

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Lorena Franco da Cunha

**IMPACTO DO GÊNERO NA ASSOCIAÇÃO ENTRE A APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO E A DURAÇÃO DO SONO COM A
RIGIDEZ ARTERIAL: ESTUDO ELSA-BRASIL**

São Paulo

2022

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Lorena Franco da Cunha

**IMPACTO DO GÊNERO NA ASSOCIAÇÃO ENTRE A APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO E A DURAÇÃO DO SONO COM A
RIGIDEZ ARTERIAL: ESTUDO ELSA-BRASIL**

São Paulo

2022

LORENNA FRANCO DA CUNHA

**Impacto do gênero na associação entre a apneia obstrutiva do sono e a
duração do sono com a rigidez arterial: estudo ELSA-Brasil**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cunha, Lorena Franco da
Impacto do gênero na associação entre a apneia
obstrutiva do sono e a duração do sono com a rigidez
arterial : estudo ELSA-Brasil / Lorena Franco da
Cunha. -- São Paulo, 2022.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.
Orientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Apneia obstrutiva do sono
2.Duração do sono 3.Rigidez vascular

USP/FM/DBD-412/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais, Terezinha e Henrique,

Meu irmão, Artur,

E ao meu namorado, Gustavo,

Por sempre acreditarem em mim e pelo amor, apoio e incentivo incondicional.

Agradecimentos

À Deus, em primeiro lugar, que sempre esteve presente na minha vida, me guiando e abençoando. Por colocar em meu caminho pessoas especiais e por me amparar nos momentos difíceis.

Agradeço aos meus pais, Terezinha e Henrique, e ao meu irmão, Artur, pela compreensão, ao serem privados em muitos momentos da minha companhia, e pelo profundo apoio, me estimulando nos momentos mais difíceis. Obrigada por desejarem sempre o melhor para mim, pelo esforço que fizeram para que eu pudesse superar cada obstáculo e chegar até aqui. A vocês, minha família, sou eternamente grata por tudo que sou e por tudo que consegui conquistar. Ao meu namorado, Gustavo, pelo amor, companheirismo e apoio incondicional, agradeço também a enorme compreensão, generosidade e alegria com que me presenteou constantemente, contribuindo para chegar ao fim deste percurso.

Minha gratidão especial ao Prof. Dr. Luciano Drager, meu orientador, pela pessoa e profissional que é. Obrigada por sua dedicação, que o fez, por muitas vezes, deixar de lado seus momentos de descanso para me ajudar e me orientar. E, principalmente, obrigada por sempre ter acreditado e depositado sua confiança em mim ao longo de todos esses anos de trabalho. Sem sua orientação, apoio, confiança e amizade, não somente neste trabalho, mas em todo o caminho percorrido até aqui, nada disso seria possível.

Aos meus queridos colegas e amigos do ELSA-Brasil “*Sleep Study*” (Soraya Giatti, Ronaldo Batista, Aline Aiello, Barbara Parise, Silvana Souza e Wagner Alves), cujos esforços e auxílio tornaram possível a concretização deste projeto.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Nefrologia e Secretária de Pós-Graduação em Nefrologia, Instituto do Coração, Divisão de Biblioteca e Documentação, pelo suporte, recursos e o apoio oferecidos ao longo de todos

esses anos.

Ao estudo ELSA-Brasil quero agradecer a todos os professores, participantes e colaboradores.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu obrigada.

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*.

RESUMO

Cunha LF. *Impacto do gênero na associação entre a apneia obstrutiva do sono e a duração do sono com a rigidez arterial: estudo ELSA-Brasil* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: O aumento da rigidez arterial está independentemente associado ao risco cardiovascular. A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) e as alterações na duração do sono (DS) podem contribuir para o aumento da rigidez arterial, mas não está claro se essa associação pode ser modulada pelo gênero. **Objetivo:** Avaliar o potencial impacto do gênero na associação de AOS e DS com a rigidez arterial. **Métodos:** Participantes do estudo ELSA-Brasil, centro de São Paulo, realizaram avaliações do sono com polígrafo portátil domiciliar para avaliar a presença e gravidade da AOS (definida pelo índice de apneia-hipopneia, IAH) e a DS por actigrafia de pulso por 7 dias. A velocidade da onda de pulso (VOP) foi medida usando a técnica padrão sem acesso aos dados do sono. Realizou-se uma análise de regressão linear estratificada por gênero. **Resultados:** Estudamos 1.863 participantes (42,2% do gênero masculino, idade: 49 ± 8 anos, IAH: 9,9 (4,5-19,4) eventos/h, índice de massa corporal: $26,8 \pm 4,6$ Kg/m², DS: 6,5 (5,9-7,1) horas, VOP médio: $7,3 \pm 1,2$ m/s). Constatamos que os homens apresentaram maior VOP, maior frequência de diabetes e valores de pressão arterial mais elevados quando comparados às mulheres. A análise de regressão mostrou uma associação independente entre o IAH e a VOP em homens (β : 0,007; IC 95%: 0,001–0,012), mas não em mulheres (β : 0,000; IC 95%: -0,006–0,005). Em contraste, uma associação independente entre DS e aumento da rigidez arterial foi observada em mulheres (β : 0,068; IC 95%: 0,002–0,134), mas não em homens (β : -0,017; IC 95%: -0,104–0,071). **Conclusões:** A associação dos distúrbios de sono com a rigidez arterial mostrou um padrão distinto em homens e mulheres dependendo da variável de sono estudada: enquanto o IAH esteve associado à rigidez arterial apenas nos homens, o aumento da DS associou-se independentemente à rigidez arterial apenas nas mulheres.

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono; Duração do sono; Rigidez vascular.

ABSTRACT

Cunha LF. *Gender modulated the association of sleep apnea and sleep duration with arterial stiffness: the ELSA-Brasil study* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: Increased arterial stiffness is independently associated with cardiovascular risk. Obstructive Sleep Apnea (OSA) and changes in sleep duration (SD) may contribute to increased arterial stiffness, but it is unclear whether this association may be modulated by gender. **Objective:** To evaluate the potential impact of gender on the association of OSA and SD with the arterial stiffness. **Methods:** Participants from the ELSA-Brasil study, Sao Paulo center, performed sleep assessments with portable home polygraph to assess the presence and severity of OSA (defined by the apnea-hypopnea index, AHI) and SD by wrist actigraphy for 7 days. Pulse wave velocity (PWV) was measured using standard technique without access to the sleep data. We performed a linear regression analyses stratified by gender. **Results:** We studied 1,863 participants (42.2% male, age: 49±8 years, AHI: 9.9 (4.5-19.4) events/h, body mass index: 26.8±4.6 Kg/m², SD: 6.5 (5.9-7.1) hours, mean PWV: 7.3±1.2 m/s). We found that men had higher PWV, higher frequency of diabetes and higher blood pressure when compared to women. The regression analysis showed an independent association between the AHI and PWV in men (β : 0.007; 95% CI: 0.001–0.012), but not in women (β : 0,000; 95% CI: -0,006–0,005). In contrast, an independent association between SD and increased arterial stiffness was observed in women (β : 0.068; 95% CI: 0.002–0.134), but not in men (β : -0,017; IC 95%: -0,104–0,071).

Conclusions: The association of sleep disorders with arterial stiffness showed a distinct pattern in men and women depending on the sleep variable studied: while AHI was associated with arterial stiffness only in men, the increase in SD was associated independently of arterial stiffness only in women.

Keywords: Obstructive sleep apnea; Sleep duration; Vascular stiffness.

Lista de Figuras

Figura 1 -	Diferença de ondas de pulso entre as artérias carótida e femoral comum e cálculo da velocidade de onda de pulso carótida femoral.....	20
Figura 2 -	Medições de VOP não ajustadas de acordo com a presença de AOS e o gênero em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS).....	23
Figura 3 -	Exemplo da montagem e da tela do exame de poligrafia realizado com equipamento <i>Embleta GoldTM</i>	32
Figura 4 -	Foto do actígrafo Actiwatch 2 Phillips Respironics TM . Philips Respironics.....	33
Figura 5 -	Actograma. Dados gerado pelo software <i>Philips ActwareTM</i> após um registro de 7 dias de um dos participantes do estudo.....	34
Figura 6 -	Foto do Complior, Artech Medicales TM	35
Figura 7 -	Registro dos sinais de pressão das artérias carótida e femoral para medir a velocidade da onda de pulso.....	36
Figura 8 -	Diagrama de fluxo do estudo.....	39
Figura 9 -	Associação dos distúrbios de sono e marcadores de hipoxemia com a velocidade de onda de pulso na amostra total.....	48
Figura 10 -	Associação dos distúrbios de sono e marcadores de hipoxemia com a velocidade de onda de pulso na amostra estratificada por gênero.....	49

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Características gerais de homens e mulheres.....	40
Tabela 2 -	Análise multivariada testando a associação entre velocidade de onda de pulso, IAH, DS, SED e Insônia na amostra total da coorte ELSA-Brasil.....	44
Tabela 3 -	Análise multivariada testando a associação entre velocidade de onda de pulso, IAH, DS, SED e Insônia em homens da coorte ELSA-Brasil.....	45
Tabela 4 -	Análise multivariada testando a associação entre velocidade de onda de pulso, IAH, DS, SED e Insônia em mulheres da coorte ELSA-Brasil.....	46
Tabela 5 -	Análise multivariada testando a associação entre VOP, IAH, DS, SED, insônia e a interação entre IAH e DS na amostra total da coorte ELSA-Brasil.....	51
Tabela 6 -	Análise multivariada testando a associação entre VOP, IAH, DS, SED, insônia e a interação entre IAH e DS em homens da coorte ELSA-Brasil.....	52
Tabela 7 -	Análise multivariada testando a associação entre VOP, IAH, DS, SED, insônia e a interação entre IAH e DS em mulheres da coorte ELSA-Brasil.....	52

Lista de Anexos

Anexo A	Questionário de Sonolência de <i>Epworth</i>	69
Anexo B	Questionário <i>Clinical Interview Schedule – Revised (CIS-R)</i>	70

Lista de Abreviaturas e Siglas

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
ANOVA	Análise de variância
AOS	Apneia obstrutiva do sono
AVE	Acidente vascular encefálico
β	Coefficiente Beta
CDS	Curta Duração do Sono
CIS-R	<i>Clinical Interview Schedule – Revised</i>
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
DCV	Doenças cardiovasculares
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
DS	Duração do sono
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>
FA	Fibrilação Atrial
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IAH	Índice de apneia e hipopneia
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LDS	Longa Duração do Sono
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
MESA	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica

PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
SED	Sonolência Excessiva Diurna
SpO₂	Saturação periférica da oxihemoglobina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
USP	Universidade de São Paulo
VAS	Via aérea superior
VOP	Velocidade de Onda de Pulso
WASO	Tempo acordado após o início do sono

Lista de unidades métricas e símbolos

°C	Graus celcius
cm	Centímetros
g	Gramas
ev/h	Eventos por hora
hs	Horas
Kg/m²	Quilogramas por metro quadrado
M	Metro
mg/dL	Miligramas por decilitro
min	Minutos
mmHg	Milímetros de mercúrio
s	Segundos
%	Porcentagem
>	Maior que
<	Menor que
≤	Menor ou igual que
≥	Maior ou igual que

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	18
1.1.	Apneia Obstrutiva do Sono (AOS).....	21
1.2.	Duração do Sono (DS).....	24
1.3.	Dúvidas na literatura que justificam esse projeto.....	26
2.	OBJETIVO	27
3.	HIPÓTESES	28
4.	METODOLOGIA	29
4.1.	Casística.....	29
4.2.	Dados clínicos, medidas antropométricas.....	29
4.3.	Avaliação do Sono.....	31
4.3.1.	Poligrafia.....	31
4.3.2.	Actigrafia.....	32
4.3.3.	Insônia.....	34
4.3.4.	Sonolência excessiva diurna (SED).....	35
4.4.	Avaliação da Velocidade de Onda de Pulso (VOP).....	35
4.5.	Análise estatística.....	37
5.	RESULTADOS	38
5.1.	Características dos participantes.....	38
5.2.	Análise de regressão linear.....	42
5.3.	Análise de interação.....	50
6.	DISCUSSÃO	52
7.	CONCLUSÕES	57
	Referências.....	58
	Anexos.....	69

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte e incapacidade no Brasil e no mundo em homens e mulheres. De fato, segundo o Ministério da Saúde, as DCV são responsáveis por quase 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos.¹ Entre os fatores determinantes para estes números, podemos citar o aumento da expectativa de vida com consequente aumento da exposição a fatores de riscos, aumento da obesidade, inatividade física, entre outros.¹ De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), apesar de existir uma tendência de redução na mortalidade por DCV em alguns países desenvolvidos, há dados que apontam o contrário em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, como é o caso do Brasil.²

No Brasil, aproximadamente um terço das mortes por DCV ocorrem de forma precoce em adultos entre 35 a 64 anos.³ É importante ressaltar que as causas são em grande parte evitáveis, onde assistência e prevenção corretas poderiam diminuir o número de mortes. Este contexto epidemiológico é muito preocupante, já que na maioria das vezes compromete a qualidade de vida dos indivíduos e de suas famílias, além de elevar os custos para os serviços de saúde.³

Apesar de ser amplamente estudada, o que se sabe até hoje sobre diagnóstico, tratamento e prevenção de DCV origina-se principalmente de dados em homens. Dessa forma, grande parte das pesquisas e condutas médicas não são necessariamente verdadeiras para o gênero feminino.⁴ Embora os fatores de riscos tradicionais determinam a progressão para DCV de forma semelhante entre homens e mulheres, algumas diferenças entre os gêneros já foram apontadas na literatura.⁵ Em parte explicada pela falta relativa de dados científicos, as mulheres com DCV são mais subdiagnosticadas e têm uma chance menor de terem diagnóstico pré-hospitalar do que os homens.⁴

No que diz respeito aos homens, alguns fatores podem explicar a apresentação da DCV de uma forma mais precoce. Um deles seria o perfil de risco cardiovascular que aumenta linearmente ao longo dos anos, pois em geral os homens têm uma qualidade de vida inferior em relação às mulheres. Além disso, eles apresentam com mais frequência fatores de riscos tradicionais como diabetes, obesidade, hiperlipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS).^{5,6}

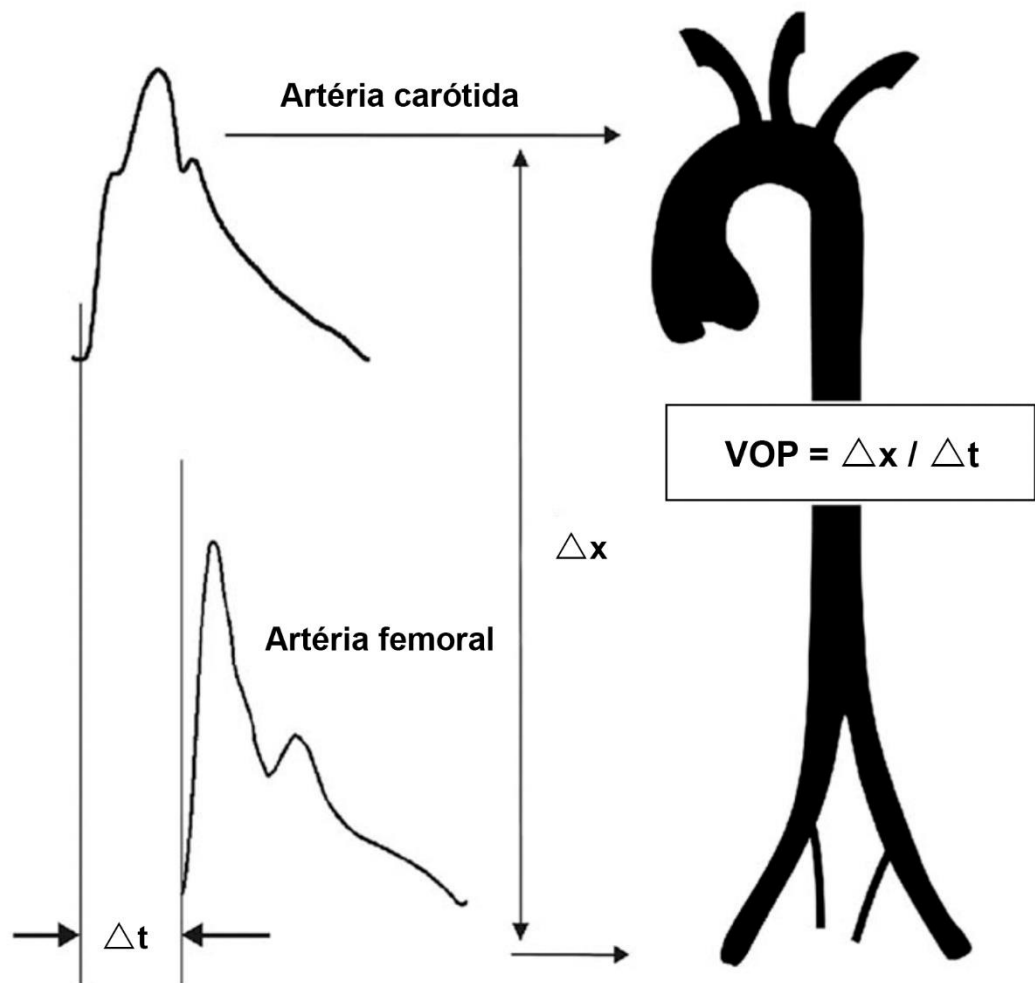
Já em relação às mulheres, aquelas que estão no período pré-menopausa estão protegidas de DCV em relação aos homens da mesma idade, pois os hormônios femininos podem exercer um efeito benéfico no sistema cardiovascular.⁵ Em contrapartida, na menopausa, a deficiência hormonal está relacionada à inflamação subclínica, disfunção endotelial, aumento da adiposidade visceral, entre outros fatores, o que, em última análise, podem contribuir para a ocorrência da DCV.^{5,7}

Uma forma de avaliar o comprometimento vascular e assim o risco para DCV consiste na avaliação da rigidez arterial. A avaliação da rigidez arterial pode ser realizada pela mensuração da velocidade de onda de pulso (VOP) que, segundo consensos, é o método de escolha para avaliação da rigidez arterial.⁸ A rigidez arterial é caracterizada pela diminuição da complacência das grandes artérias e ocorre com o envelhecimento e com a presença de doença associadas, como diabetes, aterosclerose e doença renal crônica. A rigidez arterial acontece devido à perda ou desorganização da elastina e pela sua substituição por colágeno. A modulação da rigidez arterial pode estar em desequilíbrio na presença de substâncias pró-inflamatória, alterações na produção e inibição das enzimas colagenase e elastase e pela sobrecarga da pressão arterial (PA).^{8,9,10}

A adaptação do volume ejetado na sístole e o recolhimento elástico durante a diástole ocorre principalmente em artérias elásticas como a aorta e as carótidas. Quando ocorre a contração ventricular, a onda de pulso gerada é diretamente influenciada pelas características

da aorta.¹¹ A VOP consiste na razão da distância entre os dois pontos do sistema arterial e o intervalo de tempo entre o início das ondas nos dois pontos (figura 1). Em artérias com maior rigidez, a VOP aumenta e em artérias isentas de doenças ateroscleróticas, a VOP é menor.¹¹

Figura 1: Diferença de ondas de pulso entre as artérias carótida e femoral comum e cálculo da VOP carótida-femoral.¹¹



O aumento da rigidez arterial se manifesta clinicamente por meio da hipertensão sistólica isolada e é o principal determinante do aumento da PA sistólica (PAS), por exemplo, com o avanço da idade. Embora a rigidez arterial esteja associada a uma série de fatores de risco cardiovascular, o seu aumento é um preditor independente para a ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.^{8,9,10,11}

Entre os fatores de risco tradicionais que aumentam a VOP citam-se não somente a idade, mas, entre outros, os valores de PA, colesterol, presença de diabetes, obesidade e hábitos de vida.¹² Além disto, há evidências de outros fatores, incluindo marcadores de inflamação sistêmica, alterações de elastina e colágeno, disfunção endotelial e aumento da atividade simpática. Contudo ainda não há uma completa compreensão do papel dos fatores não tradicionais no desenvolvimento e progressão de marcadores de risco cardiovascular (tais como a rigidez arterial) e na DCV propriamente dita.¹³ Todos esses fatores de risco tradicionais podem ser frequentemente associados com distúrbios de sono.^{12,13} Sendo assim, os distúrbios de sono podem ser considerados fatores não tradicionais e assim contribuir diretamente e indiretamente para o desenvolvimento ou acelerar a progressão da DCV.^{10,14,15}

O sono é uma função biológica fundamental na consolidação da memória, fortalecimento do sistema imunológico, secreção e liberação de hormônios, entre outras. Devido a essas importantes funções, os distúrbios de sono podem acarretar alterações significativas no funcionamento físico, cognitivo e social do indivíduo, além de comprometer substancialmente a qualidade de vida.^{16, 17, 18} Dentro de todos os distúrbios de sono, dois se destacam não somente por serem condições cada vez mais frequentes na nossa sociedade, mas pelas potenciais repercussões em diversos domínios, incluindo o domínio cardiovascular. São eles: a apneia obstrutiva do sono (AOS) e as alterações na duração do sono (DS). De forma didática, descreveremos os dois distúrbios de sono de maneira separada.

1.1. Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

A AOS é um distúrbio caracterizada pela obstrução parcial (hipopneia) ou completa (apneia) da via aérea superior durante o sono, por consequência de uma obstrução da via aérea superior (VAS), mais frequentemente associado a um colapso da faringe. Em situações normais o fluxo de ar mantém-se sem alterações, pois existe um equilíbrio fisiológico entre as forças que tendem a colapsar e as que tendem a manter a VAS

permeável. No caso da AOS, ocorre um colapso quando a pressão negativa na inspiração é maior que a força exercida pelos músculos responsáveis por dilatar a VAS. Conseqüentemente, esse distúrbio respiratório, reduz a pressão intratorácica, promove a dessaturação de oxihemoglobina, fragmentação do sono e assim afeta negativamente a qualidade do sono.^{19,20}

A AOS tornou-se um problema de saúde pública devido a sua elevada prevalência. Apesar de possuir variações consideráveis entre os indivíduos, a idade, gênero, país, metodologia e critério para diagnóstico são fatores importantes para avaliar a prevalência da AOS na população em geral.²¹ No Brasil, um estudo realizado em São Paulo com 1042 participantes mostrou que a AOS (considerando índice de apneia-hipopneia, IAH, ≥ 5 eventos por hora de sono) estava presente em aproximadamente 1/3 da população adulta. Nesse mesmo estudo, considerando apenas AOS moderada/grave (IAH, ≥ 15 eventos por hora de sono), eles encontraram uma prevalência maior em homens, 25%, do que em mulheres, 9,6%.²²

A AOS tem sido associada a várias DCV, incluindo HAS, acidente vascular encefálico (AVE), doença arterial coronariana e fibrilação atrial (FA). Adultos com AOS tem um risco aumentado de desenvolver DCV, bem como de apresentar piores desfechos relacionados a DCV.^{23,24}

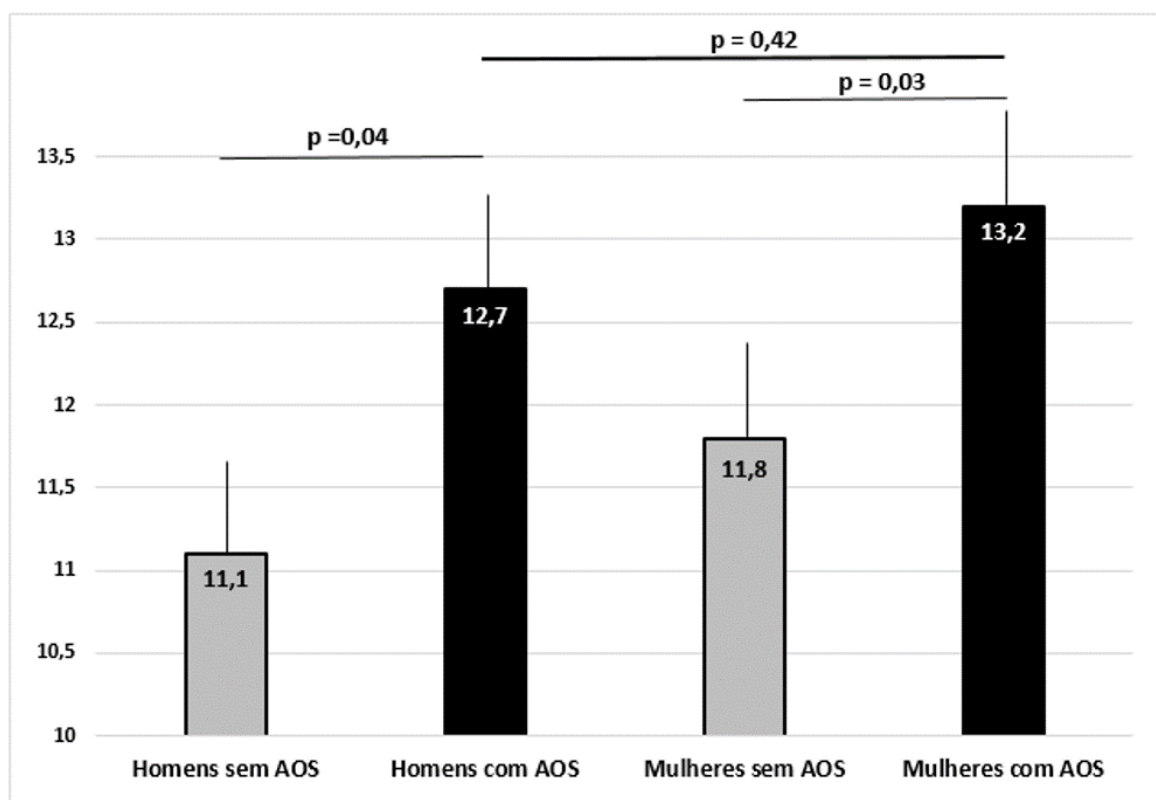
Os mecanismos que levam ao aumento do risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares na AOS são complexas. Os contribuintes mais aceitos são: o aumento da ativação simpática, alteração da regulação endotelial, estresse oxidativo e inflamação sistêmica crônica.^{25,26} O modo pela qual a AOS determina ativação simpática persistente, ou seja, mesmo durante a vigília, entretanto, ainda não são completamente conhecidos.²⁷ A hipoxia intermitente resultante da hipoventilação durante o sono pode também explicar o desequilíbrio cardiometabólico observado em pacientes com AOS.²⁸

Dados apontam que existe um aumento progressivo da rigidez arterial com a maior

gravidade da AOS. Um estudo que teve como objetivo avaliar a influência da AOS na rigidez arterial, mostrou que aqueles indivíduos com AOS grave apresentavam VOP maior do que aqueles com AOS leve.²⁹ Uma meta-análise realizada com 18 estudos mostrou que a AOS, especialmente moderada/ grave, parece piorar a função endotelial, levando a valores mais altos da VOP e consequentemente levando ao desenvolvimento de DCV.³⁰

Em relação a diferença entre os gêneros, poucos estudos avaliaram o comportamento da AOS nas DCV entre homens e mulheres. Um estudo realizado somente com participantes hipertensos, mostrou que há um aumento da rigidez arterial nos indivíduos com AOS independente do gênero (figura 2).³¹ Apesar de serem aplicáveis somente em indivíduos com HAS, sugerem que mulheres não estão livres das consequências cardiovasculares da AOS. A percepção de que a AOS é muito mais comum nos homens pode explicar, parcialmente, a falta de dados que investigaram os efeitos da AOS entre as mulheres.

Figura 2: Medições de VOP não ajustadas de acordo com a presença de AOS e o gênero em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS). Modificado de Jenner et al.³¹



1.2. Duração do Sono (DS)

Como citado anteriormente, a alteração da DS é outra condição importante e muito comum nos dias de hoje. A DS sofre influência de características individuais como raça, educação, estado civil, obesidade, tabagismo, fatores culturais, sociais, psicológicos, comportamentais, patofisiológicos e ambientais reflexo do progresso tecnológico e do estilo de vida da população.^{32,33} É recomendado pela *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* que adultos tenham sono com duração entre 7 a 9 horas por dia.³³

A DS pode ser avaliada de forma subjetiva (por meio do questionamento direto ou por meio da aplicação de um diário de sono) e de forma objetiva com a utilização de um actígrafo de pulso.

A avaliação subjetiva da DS apresenta baixa acurácia quando comparada a avaliações por meio da actigrafia de punho ou da polissonografia. Existe 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.³⁴

A curta DS (CDS) ocorre quando o sono é frequentemente insuficiente para o equilíbrio homeostático. Embora não sejam sinônimos, CDS está muito frequentemente associada à privação do sono. Em uma pesquisa realizada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* em 2012, encontrou que 30% dos trabalhadores norte-americanos relataram DS menor que 6 horas por dia.³⁵ Em nova pesquisa realizada pelo mesmo centro em 2014, encontrou que 36,5% entre os norte-americanos empregados apresentam DS auto-relatada menor que 7 horas por dia, sendo mais incidente entre faixas etárias mais jovens.³⁶

A CDS tem sido fortemente relacionada na literatura à diversos fatores que comprometem a saúde e qualidade de vida como: HAS, doença cardíaca coronária, AVE, diabetes, obesidade, depressão, redução da atividade física, redução da resposta imunológica e aumento da mortalidade.^{34,35} Além disso, a privação de sono aguda ou crônica pode causar

ganho de peso, tolerância a glicose prejudicada, aumento da atividade simpática e elevados níveis de cortisol em indivíduos saudáveis.³⁶

Já a longa DS (LDS), usualmente referida como DS com mais de oito horas por dia, ao contrário da CDS, parece ser uma característica incomum na população. Dados de um estudo norte americano, que avaliou o sono de forma subjetiva, mostrou uma prevalência de LDS de 2%.³⁷ Também nos Estado Unidos, a coorte MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) encontrou resultados semelhantes avaliando a DS de forma objetiva.³⁸ No Brasil, dados objetivos da coorte ELSA-Brasil mostrou que menos de 6% dos participantes apresentavam uma média de DS maior que 8 horas e que menos de 1% dos participantes apresentaram DS maior que 9 horas.³⁹

Assim como a CDS, a LDS tem sido associada a condições que elevam o risco cardiovascular incluindo diabetes, HAS e AVE.^{40,41,42} Entre as potenciais explicações (ainda muito pouco explorados) sobre este achado aparentemente paradoxal da LDS estão: aumento dos níveis de marcadores metabólicos, inflamatórios e pró-trombóticos.⁴³ Cabe ressaltar que junto com a LDS, existem outros distúrbios de sono como a AOS e fragmentação do sono, além da presença da fadiga e depressão que podem explicar tais associações.⁴⁴

Um estudo realizado com 1020 participantes com mais de 53 anos mostrou que apenas os participantes com LDS apresentaram marcadores inflamatórios altos.⁴⁵ Outro estudo envolvendo mais de 4.000 participantes, onde a maioria era do gênero masculino, a VOP foi maior apenas nos homens que dormiam mais de 9 horas por dia.⁴⁶ Um recente estudo realizado em mulheres no período pós-menopausa mostrou que aquelas que apresentavam um sono de má qualidade tinham valores mais altos de VOP em relação ao outro grupo.⁴⁷

Vários estudos mostraram um risco aumentado para DCV em ambos distúrbios de sono.^{48,49} A relação entre a AOS e a DS com a DCV não é muito clara, mas pode existir já que ambas compartilham determinantes comuns, como inflamação sistêmica, alterações hormonais e metabólicas.^{49,50} No entanto, existem poucos estudos que avaliaram a diferença

dessa relação em homens e mulheres.

1.3. Dúvidas na literatura que justificam esse projeto

Nesse cenário, há um interesse crescente em explorar possíveis diferenças entre os distúrbios de sono na predisposição a danos vasculares e o impacto do gênero nessa associação.

2. OBJETIVO

2.1 Primário

Avaliar o potencial impacto do gênero na modulação da associação de AOS e DS com o marcador de rigidez arterial (VOP).

2.2 Secundários

1. Avaliar o potencial impacto do gênero na associação dos distúrbios de sono e marcadores de hipoxemia com a VOP;
2. Avaliar o potencial impacto do gênero na interação entre a IAH e a DS com a VOP.

3. HIPÓTESES

Nossa hipótese é de que a VOP está associada de forma independente a parâmetros de AOS e de DS tanto em homens quanto em mulheres. Para os objetivos secundários, especulamos que marcadores de hipoxemia podem apresentar uma associação mais evidente do que o IAH com a rigidez arterial. Além disto, fazemos a hipótese de que existe interação entre o IAH e a DS com a VOP.

4. METODOLOGIA

4.1. Casuística

Os dados deste estudo transversal fazem 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. Detalhes do desenho e metodologia do estudo ELSA-Brasil foi publicada por Aquino e colaboradores.⁵¹

O ELSA-Brasil é um estudo de coorte realizada com 15.105 funcionários não terceirizados de cinco universidade e um centro de pesquisa: Universidade Federal da Bahia, Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal do Espírito Santo, Universidade de São Paulo e Fundação Oswaldo Cruz Fiocruz. Os civis elegíveis para este estudo são servidores com idade entre 35 a 74 anos. Já os critérios de exclusão são: gravidez atual ou recente (<4 meses antes da primeira entrevista); intencionalidade de deixar o emprego em um futuro próximo; dificuldade de comunicação ou deficiência cognitiva severa; e dificuldade de locomoção por residir fora da metrópole onde se localiza o centro de investigação correspondente. O ELSA-Brasil tem como objetivo principal investigar o desenvolvimento e progressão de doenças crônicas clínicas e subclínicas, particularmente DCV e diabetes e seus fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais.

4.2. Dados clínicos, medidas antropométricas

Uma amostra consecutiva de participantes 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 durante um período de recrutamento de dois anos. Foram incluídos

participantes de ambos os gêneros. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes.

Todos os participantes foram submetidos a avaliações de acordo com a metodologia ELSA-Brasil.⁵² 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.

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, falha nos exames de avaliação do sono, presença de apneia do sono de predominância central (>50%), tratamento prévio para distúrbios de sono: pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas), avanço mandibular e uso de oxigênio. Também foram excluídos trabalhadores de turno, pois já é conhecido que indivíduos com alterações do ciclo circadiano podem por si só determinar alterações nos marcadores inflamatórios.⁵² Além dos participantes que não tinham os exames para avaliação da rigidez arterial.

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 Índice de Massa Corpórea (IMC) foi calculado como peso (quilogramas) dividido por altura quadrada (metros). A circunferência da cintura foi medida com uma fita inextensível de 150 cm no ponto médio entre a borda inferior do gradil costal e a crista ilíaca, na linha axilar média, enquanto a circunferência do quadril foi medida na protrusão posterior máxima dos músculos glúteos.

A PAS e a PA diastólica (PAD) foram aferidas três vezes após um repouso de 5 minutos na posição sentada. A média da segunda e terceira medida foi utilizada nas análises.

O diabetes foi definido como diagnóstico prévio de diabetes ou uso de medicação para tratar diabetes ou glicemia de jejum >126 mg/dL ou teste de tolerância de glicose de 2 horas >200mg/dl ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$.⁵¹

4.3. Avaliação do Sono

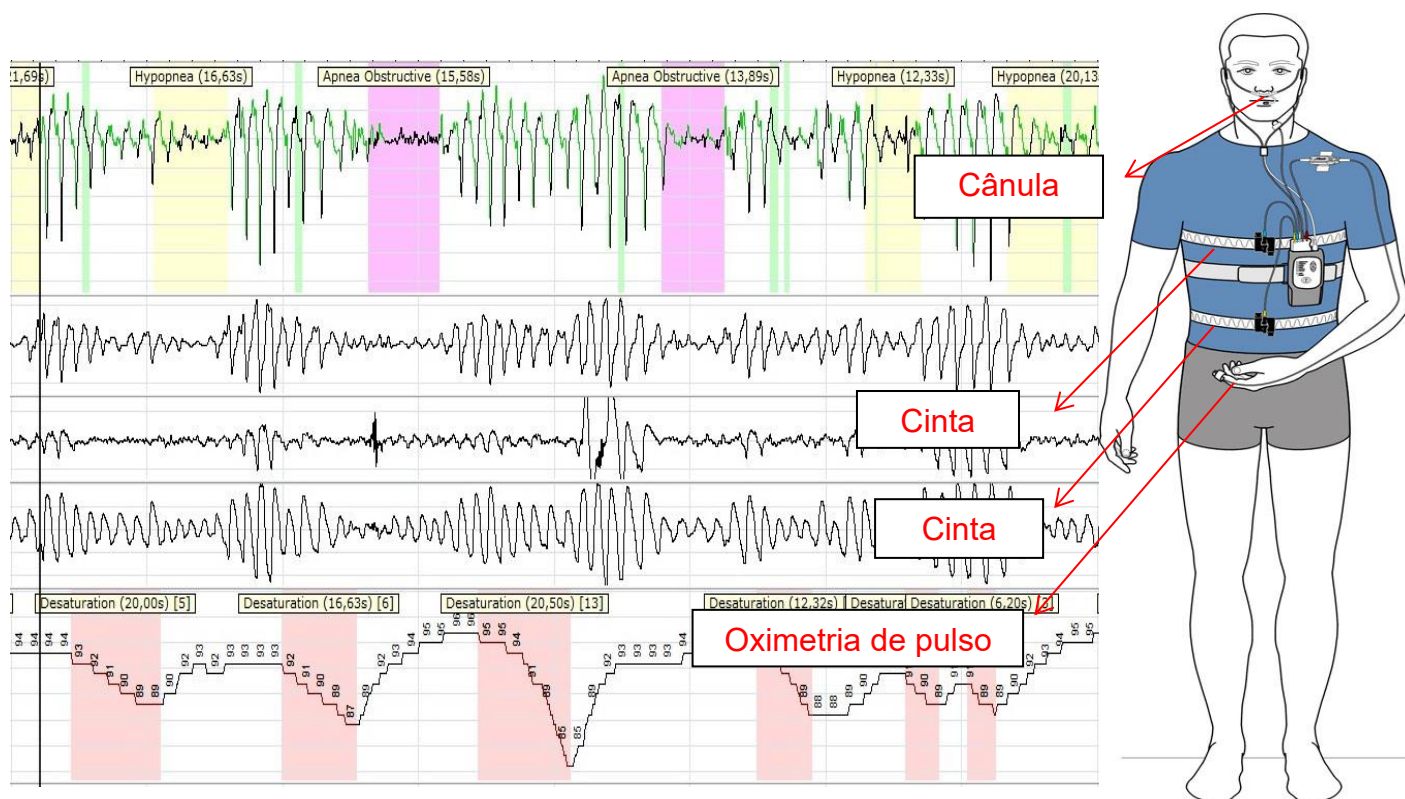
4.3.1. Poligrafia

Os exames do sono foram realizados usando o dispositivo portátil de diagnóstico nível 3 Embletta Gold® (Natus Medical Inc., Ontário, Canadá). Diversos destes monitores foram já validados para a monitorização dos distúrbios respiratórios do sono.⁵³ A poligrafia portátil de uma noite em domicílio foi realizada segundo técnicas padronizadas.⁵³ Foi realizado a monitorização do fluxo aéreo por meio da cânula nasal, esforço respiratório tóraco abdominal pelas cintas de indutância, oximetria de pulso, frequência cardíaca de pulso e posição corporal. Os registros da poligrafia foram analisados manualmente em períodos de 2 minutos e a classificação dos eventos respiratórios foi realizada conforme regras da AASM de 2012.⁵³

A Figura 3 mostra a montagem e a tela do exame de poligrafia. A apneia, em rosa na figura, foi definida como cessação do fluxo aéreo ($\geq 90\%$) e com o mínimo de 10 segundos de duração. Já a hipopneia, em amarelo, 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 $\geq 3\%$.^{53, 54}

O IAH foi calculado pela soma das apneias e hipopneias dividido pelo tempo total de registro. O aumento do IAH está associado ao incremento de várias complicações e indicativo de um tratamento mais intensivo, podendo apresentar um impacto cognitivo e cardiovascular significativo.^{55,56}

Figura 3: Exemplo da montagem e da tela do exame de poligrafia realizado com equipamento *Embleta Gold™*.



4.3.2. Actigrafia

Os actígrafos (figura 3) 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.⁵⁷

A eficiência do sono foi definida pela relação entre o tempo gasto na cama e o tempo real de sono. A vigília após o início do sono (WASO) foi definida como os minutos acordados durante o período de sono após o início do sono. No presente estudo a DS foi

avaliada de forma objetiva por meio de um actígrafo do modelo Actiwatch 2 Philips-RespironicsTM (Figura 4) no punho não dominante por sete dias consecutivos. Os participantes mantiveram suas atividades de rotina e de sono habituais. Este período representou, portanto, uma semana típica da rotina do participante.

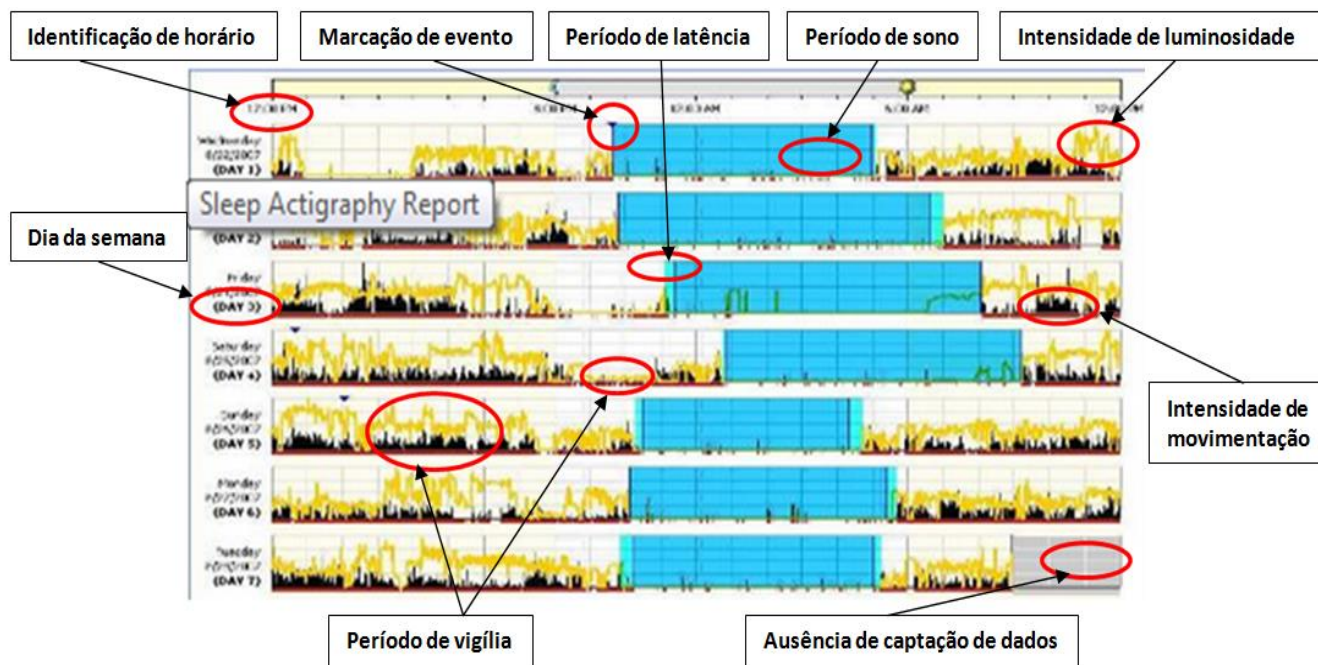
Consideramos a CDS quando a DS foi <6 horas de sono em média e a LDS quando a DS foi ≥ 8 horas de sono em média. A DS normal foi considerada entre 6 e 8 horas de sono em média. Um exemplo da tela de saída do *software*, denominado actograma, e suas respectivas características encontra-se na figura 4.

Cada linha da figura 5 representa um dia de utilização do actígrafo. As cores da figura representam as variáveis captadas pelo actígrafo. Em preto representa a presença e intensidade de movimentação, amarelo a presença e intensidade de luminosidade, a linha vermelha representa o período de vigília, em azul o período de sono, em verde a latência, ou seja, a vigília durante o período deitado e, por último, a cor cinza que representa a ausência de captação de dados.

Figura 4: Foto do actígrafo Actiwatch 2 Phillips RespironicsTM. Philips Respironics:



Figura 5: Actograma. Dados gerado pelo software *Philips Actware™* após um registro de 7 dias de um dos participantes do estudo.



4.3.3. Insônia

A insônia foi avaliada por meio de uma versão em português do Brasil adaptada da Entrevista Clínica - *Clinical Interview Schedule – Revised (CIS-R)*.

Esse instrumento consiste em um questionário estruturado utilizado para detectar a presença de transtornos mentais. Ele é composto por 14 seções, que representam conjuntos de sintomas específicos experimentados pelo participante: fadiga, problemas de sono, irritabilidade, preocupações, preocupação com a saúde física, depressão, ideias depressivas, ansiedade, obsessões, compulsões, concentração e esquecimento, sintomas somáticos, fobia, pânico. Cada seção apresenta duas questões iniciais que objetivam avaliar a existência do sintoma específico no último mês. Em caso afirmativo, as questões seguintes avaliam a frequência, duração e gravidade do sintoma nos últimos 7 dias.⁵⁸

Para avaliação de presença de insônia foi utilizada a seção referente aos problemas

de sono e utilizada a classificação de insônia moderada ou grave. Essa definição consiste em: passar pelo menos 1 hora tentando dormir ou tentando voltar a dormir em pelo menos 4 ocasiões na semana anterior.^{59,60}

4.3.4. Sonolência excessiva diurna (SED)

Para avaliar presença de SED foi utilizada a Escala de Sonolência de *Epworth*. Esse questionário foi validado para o uso em português⁶¹ e é composto de perguntas sobre a probabilidade de dormir em determinadas situações do cotidiano, como assistir televisão ou ler um livro. Foi utilizada a pontuação >10 que está associada com presença de SED.^{61,62}

4.4. Avaliação da Velocidade de Onda de Pulso

Um dos métodos, plenamente validado e largamente estudado para o registro e análise da VOP é o sistema computadorizado. A VOP carótida-femoral foi analisada por meio de um dispositivo não invasivo e automático (Complior, Artech MedicalesTM - Figura 6) por um observador experiente e cego para as características clínicas.

Figura 6: Foto do Complior, Artech MedicalesTM. Imagem retirada de: www.complior.com.



Para a determinação da VOP carótido-femoral, foram colocados dois transdutores sensíveis a pressão posicionados nas artérias carótida e femoral do mesmo lado (usualmente o lado direito), permitindo a visualização das ondas de pulso em tela de computador (Figura 7). Foi calculada a distância entre os dois pontos e não se levou em consideração a curvatura abdominal na medida. A VOP foi automaticamente calculada como $VOP = D/t$, onde o (D) significa a medida da distância entre os dois pontos e (t) significa o intervalo entre o início da onda carótida e o início da onda femoral.^{10, 63, 64}

Figura 7: Registro dos sinais de pressão das artérias carótida e femoral para medir a velocidade da onda de pulso. Imagem retirada de: www.complior.com.



Para cada participante, foi calculada a média aritmética obtida de 10 ciclos cardíacos consecutivos em ritmo cardíaco regular. Antes da medição da VOP carótido-femoral, a PA foi medida em decúbito dorsal com dispositivo automático (Omron 705 CP, Japão) no braço não dominante, estando o paciente deitado em posição supina em sala com temperatura controlada (20° a 24°C).⁶⁵ Como a PA tem influência direta na VOP, também ajustamos a VOP para a PA média (PAM) em todos os participantes.^{64,65} Além disso, por recomendação do protocolo,^{66,67} ajustamos a VOP multiplicando o valor final por 0,80 em virtude da impossibilidade de medirmos diretamente a distância entre os dois pontos por questões anatômicas de uma medida não invasiva.

4.5. Análise Estatística

As variáveis foram expressas 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 categóricas foram apresentadas como porcentagem. Variáveis contínuas foram avaliadas por ANOVA com correção por Bonferroni para comparação entre grupos. As frequências foram comparadas pelo teste de *qui*-quadrado com análise *post hoc* para comparação entre grupos.

Usamos modelos de regressão linear para detectar a associação entre o IAH, a DS, SED e insônia, com a VOP na população estudada e posteriormente estratificada para homens e mulheres. Como o IAH pode não ser o melhor marcador de gravidade da AOS,⁶⁸ também avaliamos se saturação de oxigênio mínima e maior tempo de saturação de oxigênio <90% estavam associados à VOP. Para isso realizamos individualmente modelos de regressão linear para cada distúrbio do sono e para os marcadores de hipoxemia. Por fim, realizamos análise de interação entre o IAH e DS. Um modelo não-ajustado foi usado, seguido por modelo ajustado para idade, raça e atividade física e então por um modelo ajustado para variáveis conhecidas como fatores que podem influenciar a VOP entre eles o IMC, diabetes, tabagismo e a HAS. No caso das mulheres houve um último modelo de ajuste para menopausa. Nestes modelos, a variável dependente foi VOP e as variáveis independentes foram o IAH, a DS objetiva, a SED e a insônia.

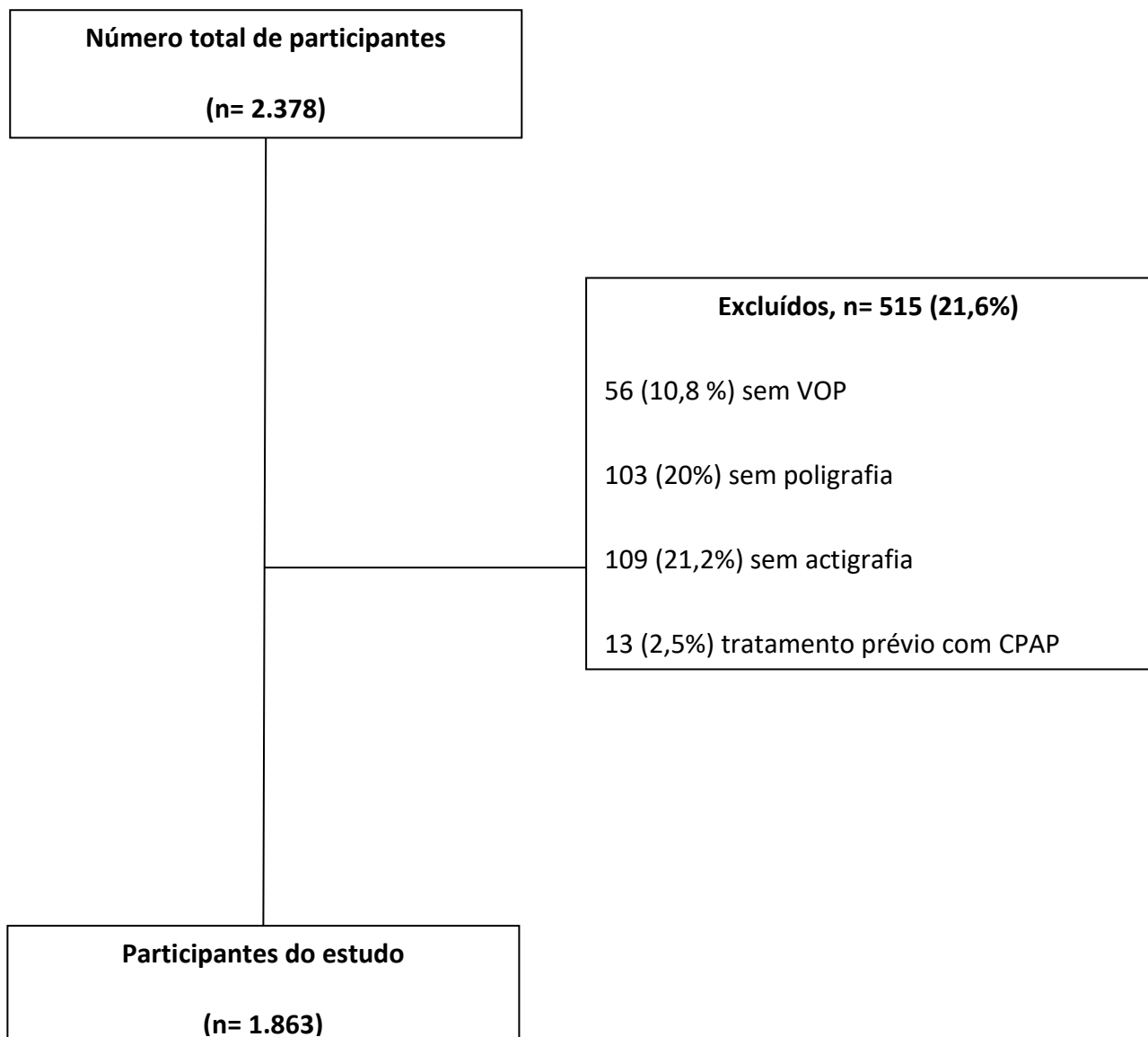
Foram estimados os valores de β e o intervalo de confiança a 95% (IC 95%) nos diferentes modelos de regressão. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o Pacote Estatístico para Ciências Sociais, V.24.0 para *Windows* (SPSS[®] Inc., Chicago, Illinois, EUA). Para todos os testes, os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

5. RESULTADOS

5.1. Características dos participantes

No período de dois anos, entre os 5.061 participantes do estudo ELSA-Brasil do centro São Paulo, foram convidados a participar deste estudo 2.378 servidores de forma consecutiva. Após exclusão de participantes que não tinha avaliação da VOP, recusas em participar ou falhas na realização dos exames do sono e participantes que faziam tratamento da AOS com CPAP, a amostra final foi de 1863 participantes.

Figura 8: Diagrama de fluxo do estudo



A tabela 1 mostra as diferenças das características entre homens e mulheres da amostra. Verificou-se que os homens apresentavam maior VOP, tinham maior frequência de diabetes mellitus e apresentavam valores pressóricos mais elevados quando comparados às mulheres.

Em relação as características do sono, os homens apresentaram maiores valores de IAH, menor oximetria de pulso durante o exame, maior tempo de saturação abaixo de 90%, além de menor eficiência do sono, WASO e mais despertares.

Tabela 1 – Características gerais de homens e mulheres:

	Total n= 1863	Men n= 787 (42,2%)	Women n= 1076 (57,8%)	P
VOP, m/s	7,3±1,2	7,8 ±1,3	7,0±1,2	<0,001
Idade (anos)	49±8	49±8	49±8	0,363
Raça				0,025
<i>Raça Branca n (%)</i> ^(a)	1149 (61,7)	468 (60,0)	681 (63,3)	
<i>Raça Negra n (%)</i>	229 (12,3)	96 (12,2)	133 (12,4)	
<i>Raça Parda n (%)</i> ^(a)	370 (19,9)	181 (23,0)	189 (17,6)	
<i>Raça Outros n (%)</i>	115 (6,2)	42 (5,3)	73 (6,8)	
IMC, kg/m²	26,8±4,6	26,7±4,1	27,0±4,9	0,353
Circunferência da Cintura, cm	88,5±12,0	92,6±11,1	85,5±11,7	<0,001

Circunferência do Quadril, cm	100,8±9,6	99,1±7,5	102,0±10,7	<0,001
Ensino médio completo, n (%)	922 (49,5)	429 (54,5)	493 (45,8)	<0,001
Fumante				<0,001
<i>Atual, n (%)</i>	265 (14,2)	115 (14,6)	150 (13,9)	
<i>Não Fumante, n (%)</i> ^(a)	1044 (56,0)	399 (50,7)	645 (59,9)	
<i>Ex Fumante, n (%)</i> ^(a)	554 (29,7)	273 (34,7)	281 (26,1)	
Bebedor Excessivo¹, n (%)	86 (4,6)	111 (14,1)	56 (5,2)	<0,001
Atividade física²				<0,001
<i>Fraca, n (%)</i> ^(a)	1446 (77,6)	576 (73,2)	870 (80,9)	
<i>Moderada, n (%)</i> ^(a)	249 (13,4)	126 (16,0)	123 (11,4)	
<i>Vigorosa, n (%)</i>	168 (9,0)	85 (10,8)	83 (7,7)	
HAS, n (%)	487 (26,1)	249 (31,6)	238 (22,1)	<0,001
Pressão Sistólica, mmHg	197±15	123,1±15,0	113,6±14,0	<0,001
Pressão Diastólica, mmHg	74±10	77,5±10,6	71,9±9,6	<0,001
Pressão Arterial Média, mmHg	88±11	92,7±11,6	85,8±10,6	<0,001
Diabetes, n (%)	287 (15,4)	146 (18,6)	141 (13,1)	<0,001
Proteína C-reativa, (mg/dL)	1,4 (0,7-3,1)	1,1 (0,6-2,5)	1,6 (0,7-3,8)	<0,001
Colesterol LDL (mg/dL)	130±33,1	132,4±34,0	128,2±32,3	0,007
Colesterol HDL (mg/dL)	56,2±14,0	50,8±12,3	60,2±13,8	<0,001
Colesterol Total (mg/dL)	212±38,8	212,8±39,9	211,5±38,0	0,448

Estatinas, n %	183 (9,8)	76 (9,7)	107 (9,9)	0,837
IAH, eventos/h, mediana (IQR)	9,9 (4,5-19,4)	13,2 (6,3-24,9)	7,8 (3,6-15,2)	<0,001
SaO2 min, %, median (IQR)	86 (82-89)	85 (82-89)	87 (82-90)	<0,001
Tempo de SaO2 < 90, %, mediana (IQR)	0,4 (0,0-2,6)	0,6 (0,1-3,4)	0,2 (0,0-2,0)	<0,001
Duração do Sono, hr, mediana (IQR)	6,5 (5,9-7,1)	6,3 (5,7-7,0)	6,7 (6,1-7,2)	<0,001
Eficiência do sono, %	83,7 (79,6-87,0)	82,3 (77,6-85,9)	84,5(80,9-87,8)	<0,001
WASO, min, mediana (IQR)	40,9 (31,2-55,2)	42,8 (32,7-57,4)	39,7(30,4-53,3)	<0,001
Despertares, n, mediana (IQR)	32,4 (25,5-40,1)	36,0 (28,8-44,0)	29,7 (24,1-36,7)	<0,001
SED, n %	835 (44.8)	317 (40.3)	518 (48.1)	<0.001
Insônia, n %	124 (6,7)	28 (3,6)	96 (8,9)	<0,001

Abreviações: VOP: velocidade de onda de pulso; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão; IAH: índice de apneia e hipopneia; SaO2: saturação de oxigênio; WASO: tempo acordado após o início do sono; SED: sonolência excessiva diurna; IQR: variação interquartil.

Os dados foram descritos como porcentagens para variáveis categóricas e diferença entre os grupos pelo teste do qui-quadrado. Os dados foram descritos como média e DP para variáveis contínuas após avaliação de normalidade e diferença entre variáveis contínuas avaliadas por ANOVA. Os valores de P referem-se às comparações entre os grupos.

1-Alcoolismo foi definido como consumo de álcool >210 g/semana para homens e >140 g/semana para mulheres.

2- Intensidade definida baseada no “*International Physical Activity Questionnaire*”.

(a) Diferença significativa entre as categorias - comparações pareadas com correções de Bonferroni dos valores P.

5.2. Análise de regressão linear

A seguir foram realizadas análises usando modelos de regressão linear para detectar a associação entre os distúrbios de sono e a VOP na população geral e posteriormente estratificada para homens e mulheres.

A Tabela 2 mostra a análise de regressão testando a associação entre VOP e distúrbios de sono na população geral. Não houve associação significativa no modelo de ajuste completo. Nos homens, a análise de regressão mostrou que o principal marcador tradicional da AOS, o IAH, teve associação significativa com a VOP. Este resultado foi independente dos fatores de risco tradicionais e outros distúrbios de sono. Em contraste, não houve associação entre DS, sonolência diurna excessiva e insônia com VOP em homens (Tabela 3).

Tabela 2. Análise multivariada testando a associação entre velocidade de onda de pulso, IAH, DS, SED e Insônia na amostra total da coorte ELSA-Brasil.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	β	IC 95%	<i>P</i>	β	IC 95%	<i>P</i>	β	IC 95%	<i>P</i>
IAH	0.020	0.016 – 0.024	<0.001	0.009	0.005–0.013	<0.001	0.003	-0.001 – 0.007	0.115
DS	0.035	-0.026 – 0.095	0.260	0.034	-0.021 –0.089	0.228	0.034	-0.019 – 0.087	0.203
SED	-0.172	-0.286 – -0.057	0.003	-0.054	-0.157 – 0.048	0.300	-0.091	-0.190 – 0.008	0.070
Insônia	-0.025	-0.202 – 0.151	0.780	0.028	-0.130 – 0.186	0.728	0.005	-0.147 – 0.156	0.953

Modelo 1: sem ajuste; Modelo 2: gênero ajustado, idade, raça, atividade física; Modelo 3: modelo 2 + IMC, tabagismo, diabetes e hipertensão.

Legenda: IAH: índice de apneia e hipopneia; DS: duração do sono; SED: sonolência excessiva diurna.

Tabela 3. Análise multivariada testando a associação entre velocidade de onda de pulso, IAH, DS, SED e Insônia em homens da coorte ELSA-Brasil.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	β	IC 95%	<i>P</i>	β	IC 95%	<i>P</i>	β	IC 95%	<i>P</i>
IAH	0.013	0.008 – 0.019	<0.001	0.010	0.005 – 0.016	<0.001	0.007	0.001 – 0.012	0.020
DS	0.061	-0.036 – 0.158	0.216	-0.036	-0.126 – 0.054	0.433	-0.017	-0.104 – 0.071	0.708
SED	-0.064	-0.254 – 0.126	0.506	-0.094	-0.267 – 0.080	0.290	-0.119	-0.288 – 0.051	0.171
Insônia	0.150	-0.158 – 0.458	0.339	0.136	-0.145 – 0.418	0.342	0.098	-0.175 – 0.371	0.483

Modelo 1: sem ajuste; Modelo 2: idade ajustada, raça e atividade física; Modelo 3: modelo 2 + IMC, tabagismo, diabetes e hipertensão.

Legenda: IAH: índice de apneia e hipopneia; DS: duração do sono; SED: sonolência excessiva diurna.

Nas mulheres, a análise de regressão mostrou associação independente de DS com VOP. No entanto, nem o IAH nem a SED ou a insônia tiveram associação com a rigidez arterial (Tabela 4).

Tabela 4. Análise multivariada testando a associação entre velocidade de onda de pulso, IAH, DS, SED e Insônia em mulheres da coorte ELSA-Brasil.

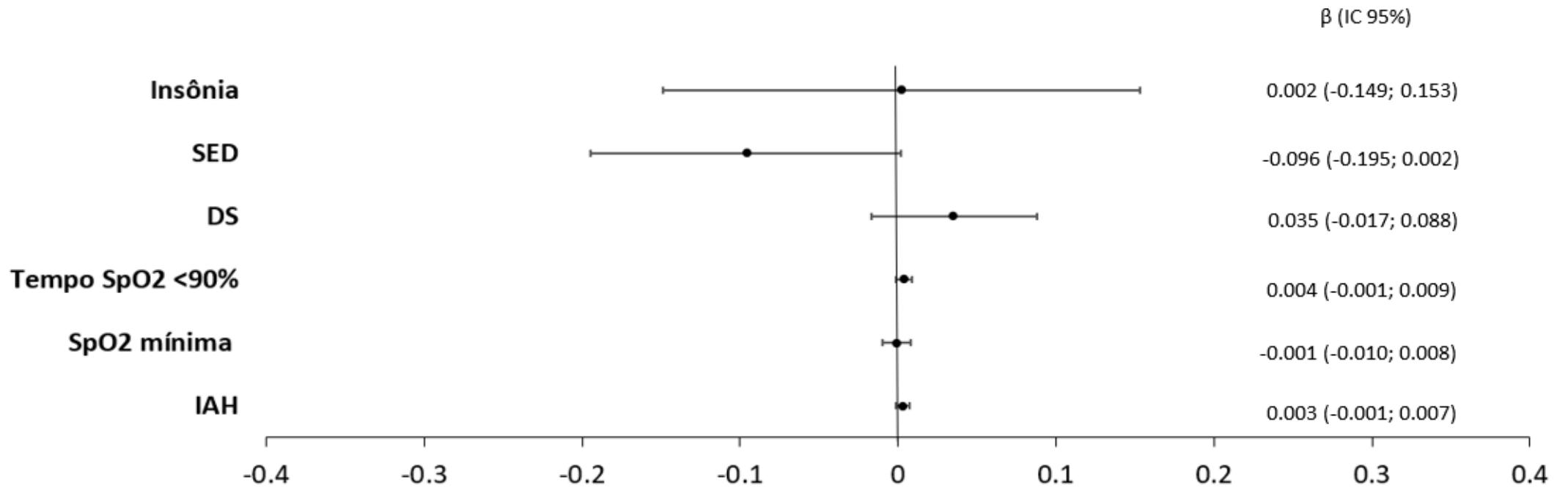
	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3			Modelo 4		
	β	IC 95%	<i>P</i>	β	IC 95%	<i>P</i>	β	IC 95%	<i>P</i>	β	IC 95%	<i>P</i>
IAH	0.019	0.014 – 0.024	<0.001	0.008	0.003 – 0.013	0.003	0.000	-0.006 – 0.005	0.945	0.000	-0.006 – 0.005	0.943
DS	0.102	0.028 – 0.176	0.007	0.087	0.018 – 0.156	0.014	0.068	0.002 – 0.134	0.044	0.068	0.002 – 0.134	0.044
SED	-0.142	-0.277 – -0.006	0.041	-0.040	-0.166 – 0.086	0.534	-0.080	-0.200 – 0.039	0.187	-0.080	-0.200 – 0.039	0.188
Insônia	-0.071	-0.271 – 0.130	0.489	-0.027	-0.213 – 0.159	0.776	-0.041	-0.217 – 0.135	0.645	-0.041	-0.217 – 0.135	0.647

Modelo 1: sem ajuste; Modelo 2: idade ajustada, raça e atividade física; Modelo 3: modelo 2 + IMC, tabagismo, diabetes e hipertensão; Modelo 4: modelo 3 + menopausa.

Legenda: IAH: índice de apneia e hipopneia; DS: duração do sono; SED: sonolência excessiva diurna.

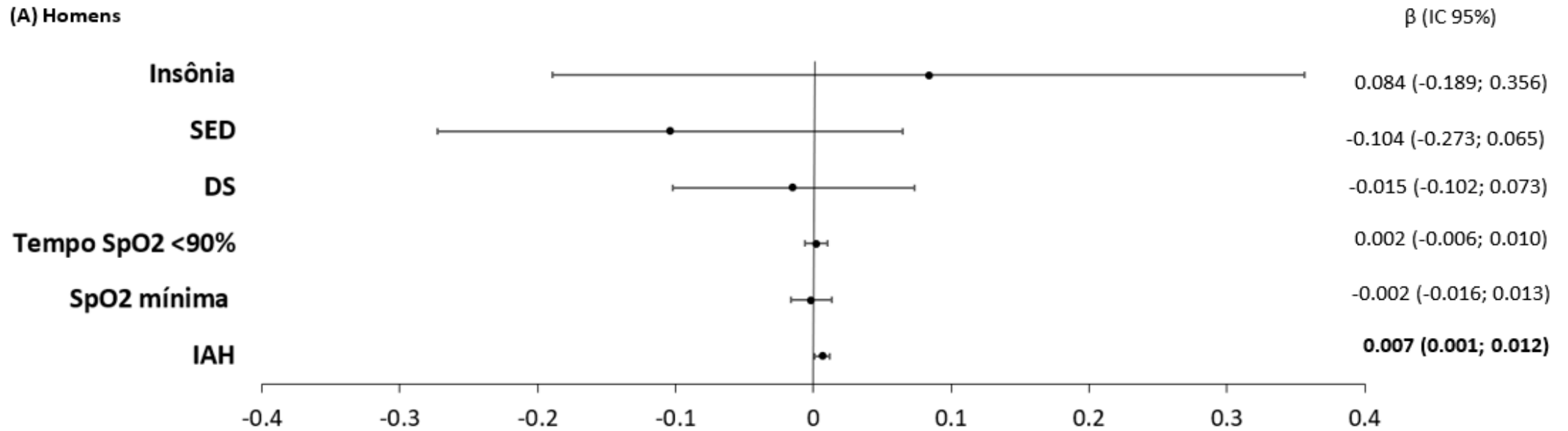
A seguir realizamos a análise individual, substituindo o IAH por marcadores de hipoxemia e outros distúrbios de sono, como a insônia e SED. No entanto, nenhum deles se associou independentemente à VOP em toda a amostra, bem como em homens/mulheres após ajuste total. As Figuras 9 e 10 resumem esses achados em toda a amostra e em homens e mulheres, respectivamente.

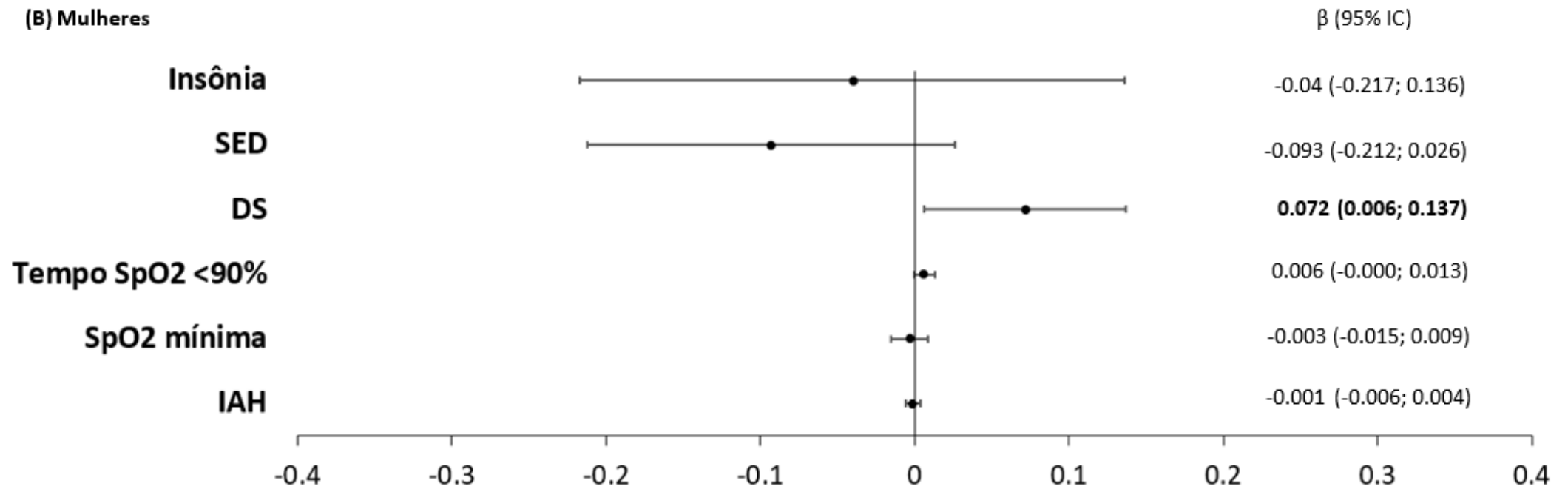
Figura 9: Associação dos distúrbios de sono e marcadores de hipoxemia com a VOP na amostra total.



Legenda: Forest plot representando o efeito (coeficiente beta) das variáveis do sono na VOP (intervalo de confiança de 95%) na amostra total. Foram ajustados para gênero, idade, raça, atividade física, IMC, tabagismo, diabetes e hipertensão. IAH: índice de apneia-hipopneia; SpO2: saturação de oxigênio; SED: sonolência diurna excessiva; DS: duração do sono.

Figura 10: Associação dos distúrbios de sono e marcadores de hipoxemia com a VOP na amostra estratificada por gênero.





Legenda: Forest Plot representando o efeito (coeficiente beta) das variáveis do sono na VOP (intervalo de confiança de 95%) na amostra estratificada por gênero. Foram ajustados para idade, raça, atividade física, IMC, tabagismo, diabetes, hipertensão e menopausa (mulheres). IAH: índice de apneia-hipopneia; SpO2: saturação de oxigênio; SED: sonolência diurna excessiva; DS: duração do sono.

5.3. Análise de interação

Por fim, realizamos a análise da interação entre IAH e DS com VOP. Nenhuma interação significativa foi observada em toda a amostra, bem como em homens/mulheres após ajuste total. As Tabelas 5, 6 e 7 resumem esses achados em toda a amostra e em homens e mulheres, respectivamente.

Tabela 5. Análise multivariada testando a associação entre VOP, IAH, DS, SED, insônia e a interação entre IAH e DS na amostra total da coorte ELSA-Brasil.

	β	IC 95%	<i>P</i>
IAH	0.017	-0.004 – 0.037	0.112
DS	0.069	-0.005 – 0.142	0.066
SED	-0.092	-0.191 – 0.007	0.069
Insônia	0.004	-0.148 – 0.155	0.963
Interação entre IAH e DS	-0.002	1.057 – 1.202	0.185

Ajustado para gênero, idade, raça, atividade física, IMC, tabagismo, diabetes e hipertensão.
 Legenda: IAH: índice de apneia e hipopneia; DS: duração do sono; SED: sonolência excessiva diurna.

Tabela 6. Análise multivariada testando a associação entre VOP, IAH, DS, SED, insônia e a interação entre IAH e DS em homens da coorte ELSA-Brasil.

	β	IC 95%	<i>P</i>
IAH	0.015	-0.015 – 0.045	0.327
DS	0.010	-0.119 – 0.140	0.874
SED	-0.115	-0.285 – 0.055	0.184
Insônia	0.097	-0.176 – 0.370	0.485
Interação entre IAH e DS	-0.001	-0.006 – 0.003	0.573

Ajustado para idade, raça, atividade física, IMC, tabagismo, diabetes e hipertensão.
 Legenda: IAH: índice de apneia e hipopneia; DS: duração do sono; SED: sonolência excessiva diurna.

Tabela 7. Análise multivariada testando a associação entre VOP, IAH, DS, SED, insônia e a interação entre IAH e DS em mulheres da coorte ELSA-Brasil.

	β	IC 95%	<i>P</i>
IAH	0.013	-0.019 – 0.044	0.432
DS	0.093	0.003 – 0.183	0.043
SED	-0.083	-0.203 – 0.037	0.174
Insônia	-0.042	-0.218 – 0.134	0.638
Interação entre IAH e DS	-0.002	-0.007 – 0.003	0.418

Ajustado para idade, raça, atividade física, IMC, tabagismo, diabetes, hipertensão e menopausa.
 Legenda: IAH: índice de apneia e hipopneia; DS: duração do sono; SED: sonolência excessiva diurna.

6. DISCUSSÃO

Neste grande estudo envolvendo mais de 1.800 participantes de uma amostra de funcionários públicos, onde nosso objetivo primário foi dedicado a explorar o impacto do IAH e da DS na rigidez arterial em homens e mulheres. Ao contrário da nossa hipótese inicial, encontramos um padrão distinto de associação entre distúrbios de sono e gênero com a rigidez arterial: enquanto uma associação independente foi observada entre IAH e rigidez arterial apenas em homens, uma associação positiva entre DS e rigidez arterial foi observada apenas em mulheres. Nós também não observamos uma interação entre o IAH e a DS com a VOP. A SED e a insônia não foram associadas à VOP em nosso estudo. Em conjunto, esses resultados ressaltam a importância de abordar o gênero no potencial impacto cardiovascular dos distúrbios de sono.

Embora vários estudos e meta-análises já tenham explorado a associação entre AOS e marcadores de rigidez arterial,^{64, 69-74} os resultados relacionados não são consistentes e o impacto potencial do gênero e outros componentes da AOS foram poucos explorados. Alguns dos estudos realizaram investigações específicas em homens⁷⁵ e mulheres isoladamente.⁷⁶

Em homens, o estudo de Drager e colaboradores observou que os participantes com AOS tinham mais despertares durante o sono, indicando um prejuízo na qualidade do sono, e apresentaram uma porcentagem maior de HAS mascarada quando comparado com o grupo controle. Na análise restrita às mulheres, Pedrosa e colaboradores encontraram que, em comparação a mulheres sem AOS, mulheres com AOS moderada e grave tinham maior prevalência de HAS, PAS e PAD de vigília mais alta e maior VOP. Além disso, esse último estudo mostrou que as mulheres eram subdiagnosticadas, uma vez que cerca de 30% tinham AOS moderada/grave, mas nunca haviam recebido diagnóstico prévio.

A AOS é mais prevalente e reconhecida entre os homens de meia-idade, embora recentemente o número de mulheres com diagnóstico de AOS tenha aumentado

consideravelmente. Isso pode ser explicado pelo aumento do sobrepeso e obesidade na população, sobretudo nas mulheres jovens, além do maior acesso encaminhamento das mulheres para avaliação do sono. O *Wisconsin Sleep Cohort*⁷⁷ observou, décadas atrás, que a AOS não foi diagnosticada em 90% das mulheres com AOS moderada/grave. Além da obesidade, a idade e a menopausa também marcam um aumento do diagnóstico nesse grupo populacional. Poucos estudos avaliaram a associação dos distúrbios de sono com DCV em mulheres, o conhecimento nessa área vem de estudos realizados predominantemente em homens.⁷⁶ Desta forma, existe uma necessidade crescente de estudos explorando potenciais similaridades e diferenças das potenciais repercussões dos distúrbios de sono em homens e mulheres.

Relatamos anteriormente que a AOS estava independentemente associada à rigidez arterial em 95 pacientes com HAS, independentemente do gênero.³¹ Em nosso estudo de base comunitária com uma amostra quase 20 vezes maior, encontramos uma associação positiva do IAH com a VOP apenas em homens. Os motivos para esta associação ser significantes somente em homens ainda não estão claros. No entanto, uma potencial explicação é que, em média, a gravidade da AOS é maior nos homens do que nas mulheres (tabela 1). Curiosamente, a investigação atual também explorou 3 marcadores de gravidade da AOS na rigidez arterial, incluindo marcadores de hipoxemia. Ao contrário da nossa hipótese, apenas o IAH se associou independentemente à VOP, ressaltando a relevância da frequência de eventos respiratórios no dano vascular. Estudos futuros abordando outros componentes da hipóxia, como marcadores de carga hipoxêmica (que consome tempo e atualmente requer *software* específico),⁷⁸ podem ajudar a explorar com mais detalhes o papel da hipóxia versus a frequência dos eventos respiratórios na associação com a rigidez arterial.

Um achado intrigante do nosso estudo é a associação independente entre DS e rigidez arterial apenas em mulheres. Especificamente, o coeficiente beta positivo sugere que quanto maior a DS, maior é a VOP. Nossos resultados apontando novamente para a relevância da

LDS são consistentes com outras investigações.⁷⁹⁻⁸¹ Por exemplo, no *Japan Morning Surge-Home Blood Pressure* (J-HOP), uma grande coorte composta por pacientes com risco cardiovascular, foram observadas associações significativas entre DS e VOP.⁷⁹ Na análise de regressão múltipla ajustada para fatores de confusão, a LDS (≥ 8 horas) foi significativamente associado positivamente à VOP quando DS de 6-8 horas foi definido como referência. No estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*),⁸⁰ a LDS (avaliado por actigrafia de pulso de 7 dias) teve uma VOP significativamente maior (avaliado por ressonância magnética), em comparação com aqueles com CDS. Uma revisão sistemática recente mostrou que ambos as DS estavam associados à aumento da VOP em adultos.⁸¹ No entanto, a grande maioria dessas investigações utilizou DS subjetiva e não realizou análise estratificada por gênero.

Embora a fisiopatologia subjacente à relação entre LDS e VOP esteja além do escopo deste estudo epidemiológico, a LDS parece estar associado à fragmentação do sono que foi sugerida por aumentar a atividade do sistema nervoso simpático e a níveis aumentados de marcadores inflamatórios.⁸² Também podemos especular que a relação da LDS com as DCV pode envolver fadiga, função imunológica e transtornos do humor (alguns destes fatores potencialmente mais vulneráveis e/ou frequentes em mulheres). Além disso, a atividade inflamatória também pode ser outro mecanismo para a relação positiva entre a LDS e aumento da rigidez arterial, uma vez que o processo inflamatório destrói fibras de colágeno e elastina da parede vascular, contribuindo para o aumento da rigidez arterial. Outro ponto a ser analisado é que a LDS pode estar associado a má qualidade do sono, que por sua vez compromete atividade simpática, metabólica e compromete a função endotelial.⁸³ Existem diferenças bem conhecidas entre homens e mulheres em termos de risco cardiovascular e desenvolvimento de DCV, que podem ser explicadas por diferenças hormonais ou diferenças nos comportamentos de saúde.⁴⁹ Entretanto é necessário investigar outras diferenças biológicas em homens e mulheres e se esses fatores podem modificar ou mediar os resultados

obtidos no nosso estudo. Um ponto importante a ser considerado é que a menopausa pode não explicar os nossos achados, uma vez que fizemos um ajuste específico para este importante fator. Nós reconhecemos que, à despeito de contemplarmos vários fatores de ajuste descritos acima, fatores residuais não podem ser descartados. Estudos futuros explorando potenciais mecanismos são necessários.

Nossa coorte tem pontos fortes e limitações a serem abordados. A DS foi analisada objetivamente por meio da actigrafia de 7 dias em uma semana típica de cada participante. A maioria dos estudos avalia a DS subjetivamente e já está claro que este método de fácil obtenção tem algumas limitações. Conforme descrevemos recentemente, a avaliação subjetiva do sono pode levar a uma sub ou superestimação dos dados quando comparados com a avaliação objetiva.^{84,85} Outro ponto forte do estudo é o grande tamanho da amostra de participantes não encaminhados aos laboratórios do sono. Todos os participantes foram submetidos a avaliações padronizadas das medidas antropométricas, da PA, da VOP, etc., sem o conhecimento prévio dos dados do sono (e vice-versa), o que aumenta a credibilidade dos nossos achados. No entanto, as seguintes limitações merecem comentários: Embora o ELSA-Brasil seja uma coorte longitudinal em andamento, o desenho do presente estudo transversal não é capaz de inferir relações causais a partir dos achados deste estudo. Além disso, nossa amostra é relativamente jovem (e pode explicar os valores relativamente baixos de VOP observados em nosso estudo). Como sabemos, as mudanças estruturais e funcionais nas artérias ocorrem com o envelhecimento em decorrência da exacerbação de diversos mecanismos que modulam o enrijecimento arterial (aumento da atividade simpática, disfunção endotelial, aumento do processo inflamatório, estresse oxidativo, etc.).⁸³ Portanto, não podemos extrapolar esses dados para idosos. Outro ponto a ser considerado é que a avaliação da presença de AOS foi realizada por um monitor portátil ao invés da polissonografia padrão. No entanto nosso monitor portátil foi validado em nosso estudo,⁸⁶⁻⁸⁸ minimizando o potencial desta limitação em um contexto de necessidade crescente de

adotarmos modelos validados para serem feitos em larga escala no ambiente do paciente.

7. CONCLUSÕES

Em conclusão, este estudo encontrou que o gênero modula a associação de AOS e DS com rigidez arterial. Investigações futuras abordando mecanismos potenciais serão úteis para explorar essa suscetibilidade relacionada ao gênero nas consequências cardiovasculares dos distúrbios de sono.

REFERÊNCIAS:

1. Mansur A, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo. *Arq. Bras. Cardiol.* 2012; 99: 755-761.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Switzerland. 2012.
3. Ishitani L, Franco G, Perpétuo I, França E. Desigualdade social e mortalidade precoce por doenças cardiovasculares no Brasil. *Rev. Saúde Pública.* 2006; 40: 684-691.
4. Jarvis F, Merz N, Barnes P, Brinton, Carrero J, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet.* 2020; 396: 565–582.
5. Galiuto L, Locorotondo G. Gender differences in cardiovascular disease. *J Integr Cardiol.* 2015;1: 20-22.
6. Eyken E, Moraes C. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares entre homens de uma população urbana do Sudeste do Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2009; 25: 111-123.
7. Moss E, Carvajal B, Jaffe I. The endotelial mineralocorticoid Receptor: Contributions to sex differences in cardiovascular Disease. *Pharmacol Ther.* 2019; 203: 107387.
8. Alvim R et al. Rigidez Arterial: aspectos fisiopatológicos e genéticos. *Int J Cardiovasc Sci.* 2017; 30: 433-444.
9. Mitchell G, Parise H, Benjamin E, Larson M, Keyes M, et al. Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women. *Hypertension.* 2004; 43: 1239-1245.
10. Pizzi O, Brandão A, Magalhães M, Pozzan R, Brandão A, et al. Velocidade de onda de pulso – o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertensão.* 2006; 13: 59-62.

11. Mendes Pinto D, Rodrigues Machado M. Aplicabilidade dos marcadores de rigidez arterial na doença arterial periférica. *J. vasc. bras.* 2019; 18.
12. Cunha R. Rigidez arterial: conceito e implicações metodológicas. *Rev Bras Hipertensão.* 2004; 11: 152-156.
13. Martinez D, Lenz M, Menna-Barreto L. Diagnóstico dos Transtornos do Sono Relacionados ao Ritmo Circadiano. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2008; 34: 173-180.
14. Phillips C, Butlin M, Wong K, Avolio A. Is obstructive sleep apnea causally related to arterial stiffness? A critical review of the experimental evidence. *Sleep Medicine Reviews.* 2012; 17:7-18.
15. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev.* 2008; 12: 197-210.
16. Zanuto E, et al. Distúrbios do sono em adultos de uma cidade do Estado de São Paulo. *Rev. bras. epidemiol.* 2015; 18: 42-53.
17. Bergamasco E, Monteiro D. Alterações do Sono: Diagnósticos frequentes em Pacientes Internado. *Revista Gaúcha de Enfermagem.* 2006; 3:356-363.
18. Viegas, C. Epidemiologia dos Distúrbios Respiratórios do Sono. *Jornal Brasileiro de pneumologia.* 2010; 36: 1-3
19. Martins A, Tufik S, Moura S. Síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. *Fisiopatologia. J. bras. pneumol.* 2007; 33: 93-100.
20. Mazzotti D, Lim D, Sutherland K, Bittencourt L, Penzel T, et al. Opportunities for utilizing polysomnography signals to characterize obstructive sleep apnea subtypes and severity. *Physiological measurement.* 2018; 39.
21. Heinzer R., Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general

- population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015; 3: 310-318.
22. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei J, Bittencourt L. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep medicine*. 2010; 11:441-446.
 23. Tietjens R, Claman D, Kezirian E, Marco T, Mirzayan A, Yeghiazarians Y, et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *Journal of the American Heart Association*. 2019; 8: 10440
 24. Shahar W, Whitney C, Redline S, Samet J, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 19-25.
 25. Gabryelska A, Lukasik Z, Makowska J, Bialasiewicz P. Obstructive Sleep Apnea: From Intermittent Hypoxia to Cardiovascular Complications via Blood Platelets. *Frontiers in Neurology*. 2018; 9:635.
 26. Mccord J. Oxygen-derived free radicals in post-20. ischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985;.312: 159-163.
 27. Findley L, Boykin M, Fallon T, Belardinelli L. Plasma adenosine and hypoxemia in patients with sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1988; 64: 556-561.
 28. 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.
 29. Chung S, Yoon Y, Lee H, Kim W. The association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2010; 79: 363–369

30. Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Wei Y, et al. Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-analysis and Metaregression of 18 Studies. *J Am Heart Assoc.* 2015;4: 2454.
31. Jenner R, Fatureto-Borges F, Costa-Hong V, Lopes H, Drager L, et al. Association of obstructive sleep apnea with arterial stiffness and nondipping blood pressure in patients with hypertension *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19: 910-918.
32. Shockey T, Wheaton A. Short Sleep Duration by Occupation Group — 29 States, 2013–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66: 207–213.
33. Cappuccio F, D’Elia L, Strazzullo P, Miller M.. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep.* 2012; 33:585-592.
34. Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Liu K, Rathouz PJ. Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? *Epidemiology.* 2008; 19: 838–845.
35. Prevention C for DC and. Short sleep duration among workers - United States, 2010. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:16.
36. Aziz M, Ali S, Das S, Younus A, Nasir K, et al. 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
37. 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; 36:769-779.

38. Chen X, Wang R, Zee P, Lutsey PL, Javaheri S, Alcantara 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.
39. 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; 155:1190-1198.
40. Chaput JC, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2007; 50: 2298-2304.
41. Chaput JC, Despres 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; 10:919-924.
42. 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; 21:441-447.
43. 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; 70:1005-1011.
44. Grandner MA, Drummond SP. Who are the long sleepers? Towards an understanding of the mortality relationship. *Sleep medicine reviews* 2007; 11:341-360.
45. Dowd J, Goldman N, Weinstein M. Sleep duration, sleep quality, and biomarkers of inflammation in a Taiwanese population. *Ann Epidemiol.* 2011; 21:799–806
46. Yoshioka E, Saijo Y, Kita T, Kishi R, et al. Relation between self-reported sleep duration and arterial stiffness: a cross-sectional study of middle-aged Japanese civil servants. *Sleep.* 2011; 34: 1681–1686.

47. Choli Y, Akazawa N, Maeda S, et al. Sleep Quality is associated with Central Arterial Stiffness in Postmenopausal Women: A Cross-sectional Pilot Study. *Artery Research*. 2020; 27: 14-19.
48. Anujoo K, Stronks K, Snijder M, Agyemang C, et al. Relationship between sleep duration and arterial stiffness in a multi-ethnic population: The HELIUS study. *The Journal of Biological and Medical Rhythm Research*. 2016; 33:543-552.
49. Kim W, Chang Y, Zhao D, Sung E, et al. Sleep Duration, Sleep Quality, and Markers of Subclinical Arterial Disease in Healthy Men and Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35: 2238-2245.
50. Sunbul M, Kanar B, Durmus E, Kivrak T, Sari I. Acute sleep deprivation is associated with increased arterial stiffness in healthy young adults: *Sleep Breath*. 2014;18:215–220.
51. 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. *Am J Epidemiol*. 2012; 175:315-324.
52. 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; 1: 48-59.
53. 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: 737-747.
54. Uchôa CHG, Pedrosa RP, Javaheri S, Geovanini GR, Carvalho MMB, Torquatro ACS, et al. OSA and Prognosis After Acute Cardiogenic Pulmonary Edema: The OSA-CARE Study. *Chest*. 2017; 152:1230-1238.

55. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. 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;85: 597-619.
56. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, et al. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193: 37-54.
57. Ancoli-Israel S, Martin JL, Blackwell T, Buenaver L, Liu L, Meltzer LJ, et al. The SBSM Guide to Actigraphy Monitoring: Clinical and Research Applications. *Behav Sleep Med.* 2015;13: 34–38.
58. Nunes MA, Alves MG de M, Chor D, Schmidt MI. Cross-cultural adaptation of CIS-R (Clinical Interview Schedule-Revised Version) for the portuguese in Longit. *Rev HCPA* 2011; 31: 487–490.
59. Stewart R, Besset A, Bebbington P, Brugha T, Lindesay J, Jenkins R, Singleton N, Meltzer H. Insomnia comorbidity and impact and hypnotic use by age group in a national survey population aged 16 to 74 years. *Sleep* 2006; 29: 1391–1397. doi:10.1093/sleep/29.11.1391
60. Santos RB, Giatti S, Aiello AN, Silva WA, Parise BK, Cunha LF, Souza SP, Alencar AP, Lotufo PA, Bensenor IM, Drager LF. Prevalence and predictors of under or overestimation sleep duration in adults: The ELSA-Brasil study. *Sleep Epidemiol* 2021; 1: 100013. doi:10.1016/J.SLEEPE.2021.100013
61. Naimaier Bertolazi A, Chaves Fagundes S, Santos Hoff L, Dallagasperina Pedro V, Saldanha Menna Barreto S, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil* , ** Validação da escala

- de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 877–883. www.jornaldepneumologia.com.br. Accessed 18 July 2022
62. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540–545. doi:10.1093/SLEEP/14.6.540
 63. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26:485–490
 64. Drager, L. F., Bortolotto, L. A., Figueiredo, A. C., Silva, B. C., Krieger, E. M., & Lorenzi-Filho, G. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Their Interaction on Arterial Stiffness and Heart Remodeling. *Chest* 2007; 131(5) 1379–1386. doi:10.1378/chest.06-2703
 65. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotuffo PA, et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Revista de Saúde Pública* 2013; 47:54–62.
 66. Bortel, LM., Boutouyrie, P. L, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension*. 2012; 30 (3) 445–448.
 67. Huybrechts, S. A. M., Devos, D. G., Vermeersch, S. J, et al. Carotid to femoral pulse wave velocity: a comparison of real travelled aortic path lengths determined by MRI and superficial measurements. *Journal of Hypertension*. 2011; 29 (8) 1577– 1582.
 68. Pevernagie DA, Gnidovec-Strazisar B, Grote L, Heinzer R, McNicholas WT, Penzel T, Randerath W, Schiza S, Verbraecken J, Arnardottir ES. On the rise and fall of the apnea-hypopnea index: A historical review and critical appraisal. *J Sleep Res*. 2020;29(4):e13066.
 69. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-

- Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Sep 1;172(5):613-8.
70. Theorell-Haglöw J, Hoyos CM, Phillips CL, Yee BJ, Melehan KL, Liu PY, Cistulli PA, Grunstein RR. Associations Between Obstructive Sleep Apnea and Measures of Arterial Stiffness. *J Clin Sleep Med.* 2019 Feb 15;15(2):201-206.
71. Roderjan CN, de Hollanda Cavalcanti A, Cortez AF, Chedier B, Oliveira de Carvalho Carlos F, de Souza F, Muxfeldt ES. Association between arterial stiffness and sleep apnoea in patients with resistant hypertension. *J Hum Hypertens.* 2022 Jan 7. doi: 10.1038/s41371-021-00642-0. Online ahead of print.
72. Saeed S, Romarheim A, Mancia G, Saxvig IW, Gulati S, Lehmann S, Bjorvatn B. Characteristics of hypertension and arterial stiffness in obstructive sleep apnea: A Scandinavian experience from a prospective study of 6408 normotensive and hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022 Apr;24(4):385-394.
73. Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, Wei Y. Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-analysis and Metaregression of 18 Studies. *J Am Heart Assoc.* 2015 Nov 13;4(11):e002454.
74. Joyeux-Faure M, Tamisier R, Borel JC, Millasseau S, Galerneau LM, Destors M, Bailly S, Pepin JL. Contribution of obstructive sleep apnoea to arterial stiffness: a meta-analysis using individual patient data. *Thorax.* 2018 Dec;73(12):1146-1151.
75. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, Marcondes B, Giorgi DM, Lorenzi-Filho G, Krieger EM. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens.* 2010 Mar;23(3):249-54.
76. Pedrosa RP, Barros IML, Drager LF, Bittencourt MS, Medeiros AKL, Carvalho

- LL, Lustosa TC, Carvalho MMB, Ferreira MNL, Lorenzi-Filho G, Costa LOBF. OSA is common and independently associated with hypertension and increased arterial stiffness in consecutive perimenopausal women. *Chest*. 2014 Jul;146(1):66-72.
77. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997; 20 (9): 705 - 706.
78. 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 Apr 7;40(14):1149-1157.
79. Niijima S, Nagai M, Hoshida S, Takahashi M, Shimpo M, Kario K. Long sleep duration: a nonconventional indicator of arterial stiffness in Japanese at high risk of cardiovascular disease: the J-HOP study. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10:429-437.
80. Logan JG, Kang H, Lobo JM, et al. Actigraphy-based sleep characteristics and aortic stiffness: the Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12:841-849.
81. Saz-Lara A, Lucerón-Lucas-Torres M, Mesas AE, Notario-Pacheco B, López-Gil JF, Cavero-Redondo I. Association between sleep duration and sleep quality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Health*. 2022 Aug 30:S2352-7218(22)00127-9. doi: 10.1016/j.sleh.2022.07.001. Online ahead of print.
82. Matsubayashi H, Nagai M, Dote K, Turana Y, Siddique S, Chia YC, Chen CH, Cheng HM, Van Minh H, Verma N, Chin Tay J, Wee Teo B, Kario K. Long sleep

- duration and cardiovascular disease: Associations with arterial stiffness and blood pressure variability. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 Mar;23(3):496-503.
83. Liu X, Song Q, Wu S, Wang X. Long sleep duration and risk of increased arterial stiffness in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2020, 4;99(36):e22073.
 84. Santos RB, Giatti S, Aiello AN et al. Self-reported versus actigraphy-assessed sleep duration in the ELSA-Brasil study: analysis of the short/long sleep duration reclassification. *Sleep Breath*. 2022, 26, 1437–1445.
 85. Santos RB, Giatti S, Aiello AN et al. Prevalence and predictors of under or overestimation sleep duration in adults: The ELSA-Brasil study. *Sleep Epidemiology*. 2021, 1. 100013
 86. Tiihonen P, Hukkanen T, Tuomilehto H, Mervaala E, Töyräs J. Evaluation of a Novel Ambulatory Device for Screening of Sleep Apnea. <https://home.liebertpub.com/tmj> 2009; 15: 283–289. doi:10.1089/TMJ.2008.0118
 87. NG SSS, CHAN T-O, TO K-W, NGAI J, TUNG A, KO FWS, HUI DSC. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology* 2010; 15: 336–342. doi:10.1111/J.1440-1843.2009.01697.X
 88. Aiello AN, Santos RB, Silva WA, Parise BK, Souza SP, Cunha LF, Giatti S, Lotufo PA, Bensenor 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 Sci* 2019; 12. doi:10.5935/1984-0063.20190072

ANEXOS

Anexo A – 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: ____

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

Fonte: Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14(6): 540-545.

Anexo B – Questionário Clinical Interview Schedule – Revised (CIS-R)

SEÇÃO B	
B1. <u>NOS ÚLTIMOS 30 DIAS</u>, o(a) Sr(a) se sentiu cansado(a)?	
<input type="checkbox"/> Sim	
<input type="checkbox"/> Não ----->	B2. <u>DURANTE OS ÚLTIMOS 30 DIAS</u>, o(a) Sr(a) se sentiu com menos energia?
	<input type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não (PULE PARA A SEÇÃO C)
B3. O(a) Sr(a) sabe por que tem se sentido [cansado(a)/com menos energia]?	
<input type="checkbox"/> Sim ----->	B3a. Qual é a <u>CAUSA PRINCIPAL</u>? O(a) Sr(a) pode escolher uma opção deste cartão? Entrevistador(a): MOSTRE O CARTÃO CIS02
	<input type="checkbox"/> Problemas de sono
	<input type="checkbox"/> Medicamentos
	<input type="checkbox"/> Doença física
	<input type="checkbox"/> Excesso de trabalho (incluindo tarefas domésticas, cuidar de crianças)
	<input type="checkbox"/> Estresse, preocupações ou outras razões psicológicas
	<input type="checkbox"/> Exercício físico (PULE PARA A SEÇÃO C)
	<input type="checkbox"/> Outra
<input type="checkbox"/> Não	
B4. <u>NOS ÚLTIMOS 7 DIAS</u>, em quantos dias o(a) Sr(a) se sentiu [cansado(a)/com menos energia]?	
<input type="checkbox"/> 4 dias ou mais	
<input type="checkbox"/> 1 a 3 dias	
<input type="checkbox"/> nenhum (PULE PARA A SEÇÃO C)	

B5. <u>NOS ÚLTIMOS 7 DIAS</u> , o(a) Sr(a) se sentiu [cansado(a)/com menos energia], por mais de 3 horas, no total, em algum desses dias? (EXCLUA O TEMPO GASTO DORMINDO)	
<input type="checkbox"/> Sim	
<input type="checkbox"/> Não	
B6. <u>NOS ÚLTIMOS 7 DIAS</u> , o(a) Sr(a) se sentiu tão [cansado(a)/com menos energia] que precisou se esforçar para realizar as suas atividades?	
<input type="checkbox"/> Sim, em ao menos uma ocasião	
<input type="checkbox"/> Não	
B7. <u>NOS ÚLTIMOS 7 DIAS</u> , o(a) Sr(a) se sentiu [cansado(a)/com menos energia] quando fazia coisas de que gosta?	
<input type="checkbox"/> Sim, ao menos uma vez	
<input type="checkbox"/> Não ----->	B8. <u>NOS ÚLTIMOS 7 DIAS</u> , o(a) Sr(a) se sentiu [cansado(a)/com menos energia] quando fazia coisas de que costumava gostar?
OU	<input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> SE DIZ ESPONTANEAMENTE “NÃO GOSTO DE FAZER NADA”	<input type="checkbox"/> Não
B9. Há quanto tempo o(a) Sr(a) tem se sentido [cansado(a)/com menos energia] como o(a) Sr(a) me descreveu? Entrevistador(a): MOSTRE O CARTÃO CIS01	
<input type="checkbox"/> Menos que duas semanas	
<input type="checkbox"/> Entre duas semanas e menos de seis meses	
<input type="checkbox"/> Entre seis meses e menos de um ano	
<input type="checkbox"/> Entre um ano e menos de dois anos	
<input type="checkbox"/> Dois anos ou mais	

SEÇÃO D

D1. **NAS ÚLTIMAS 30 NOITES**, o(a) Sr(a) tem tido problemas em pegar no sono ou voltar

a dormir, quando o(a) Sr(a) acorda ou é acordado(a)?	
<input type="checkbox"/> Sim	
<input type="checkbox"/> Não -----→	D2. <u>NAS ÚLTIMAS 30 NOITES</u> , dormir mais do que costuma, tem sido um problema para o(a) Sr(a)?
	<input type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não (PULE PARA A SEÇÃO E)
D3. <u>NAS ÚLTIMAS 7 NOITES</u> , em quantas delas o(a) Sr(a) teve problemas de sono?	
<input type="checkbox"/> 4 noites ou mais	
<input type="checkbox"/> 1 a 3 noites	
<input type="checkbox"/> nenhuma (PULE PARA A SEÇÃO E)	
D4. O(a) Sr(a) sabe por que tem tido problemas de sono?	
<input type="checkbox"/> Sim -----→	D4a. O(a) Sr(a) poderia olhar este cartão e dizer a <u>PRINCIPAL CAUSA</u> desse problema? Entrevistador(a): MOSTRE O CARTÃO CIS03
	<input type="checkbox"/> barulhos
	<input type="checkbox"/> trabalho em turnos variados / muito ocupado para dormir
	<input type="checkbox"/> doença/ desconforto
	<input type="checkbox"/> preocupações
	<input type="checkbox"/> necessidade de ir ao banheiro
	<input type="checkbox"/> ter que fazer algo (p. ex. cuidar de criança)
	<input type="checkbox"/> cansaço
	<input type="checkbox"/> medicamento
<input type="checkbox"/> outras	
<input type="checkbox"/> Não	

Se D1 = SIM aplicar D5 à D7	
D5. Dentre as ÚLTIMAS 7 NOITES , pense naquela em que o(a) Sr(a) dormiu menos. Quanto tempo o(a) Sr(a) gastou tentando dormir? Considere todas as vezes que o Sr(a) acordou e/ou foi acordado(a). (SOMENTE INCLUA O TEMPO GASTO TENTANDO PEGAR NO SONO)	
<input type="checkbox"/> menos que 15 minutos (PULE PARA A SEÇÃO E)	
<input type="checkbox"/> de 15 minutos a menos de 1 hora	
<input type="checkbox"/> de 1 hora a menos de 3 horas	
<input type="checkbox"/> 3 horas ou mais -----→	D6. NAS ÚLTIMAS 7 NOITES , em quantas delas o(a) Sr(a) gastou 3 horas ou mais tentando dormir ?
	<input type="checkbox"/> 4 noites ou mais
	<input type="checkbox"/> 1 a 3 noites
	<input type="checkbox"/> nenhuma
D7. NAS ÚLTIMAS 7 NOITES , o(a) Sr(a) acordou mais de 2 horas antes do que precisava e então não conseguiu voltar a dormir?	
<input type="checkbox"/> Sim (PULE PARA A QUESTÃO D10)	
<input type="checkbox"/> Não (PULE PARA A QUESTÃO D10)	
Se D2 = SIM aplique D8	
D8. DENTRE AS ÚLTIMAS 7 NOITES , pense na noite que o(a) Sr(a) dormiu mais. Quanto tempo a mais o(a) Sr(a) dormiu comparado ao que normalmente dorme? (EXCLUA O TEMPO GASTO TENTANDO PEGAR NO SONO)	
<input type="checkbox"/> menos que 15 minutos (PULE PARA A SEÇÃO E)	
<input type="checkbox"/> de 15 minutos a menos de 1 hora	
<input type="checkbox"/> de 1 hora a menos de 3 horas	
<input type="checkbox"/> 3 horas ou mais -----→	D9. NAS ÚLTIMAS 7 NOITES , em quantas delas o(a) Sr(a) dormiu 3 horas ou mais além do que costuma dormir?
	<input type="checkbox"/> 4 noites ou mais
	<input type="checkbox"/> 1 a 3 noites
	<input type="checkbox"/> nenhuma

D10. Há quanto tempo o(a) Sr(a) tem tido esses problemas de sono do modo como o(a) Sr(a) me descreveu? **Entrevistador(a): MOSTRE O CARTÃO CIS01**

Menos que duas semanas

Entre duas semanas e menos de seis meses

Entre seis meses e menos de um ano

Entre um ano e menos de dois anos

Dois anos ou mais