened blood vessels. *PLoS Biol.* 2020;18:e3000726.

75. Drager LF, Santos RB. Struggling with comorbid sleep disturbances: insights from the ELSA-Brasil study. *Sleep Sci.* 2020;13:94-96.

76. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991;11(5):1245-9.

77. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szlo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146(6):483-94.

78. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke.* 2006;37(1):87-92.

79. HADDAD, Fernanda e Bittencourt, Lia.(2010)Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono no Adulto. São Paulo : Estação Brasil, Associação Brasileira de Sono -ABS, 2013. Vol. 1.
80. MALHOTRA, A; White, D. P. Obstructive sleep apnoea. Lancet 2002;360:237-45.
81. Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. Brain, behavior, and immunity, 2015; 46, 319-326.