

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 Cardiologia

Programa de Pós-Graduação em 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 Cardiologia

Programa de Pós-Graduação em 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-média das carótidas 4.Aterosclerose

USP/FM/DBD-102/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIAS

Dedico o processo vivido e conseqüente resultados de todas as experiências até a chegada a este ponto de plenitude, de conclusão de um ciclo tão importante, almejado e sonhado em minha vida aos meus pais Eliza e Onofre. Exemplos para mim de toda a força de Vontade, Coragem e Responsabilidade assumida comigo. À vocês meus pais, minha eterna Gratidão pela oportunidade da Vida.

Em especial, dedico toda esta Realização, Emoção e Felicidade ao meu Mestre Professor Dr. Luciano Drager, por ser capacitado da arte de lapidar com Sabedoria, Paciência e Profissionalismo verdadeiras pedras brutas e conseguir extrair delas singulares brilhos.

AGRADECIMENTOS

Ó Mestre, sei que sabes da minha Alegria! Que privilégio é sentir nas mãos a Luz do Nascimento e o Último Sopro do Coração.

Deus, reconheço que sou teu instrumento, teu Discípulo. Agradeço...

... Comprimento e agradeço à todos que cruzaram meu caminho até aqui.

À todo o *Sleep Time* do ELSA-Brasil, esta conquista é fruto da dedicação incansável das mentes e dos braços deste time, que trabalha com um propósito em comum: estudar e entender o impacto dos distúrbios de sono nas doenças cardiovasculares e na qualidade de vida da população Brasileira.

À Unidade de Hipertensão do InCor, ao qual tenho carinho e respeito por todos que a compõem. Lugar onde tive a oportunidade de conviver com verdadeiros Mestres da Cardiologia, Professor Dr. Bortolotto, Professora Dra. Fernanda, Professor Dr. Heno e Professor Dr. Luciano. Vocês, cada com suas características, formam e são espelhos das minhas principais referências nesta especialidade médica tão nobre para à saúde do ser humano.

Ao Professor Dr. Geraldo Lorenzi, ao Professor Dr. Pedro Genta e todo o grupo da Medicina do Sono do InCor/ USP por todas às orientações, ensinamentos, troca de ideias, experiências e por compartilharem do mesmo ideal em fazer a Medicina do Sono um campo científico de evidências, influente e com conexão sólida com tantas especialidades médicas e áreas relacionadas à saúde.

Ao Professor Dr. José Ramires, pelos marcos deixados na disciplina de didática médica. Pelo exemplo de naturalidade, comunicação, leveza e alegria ao se transmitir conhecimentos tão complexos de forma simples e agradável.

Ao Professor Dr. Carlos José, por ter enxergado em mim desde o início da graduação médica, o quanto eu desejava aprender, o quanto me fazia bem a pesquisa, o

quanto saber o porquê de cada conduta era importante, por ter me dado a oportunidade do primeiro trabalho científico e da primeira apresentação em congresso.

Ao Professor Dr. Fábio Jatene, por ter sido o primeiro a ouvir a minha vontade em ser cardiologista, por me motivar sempre a seguir o caminho longo de desafios de uma boa formação médica e carreira acadêmica, pelo seu exemplo de altruísmo e humanismo passado à mim. Te considero meu padrinho nesta caminhada como médica.

Ao Professor Dr. Luciano Drager, por exercer com tanta excelência a nobre função de mentor, educador, pesquisador, professor, médico, amigo... Orientador que vai muito além dos assuntos e quesitos necessários para à formação de mestres e doutores. Um ser humano sem igual, um verdadeiro Mestre que ensina dos primeiros passos a caminhar.

À minha família pelo amor imensurável, por serem minha base, meu porto seguro. Minha companhia dos anseios, realizações, sonhos e realidade. Agradeço pela paciência e por compreenderem o que faz minha essência vibrar de Alegria.

Aos amigos que se comovem por serem chamados de amigos, compartilham do mesmo Ideal e fazem esta caminhada ser mais calorosa e serena.

Aos meus pacientes, por darem e serem a razão final da utilidade de se adquirir este conhecimento.

À todos vocês o meu muito obrigada.

Ó Mestre, fazei que eu procure mais consolar que ser consolada, compreender que ser compreendida, amar que ser amada.

Mestre, muito obrigada!

EPÍGRAFE

“O homem pretende ser imortal e para isso defende princípios efêmeros.

Um dia, inexoravelmente, descobrirá que para ser imortal deverá defender Princípios Absolutos. Neste dia morrerá para a carne, efêmera e viverá para o Espírito, Eterno. Será Imortal.”

Dr. Celso Charuri.

28\11\1981

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*.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIAS

AGRADECIMENTOS

EPÍGRAFE

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURA

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Aterosclerose.....	3
1.2 Apneia Obstrutiva do Sono.....	5
1.3. Duração do Sono.....	9
1.4.Definição Ultrassonográfica da Espessura da Camada Íntima-média das Carótidas.....	10
2. JUSTIFICATIVA	12
3.OBJETIVOS	13
3.1 Objetivo Primário.....	13
3.2 Objetivos Secundários.....	13
4. HIPÓTESES	14
5. METODOLOGIA.....	15
5.1 ELSA- Brasil.....	15
5.2 Casuística.....	15

5.3. Medidas e Questionários	16
5.4. Avaliação dos distúrbios do sono	16
5.5. Medidas da EIMC.....	20
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
7.RESULTADOS	24
7.1 Associação da AOS com a EIMC.....	25
7.2 Análise de Mediação.....	32
7.3 Associação da DS com a EIMC.....	34
8.DISSCUSSÃO	38
9.CONCLUSÃO	43
10. REFERÊNCIAS	44

LISTA DE ABREVIATURAS

AASM: *American Academy of Sleep Medicine*

AHA: *American Heart Association*

ANOVA: Análise da Variância

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono

ARIC: *Atherosclerosis Risk in Communities*

AVE: Acidente Vascular Encefálico

CE: Células Endoteliais

CHS: *Cardiovascular Risk Study*

CMLV: Células Musculares Lisas Vasculares

CT: Colesterol Total

DAC: Doença Arterial Coronariana

DCV: Doenças Cardiovasculares

DS: Duração do Sono

DP: Desvio Padrão

EIMC: Espessura 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

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HbA1c: Hemoglobina Glicada

HDL: do Inglês: “*High Density Lipoprotein*”, 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: do inglês “*Low Density Lipoprotein*”, Lipoproteína de Baixa Densidade

MDCS: *Malmö Diet and Cancer Study*

MEC: Matriz Extracelular

MESA: *Multi – Ethnic Study of Atherosclerosis*

NF- κ B: factor nuclear kappa B

OR: *Odds Ratio*

PCR: Proteína C-reativa

SpO₂: Saturação Periférica da Oxihemoglobina

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG: Triglicérides

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

US: Ultrassonografia

VAS: Via Aérea Superior

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

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	06
Figura 2 - Espessura médiointimal média da carótida comum.....	11
Figura 3 - Foto do monitor portátil Embletta Gold™	17
Figura 4 - Tela da poligrafia e colocação das cintas para realização do exame.....	18
Figura 5 - Foto do actígrafo Actiwatch 2™	19
Figura 6 - 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.....	19
Figura7 - Fluxograma do Estudo.....	24
Figura 8 - Boxplots da espessura da íntima-média da carótida (EIMC) para cada combinação de índice de apneia-hipopneia (IAH) e duração do sono.....	27
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).....	28
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).....	32
Figura 11 - <i>Boxplots</i> da espessura íntima-média da carótida para cada combinação de IAH e duração do sono (DS).....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais da amostra conforme a gravidade da apneia obstrutiva do sono.....	26
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. 29	29
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).	30
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).	31
Tabela 5 - Características da população estudada de acordo com a estratificação da duração do sono (DS)..	35
Tabela 6 - Modelo linear generalizado com distribuição gama testando a associação das três categorias de Duração do Sono (DS) com a espessura da íntima-média da carótida (EIMC).	35

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 intima-média da carótida (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 AOS e da 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 Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – Brasil (ELSA-Brasil) na cidade de São Paulo. Para a avaliação da presença da AOS, os participantes realizaram a poligrafia portátil (*Embletta GoldTM*) 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 2TM*). 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 triglicérides (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.

Descritores: 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]. Sao Paulo: School of Medicine, University of Sao Paulo; 2023.

Introduction: Previous studies suggest that obstructive sleep apnea (OSA) and extremes of sleep duration (SD) are associated with increased carotid intima-media thickness (CIMT), a surrogate marker of cardiovascular risk. However, the evidence is not consistent across studies that have assessed OSA and SD (and vice versa). The aim of the present study was to elucidate the independent associations of obstructive sleep apnea (OSA) and sleep duration (SD), as well as potential inflammatory and metabolic mediators in CIMT in a large cohort of adults from an unreferenced sample to the sleep laboratory.

Methods: We consecutively recruited participants from the Longitudinal Study of Adult Health – Brazil (ELSA-Brasil) in the city of São Paulo. To assess the presence of OSA, participants performed portable polygraphy (Embletta Gold™) at home for one night. OSA was defined by an apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 5 events/hour, stratified into mild (AHI: 5 – 14.9 events/hour), moderate (AHI: 15 – 29.9 events/hour) and severe (AHI ≥ 30 events/hour). Objective assessment of SD was performed with wrist actigraphy for 1 week (Actiwatch 2™). The EIMC was characterized by ultrasonography by the presence, in the two-dimensional mode, of a double line with definition of the intima-lumen and adventitial-media interfaces. The distance between the two acoustic interfaces was considered in the CMT measurement. Gamma regression models were used to explore the association between OSA and DS with CIMT adjusting for various confounders. Mediation analysis was performed using the R program.

Results: A total of 2009 participants were included in the final analysis. Compared to patients without OSA (AHI < 5 events/hour; $n = 613$), patients with mild ($n = 741$), moderate ($n = 389$) and severe ($n = 266$) AOS showed a progressive increase in EIMC (0.690 [0.610 – 0.790], 0.760 [0.650 – 0.890], 0.810 [0.700 – 0.940], and 0.820 [0.720 – 0.958] mm, respectively; $P < 0.001$). In contrast, EIMCs were similar for those with SD < 6 hours (0.760 [0.650 - 0.888]), 6 to 8 hours (0.750 [0.640 - 0.880]), and > 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; $P = 0.002$). Furthermore, the association of AHI with CIMT was mediated by increased C-reactive protein and triglycerides ($P < 0.01$). DS did not interact with AOS in the association with EIMC.

Conclusion: OSA is independently associated with a progressive increase in CIMT. This association is partially mediated by inflammation and dyslipidemia. In contrast, DS is not associated nor did it interact with AOS in the association with EIMC.

Descriptors: sleep duration, obstructive sleep apnea, carotid intima-media thickness, atherosclerosis

1. 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 coronariana (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.¹ 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.¹

No intuito de estratificar o risco cardiovascular dos pacientes, inúmeras avaliações não invasivas vêm sendo utilizadas com maior ou menor grau de aplicação clínica. Entre elas, temos a avaliação da espessura íntima-média da carótida (EIMC). 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 preditor de eventos cardiovasculares.^{2,3,8,9} 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.⁷

O aumento da EIMC representa um mecanismo adaptativo do aumento da carga arterial e uma resposta a um meio inflamatório, que poderia promover a proliferação de células musculares lisas e deposição de colágeno.¹⁰ A hiperplasia neointimal é uma resposta fisiológica de cicatrização que ocorre devido à lesão da camada endotelial das artérias com conseqüente proliferação e migração de células musculares lisas

vasculares da camada média (CMLVs) para a camada íntima. É um quadro extremamente complexo que engloba diversas linhagens celulares e múltiplas vias de sinalização molecular.¹⁰

Os vasos sanguíneos são formados por três camadas distintas: íntima, média e adventícia. A camada íntima possui uma monocamada de células endoteliais (CE), na camada média são encontradas CMLVs, enquanto a adventícia é constituída de elementos do tecido conjuntivo. Na hiperplasia neointimal, ocorre o acúmulo de fibroblastos e CMLVs na camada íntima da artéria e deposição de componentes da matriz extracelular (MEC). O resultado desse processo é o espessamento da camada íntima, denominada neoíntima, levando a redução da área luminal.^{7,10}

Diversos fatores de riscos cardiovasculares tradicionais têm se mostrado determinantes na EIMC em estudos de base populacional. Por exemplo, o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto realizado no Brasil (ELSA-Brasil) analisou a medida da EIMC da carótida comum, 1 cm abaixo da bifurcação, em 10.405 servidores públicos.¹¹ 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.¹¹

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.¹² 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.¹³ Além disso, um dos maiores estudos nesta área até o momento (n = 985), não mostraram associações positivas entre AOS e aterosclerose subclínica na análise geral dos dados.¹⁴

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 alterações na DS pode estar associado com eventos cardiovasculares e cerebrovasculares.^{15,16} Publicações anteriores mostram que tanto a curta quanto a longa DS foram inconsistentemente associados com a EIMC.^{17,18} No entanto, a maioria dos estudos avaliaram a DS de forma subjetiva, o que pode não refletir o tempo real de sono.^{19,20} Vale a pena ressaltar também que grande parte dos estudos sobre AOS não avaliou a DS ou vice-versa.

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

1.1 Aterosclerose

A aterosclerose é o termo utilizado para definir a formação de placa de ateroma na parede das artérias,^{21,22} sendo este processo uma das bases para o estabelecimento das DCV. O processo de aterosclerose aumenta com a progressão da idade e pela presença de outros fatores de risco conhecidos, podendo permanecer assintomática por décadas até a progressão para lesões artérias obstrutivas graves que, em última análise, contribuem para o infarto agudo do miocárdio (IAM), o AVE e insuficiência arterial em membros superiores e inferiores.

A lesão inicial está relacionada ao aumento focal do conteúdo de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidade (LDC) na íntima vascular, seguindo de infiltração de células inflamatórias como monócitos e linfócitos, que por sua vez passam a residir junto à íntima. Elas se diferenciam em macrófagos, que captam partículas de colesterol por meio do processo de endocitose.^{21,22} Parte desses macrófagos apresentam apoptose resultando na formação de depósitos ricos em lipídeos constituindo parte das placas ateroscleróticas.^{21,22} O acúmulo de macrófagos rico em lipídeos é característico das lesões ateroscleróticas iniciais, enquanto o agrupamento de tecidos fibrosos é a marca das lesões crônicas. Com a progressão das lesões ateroscleróticas, plexos abundantes de micro vasos desenvolvem-se em conexão com os *vasa vasorum* da artéria, podendo contribuir para o aumento dos riscos de complicações decorrentes desta placa.^{21,22} Estes plexos facilitam o recrutamento de leucócitos para o ateroma, por serem friáveis, rompem-se facilmente podendo ocasionar hemorragias dentro desta placa. Com sua evolução, as placas também acumulam depósito de sais de cálcio e proteínas.^{21,22}

Nas últimas décadas, vários estudos identificaram fatores de riscos fatores de risco associados ao aparecimento da aterosclerose e da DCV.^{23,24} A Diretriz de 2013 da *American Heart Association* (AHA),²³ usou métodos estatísticos, com dados vindos de coortes agrupadas, que forneceram estimativas sobre o risco de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica em 10 anos para brancos e afro-americanos, homens e mulheres, de 40 a 79 anos de idades. As variáveis, que estatisticamente tiveram força suficiente para serem incluídas nas equações de predição de risco foram: idade, colesterol total (CT), lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) colesterol, pressão arterial sistólica, diabetes e tabagismo. É reconhecido que os fatores de riscos cardiovasculares podem interagir, aumentando consequentemente o risco de DCV.²⁴ A criação de algoritmos de risco multivariável que incorporam esses fatores para

avaliação médica em cuidados primários, como por exemplo o escore de *Framingham Heart Study*²⁵ para a previsão do risco de DAC leva em conta a interação desses fatores.

Para evitar ou reduzir a ocorrência das DCV, existem uma série de ações recomendadas e ressaltadas pelas diretrizes da AHA na lista chamada *Life's Essencial*.²⁶ Até pouco tempo atrás, essas recomendações eram 7: parar de fumar, comer melhor, se manter ativo, controlar o peso, controlar a pressão arterial, controlar o colesterol e diminuir o açúcar no sangue. Em junho de 2022, a lista ganhou um item adicional: o sono. De acordo com a AHA, ter um sono saudável não apenas contribui para melhorar a disposição e a qualidade de vida, mas também é um fator essencial para a saúde cardiovascular. O *Life's Essencial 7* passou a se chamar *Life's Essencial 8*,²⁶ tendo considerado para tanto, pesquisas que mostraram que a prevenção das doenças cardíacas também passa boa qualidade e quantidade do sono. Assim sendo, os distúrbios de sono mais frequentes na população, a AOS e a privação do sono, juntamente com suas consequências, não podem ser ignoradas para a prevenção da aterosclerose e das DCV.

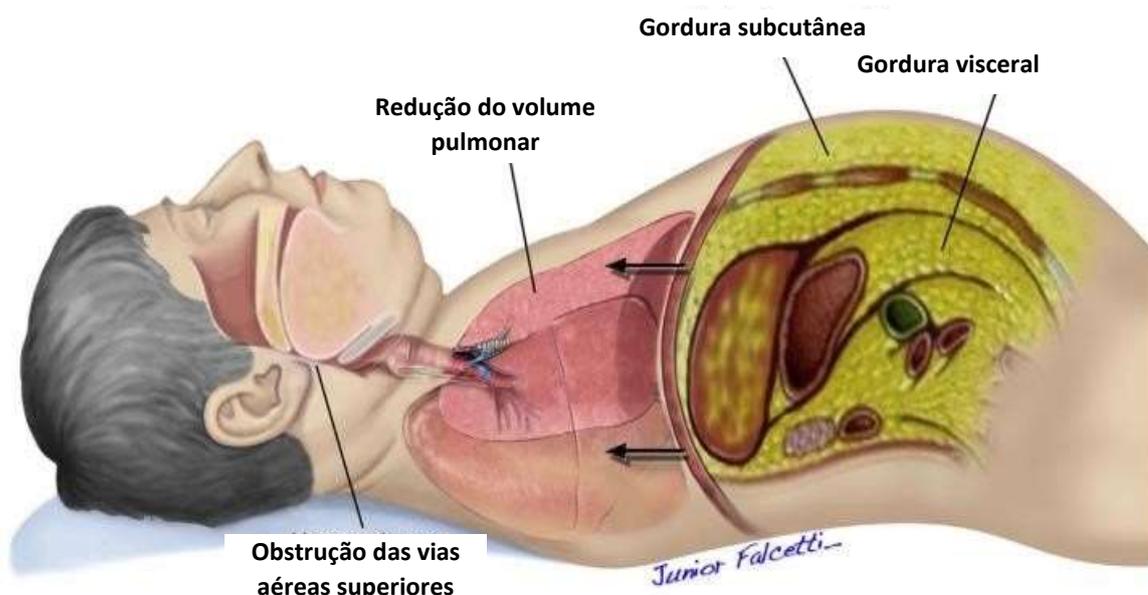
1.2. Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

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 vai da base da língua até a laringe.²⁷ 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.²⁷ A ventilação pulmonar é controlada por dois sistemas: um automático, e outro voluntário. Os quimiorreceptores periféricos são sensíveis à diminuição da pressão parcial de O₂ no sangue arterial e do pH. Tais quimiorreceptores estimulam os centros respiratórios localizados no tronco cerebral, controlando a ventilação de forma automática ou metabólica.²⁷ 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.²⁷

Conceitualmente, 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.¹² 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 um estreitamento da VAS.¹²

A AOS apresenta-se como uma obstrução funcional e de caráter recorrente das vias aéreas superiores que vão desencadear vários fenômenos com implicância cardiovascular (Figura 1).¹²



**Figura 1 - Fatores anatômicos que predispõe a AOS em pacientes obesos.
Modificado da referência 12.¹²**

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 grave (IAH ≥ 15 eventos por hora de sono).²⁸ Em nosso meio, Tufik e colaboradores demonstraram que na cidade de São Paulo, ter algum grau de AOS (IAH ≥ 5 eventos/h) estava presente em 38,2% da população adulta, sendo que a prevalência de AOS moderada a importante (IAH ≥ 15 eventos/h) foi observada em 16,9% da amostra estudada.²⁹

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.³⁰ Alguns fatores associados são Hipertensão

Arterial Sistêmica (HAS), hipertensão pulmonar, arritmias cardíacas relacionadas ao sono, angina noturna, prejuízo da qualidade de vida e insônia.³⁰

Evidências crescentes têm apontado a AOS como um fator de risco emergente para a aterosclerose.³¹ De fato, especula-se que a progressão da aterosclerose possa explicar, em grande parte, a ocorrência mais frequente de IAM e do 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 (TG).^{12,31}

No que diz respeito à evidência especificamente relacionada à lesão vascular em pacientes com AOS. 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.³¹ 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.³² Dois deles (incluindo o randomizado)³³ 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 anos 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.³⁴ A maior limitação deste estudo foi a ausência da realização sistemática de um estudo do sono (polissonografia ou poligrafia) nestes participantes.³⁴ Gunnarsson et al.³⁵ 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.

1.3. Duração do Sono (DS)

É importante destacar que a curta DS e a privação do sono não devem idealmente serem usados como sinônimos. Embora tenhamos uma sobreposição muito grande, um percentual de pessoas apresenta necessidades menores de DS (chamados de curto dormidores), sem estarem privadas de sono. Pela ausência de diferenciação destas condições na imensa maioria dos estudos, evitaremos a expressão “privação do sono” (exceto quando estudos induziram uma privação do sono). Esta opção tem sido adotada em estudos.³⁶ Dito isto, as alterações na DS, especialmente a curta DS, são condições frequentes na sociedade e são moduladas 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 apresentam uma curta DS.³⁷

Estudos epidemiológicos têm demonstrado a associação da curta DS (avaliada de forma subjetiva) e múltiplas morbidades.¹⁵⁻²⁰ A curta DS esteve associada com elevação do risco cardiovascular devido sua associação com o ganho de peso, elevação do IMC, dislipidemias, HAS e diabetes mellitus. Acredita-se que o processo inflamatório ajuda a explicar o aumento do risco cardiovascular atribuída à curta DS.³⁸

1.4. Definição Ultrassonográfica da Espessura da Camada Íntima-média das Carótidas

A EIMC é caracterizada pela ultrassonografia (US), ao modo bidimensional, Modo B, 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).^{39,40}

As medidas da EIMC envolvem pequenos valores, as diferenças entre os percentis 25 e 75 são menores que 1 mm, sendo necessário alto grau de precisão nas medidas, sendo que com o devido treinamento pelo ultrassonografista, este é considerado um exame de relativa facilidade de execução que pode servir como um marcador precoce de lesão vascular. No entanto, não há concordância entre autores e especialistas sobre qual a melhor técnica para se medir a EIMC, apesar das tentativas de padronizações e consensos.⁴¹⁻⁴⁴

De qualquer maneira, diversos estudos apontam, de forma razoavelmente consistente, o valor da EIMC em ser um preditor de eventos cardiovasculares. O Estudo Kuoppio foi o primeiro a demonstrar a associação a EIMC com eventos coronarianos futuros.⁴⁵ Neste estudo, a cada 0,1 mm de incremento da EIMC, os autores observaram

um aumento de 11% no risco de IAM durante o seguimento. Posteriormente, outros estudos epidemiológicos como o estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*)⁴⁶ e o CHS (*Cardiovascular Risk Study*)⁴⁷, e o MDCS (*Malmö Diet and Cancer Study*)⁴⁸ confirmaram que a EIMC pode ser usada para avaliar o risco de doença cardiovascular.

A figura a seguir, mostra a EIMC com o US em modo B com uma definição precisa destas interfaces.

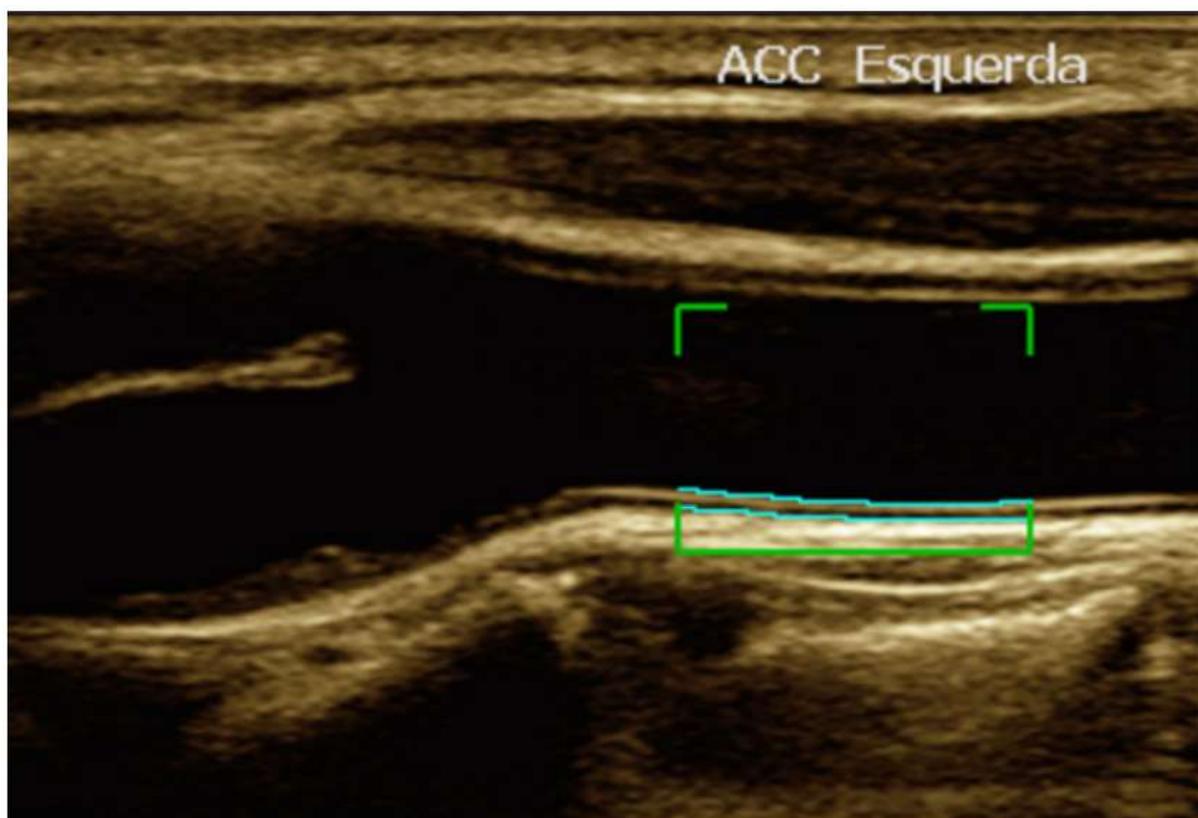


Figura 2 - Medida ultrassonográfica da EIMC.

Imagem ultrassonográfica da artéria carótida comum esquerda no seu eixo longitudinal. Retângulo em colchete verde representando o box de medida do software *Carotid Analyser*^R. As linhas azuis definem a EIMC.

2. JUSTIFICATIVA

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.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário

O objetivo primário do presente projeto foi avaliar a associação da AOS em suas formas leve, moderada e grave e a DS de forma objetiva com a EIMC.

3.2 Objetivos Secundários

Como objetivos secundários analisar a interação entre a AOS e a DS com a EIMC e explorar potenciais mediadores nessas associações.

4. HIPÓTESES

Fizemos as seguintes hipóteses de que tanto a AOS quanto os extremos de DS serão associados independentemente a EIMC e que a AOS e os extremos de duração do sono, podem interagir para esta associação com a EIMC.

5. METODOLOGIA

5.1. ELSA-Brasil

O ELSA-Brasil é uma coorte prospectiva de 15.105 servidores públicos de cinco universidades e uma instituição de pesquisa: Universidade de São Paulo (São Paulo/SP), Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte/MG), Instituto Fiocruz (Rio de Janeiro/RJ), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS), Universidade Federal da Bahia (Salvador/BA) e Universidade Federal do Espírito Santo (Vitória/ES), com idade entre 35 e 74 anos, de diferentes etnias. A coorte tem como objetivo avaliar doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas, bem como seus determinantes biológicos e sociais.

5.2. 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 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.⁴⁹

5.3. Medidas e Questionários

Todos os participantes do ELSA-Brasil tiveram avaliação de dados antropométricos, 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 sonolência excessiva diurna foi definida pela Escala de Sonolência de Epworth ≥ 11 .⁵⁰

5.4. Avaliação dos Distúrbios de 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 3).⁵¹ Os participantes foram orientados a não alterarem a rotina diária, incluindo hábitos alimentares, segundo técnicas padronizadas.⁵¹ 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 4). 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 2012.⁵² 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.⁵³ 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 \geq 30 eventos/hora).



Figura 3 - Foto do monitor portátil Embletta Gold™

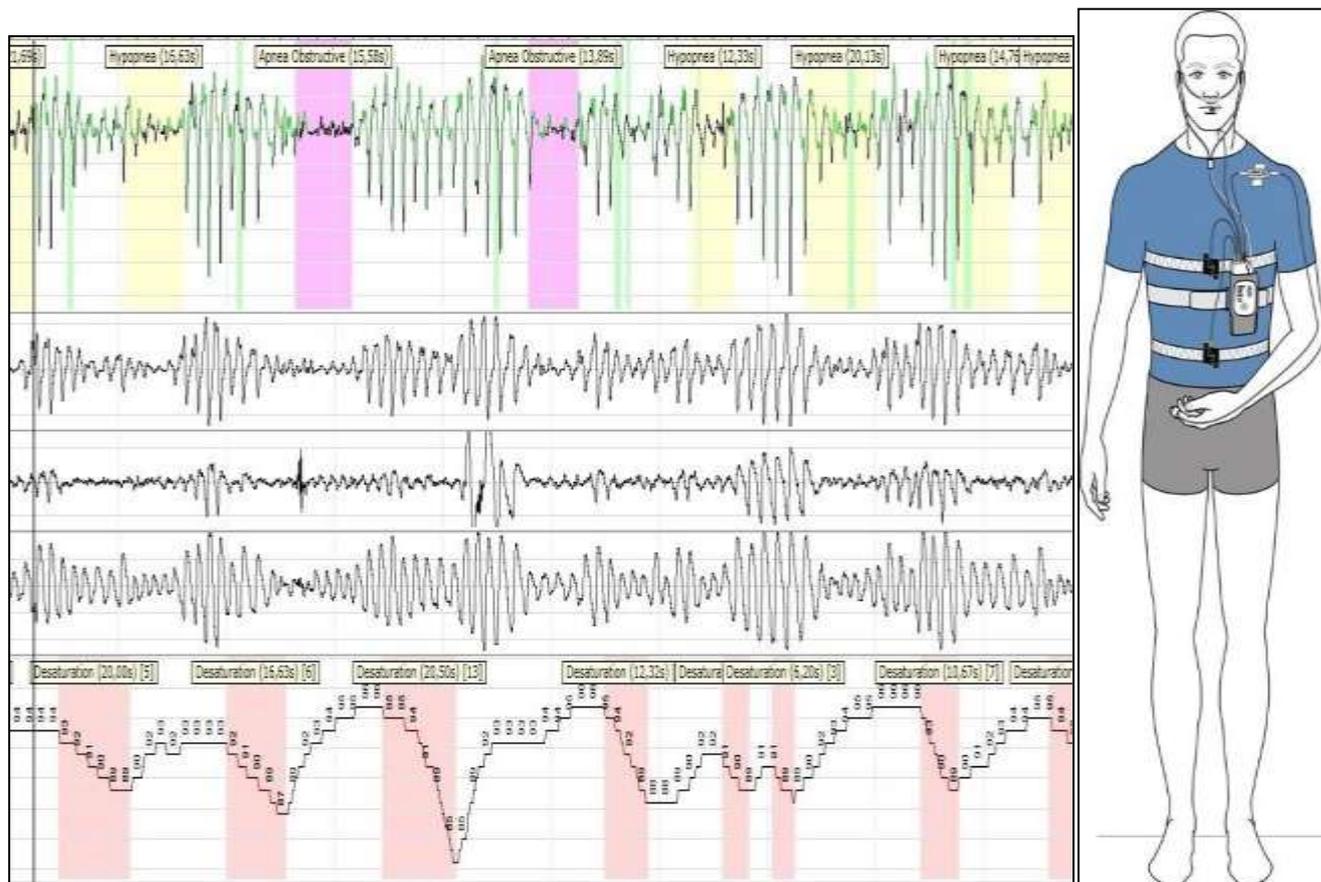


Figura 4 - Tela da poligrafia e colocação das cintas para realização do exame

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 5 e 6). Este período deveria representar uma semana típica da rotina do participante.



Figura 5 - Foto do actígrafo Actiwatch 2™

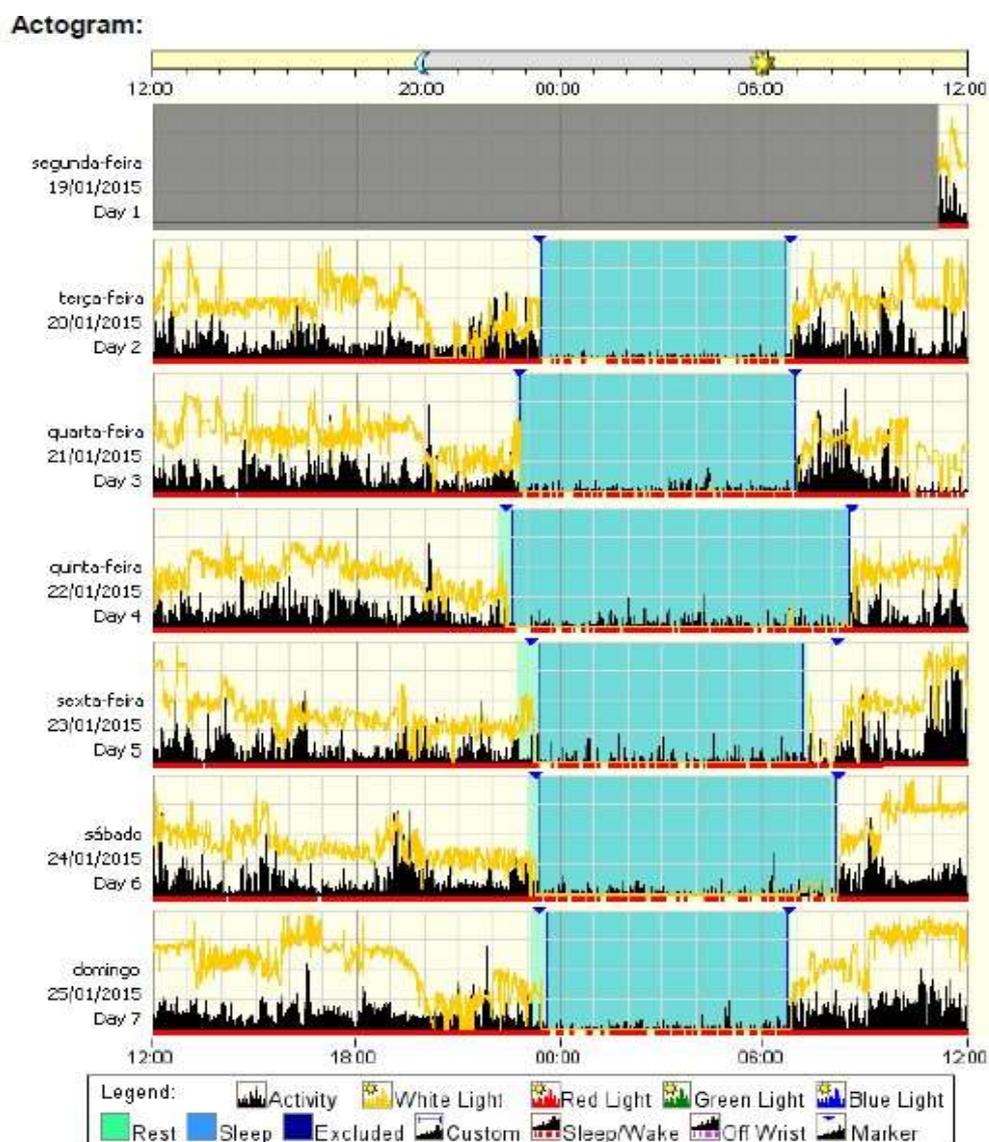


Figura 6 - Tela da actigrafia de 7 dias.

Cada linha da figura 6 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.

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.

5.5. Medidas da EIMC

De acordo com o consenso de Mannheim, a EIMC é definida como a distância entre duas interfaces vasculares entre o lúmen vascular e a camada íntima; e as camadas média e adventícia. Um protocolo detalhado foi publicado anteriormente pelo estudo ELSA-Brasil e apresentada a seguir.¹¹ A EIMC foi medida usando um equipamento de ultrassom da marca Toshiba (Aplio XG), com um transdutor linear de 7,7 MHz. Cada artéria carótida comum foi identificada ao longo do seu eixo longitudinal, usando um padrão de brilho de e contraste. 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 sincronizados eletrocardiograficamente. 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. Sendo então calculado de forma semiautomática usando o software Medical Imaging Applications (Coraville, IA, EUA) 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.

A medida da EIMC ocorreu de forma independente, ou seja, sem acesso aos dados do sono (e vice-versa).

As atuais recomendações brasileiras para avaliação ultrassonográfica da doença aterosclerótica adotam os valores EIMC do ELSA- Brasil como padrão para a população adulta brasileira.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizamos o software R 3.6.0 (R Core Team, 2019) para todas as análises. Os gráficos foram construídos usando o pacote ggplot2, 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±DS). Para variáveis sem distribuição normal, medianas e interquartil intervalos foram relatados e testes de Kruskal-Wallis foram realizados.

Usamos coeficientes de correlação de Spearman para variáveis contínuas não paramétricas. Para variáveis paramétricas, usamos a correlação de Pearson. Modelos de regressão gama⁵⁴ foram usados para explorar a associação entre a gravidade dos AOS e a DS com a EIMC. Além do IAH, parâmetros relacionados à hipoxemia como a saturação mínima de oxigênio e o tempo de dessaturação de oxigênio <90% (em %) foram incluídos na análise.

Três modelos progressivos foram testados na associação da AOS e da DS com a EIMC incluindo variáveis com relevância biológica para este marcador vascular:

Modelo 1: não ajustado;

Modelo 2: ajustado por idade, sexo e raça;

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

Um termo de interação entre o IAH e a DS foi introduzido para testar combinações destas condições de sono com a EIMC. Para a análise de potenciais mediadores no IAH e EIMC, um pacote de mediação foi usado (*R package for causal mediation analysis*).⁵⁵ 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 (PCR), pressão arterial sistólica, LDL, lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos e hemoglobina glicada (HbA1c).

Os testes para o significado dos efeitos mediadores foram realizados com o *bootstrap* (esta técnica gera uma representação empírica da distribuição da amostra, ao tratar o tamanho da amostra como uma representação da população, só que em menor escala. Pelo procedimento de reamostragem, com reposição, e repetidas vezes, uma nova amostra é formada a cada reamostragem). Foram utilizadas 5000 amostras. Para todos os testes estatísticos, um nível de significância de 5% foi adotado.

7. RESULTADOS

Convidamos 2463 participantes para as avaliações do sono durante o recrutamento do estudo por 2 anos. Após a exclusão de recusas, questões técnicas durante monitoramento do sono, apneia central predominante (>50%), pacientes em tratamento da AOS, trabalhadores noturnos de turno, medicamentos que interferem diretamente com a DS e medições indisponíveis da EIMC, um total de 2.009 participantes foram incluídos na análise final (Figura 7).

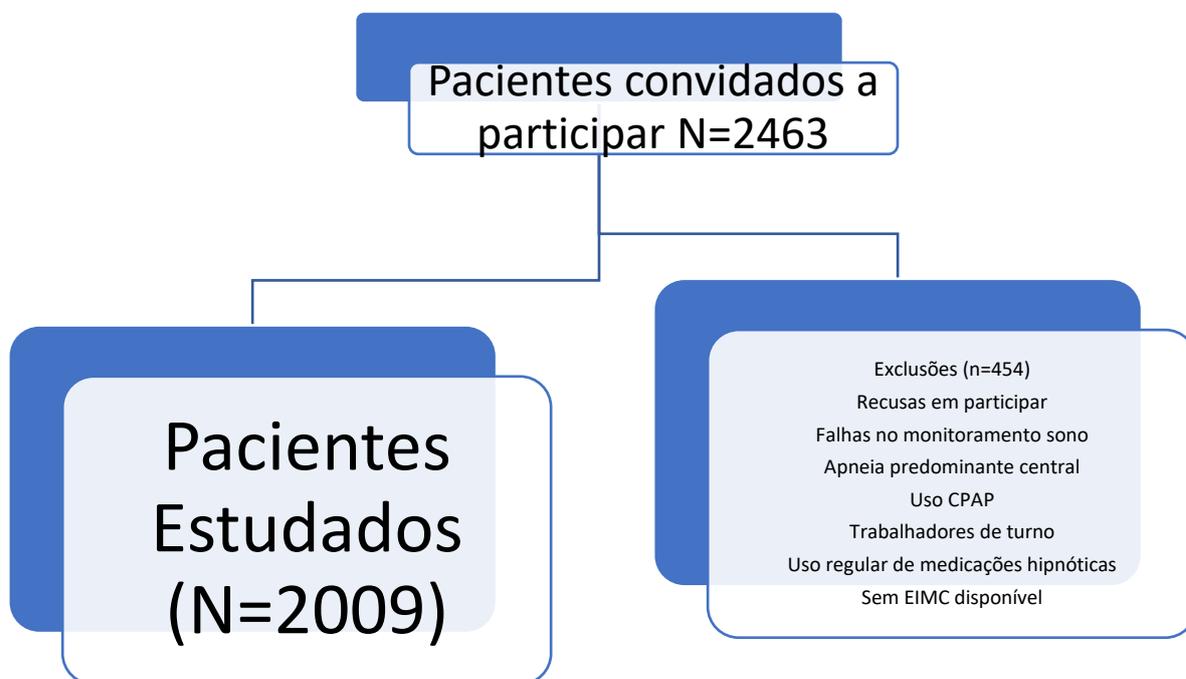


Figura 7. Fluxograma do Estudo

7.1 Associação da AOS com EIMC

As características da população estudada segundo à gravidade da AOS estão apresentadas na Tabela 1. Como esperado, houve um aumento progressivo na idade, na proporção de homens, nos 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 PCR ultrasensível também aumentou em paralelo à gravidade da AOS. Em contraste, observamos uma diminuição progressiva dos níveis objetivos de colesterol total 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					
Referência (6-8hs)	434/613 (70,8%)	509/741 (68,7%)	244/389 (62,7%)	143/266 (53,8%)	< 0,001
<6hs	134/613 (21,9%)	180/741 (24,3%)	126/389 (32,4%)	106/266 (39,8%)	
>8hs	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
CT	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
HDL	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
LDL	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
TG	92,0 [68,0; 130,0]	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

	IAH < 5 (n = 622) (n=613)	IAH 5 - 14,9 (n = 760)	IAH 15 - 29,9 (n = 401)	IAH ≥ 30 (n = 277)	P-Valor ^a
PCR	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 ($p < 0,001$).

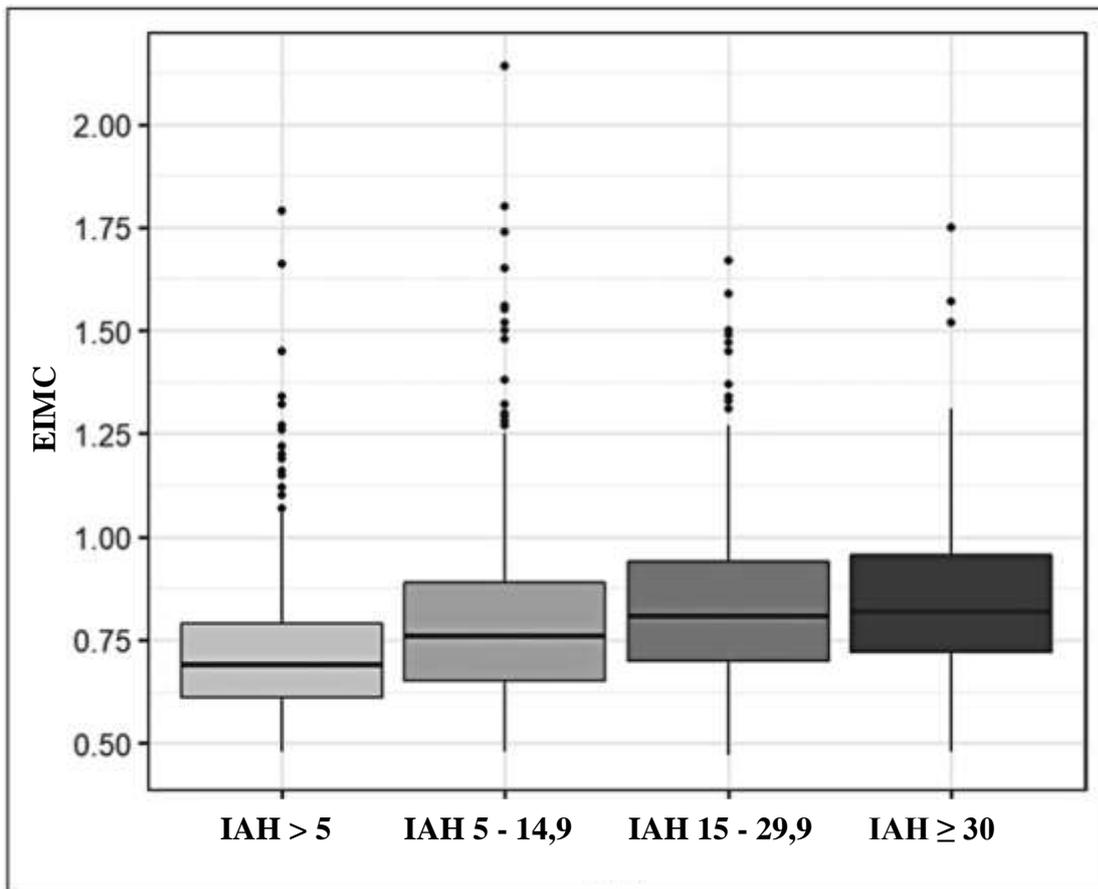


Figura 8 - Boxplots da espessura da íntima-média da carótida (EIMC) para cada combinação de índice de apneia-hipopneia (IAH) e duração do sono.

Observou-se correlações significativas, mas modestas entre IAH ($r = 0,33$; $P < 0,001$), saturação mínima de oxigênio (O_2) ($r = -0,27$; $P < 0,001$), e tempo total com níveis de saturação oxigênio $< 90\%$ ($r = 0,28$; $P < 0,001$) com a EIMC (Figura 9A a 9C). A figura 8D (descrita com mais detalhes adiante na sessão “4.2 Associação da DS com a EIMC”) sugere uma relação em “U” entre a DS e a EIMC.

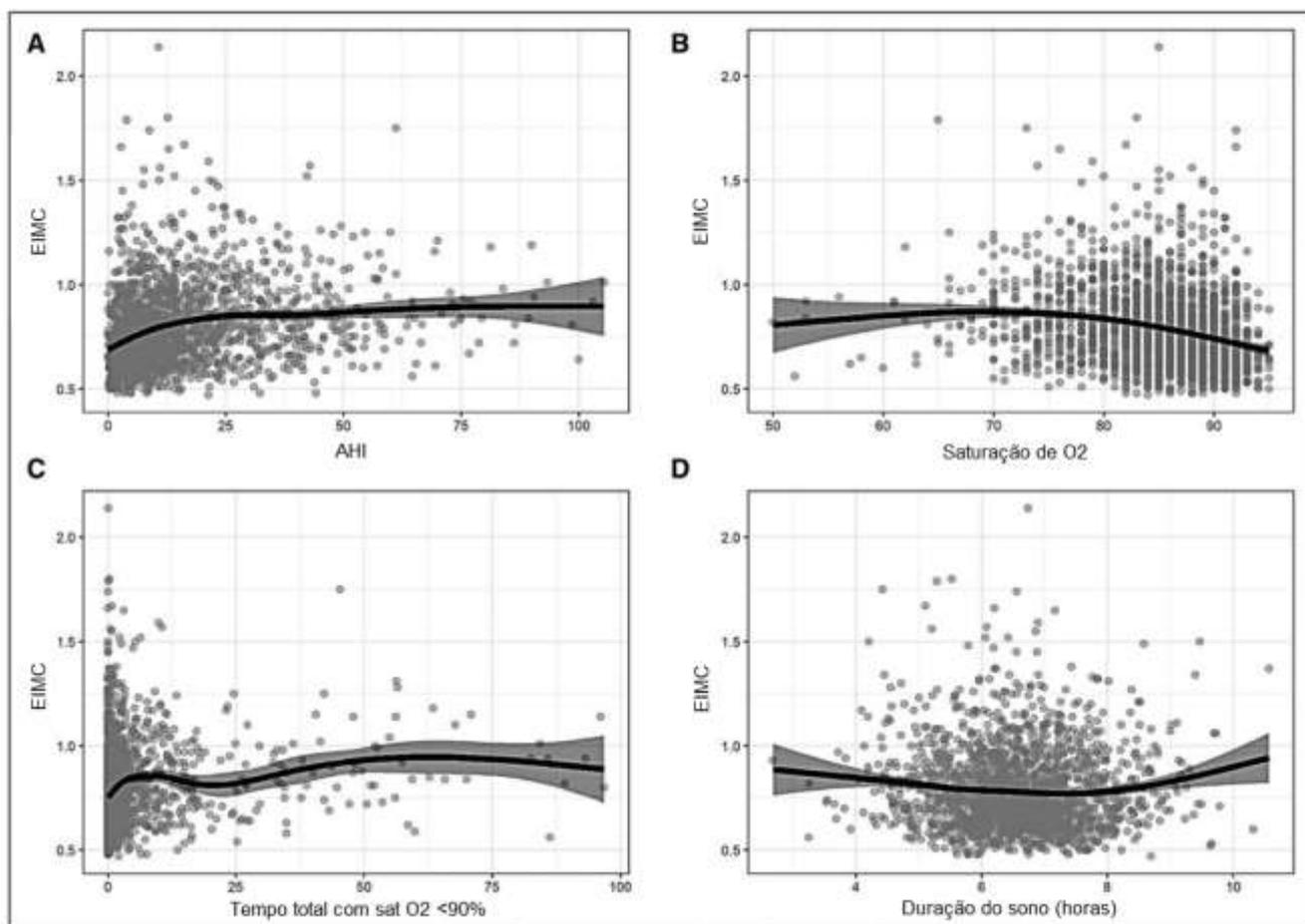


Figura 9 - Correlação de Spearman entre o índice de apneia-hipopneia IAH (A), menor saturação de oxigênio (O_2) (B), tempo total com saturação de $O_2 < 90\%$ (C) e duração do sono (D).

A Tabela 2 mostrou que a AOS leve, moderada e grave permaneceram independentemente associadas com a 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	DP	P	Coefficiente	DP	P	Coefficiente	DP	P
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

DP: Desvio padrão

Modelo 1: não ajustado;

Modelo 2: ajustado para idade, sexo e raça (auto referida);

Modelo 3: modelo 2 + obesidade, tabagismo, diabetes, hipertensão, e uso de estatinas.

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.

Avaliando a AOS, não no contexto do IAH, mas no contexto da saturação mínima de O₂, observamos que somente a saturação mínima de oxigênio $\leq 82\%$, foi independentemente associada com a EIMC, conforme mostrado na tabela 3.

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	DP	P	Coefficiente	DP	P	Coefficiente	DP	P
Saturação mínima de O₂ > 89	478	0,726	0,008	< 0,001	0,332	0,025	< 0,001	0,345	0,024	< 0,001
Saturação mínima de O₂ 86 - 89	492	0,034	0,011	0,003	0,012	0,010	0,236	0,005	0,009	0,594
Saturação mínima de O₂ 82 - 86	499	0,080	0,012	< 0,001	0,036	0,010	< 0,001	0,016	0,010	0,104
Saturação mínima de O₂ <= 82	538	0,118	0,012	< 0,001	0,068	0,011	< 0,001	0,033	0,011	0,002

DP: Desvio padrão; O₂: Oxigênio

Modelo 1: não ajustado;

Modelo 2: ajustado para idade, sexo e raça (auto referida);

Modelo 3: modelo 2 + obesidade, tabagismo, diabetes, hipertensão, e uso de estatinas.

Avaliando sob o tempo total de saturação de oxigênio < 90% estratificado nos quartis mostrados na tabela 4, podemos observar que tanto as formas moderada quanto importante de AOS estão independentemente associadas com a EIMC

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		
		Coefficiente	DP	P	Coefficiente	DP	P	Coefficiente	DP	P
Tempo total saturação O₂ <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 O₂ <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 O₂ <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 O₂ <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

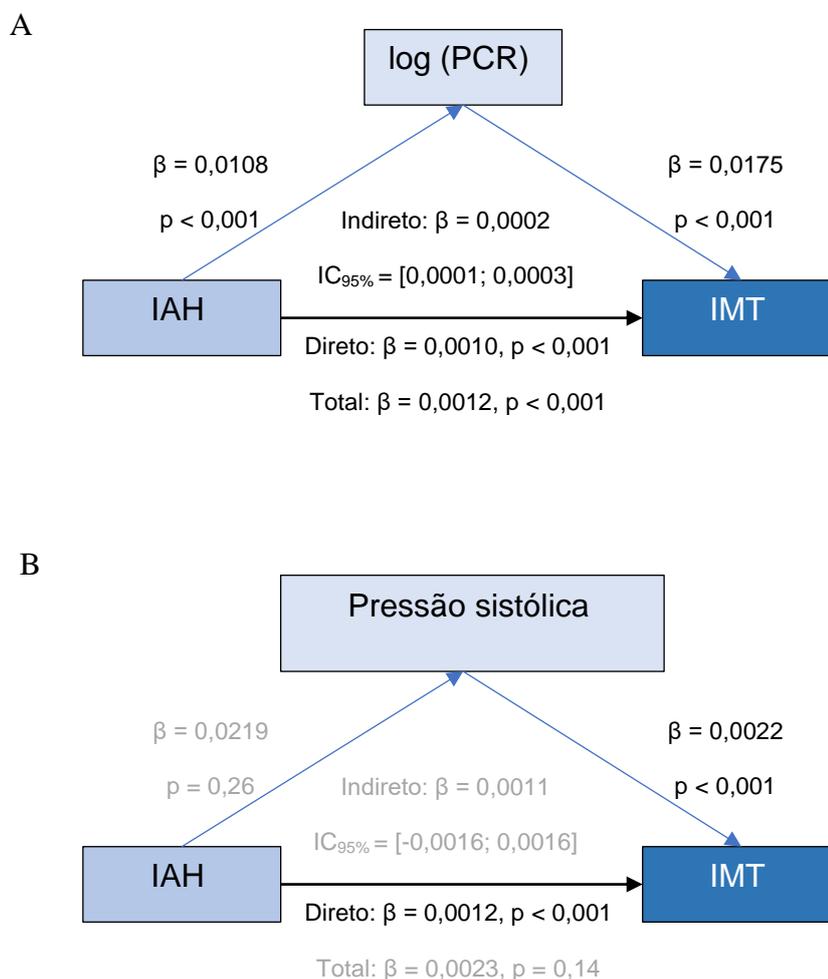
Modelo 1: não ajustado;

Modelo 2: ajustado para idade, sexo e raça (autorreferida);

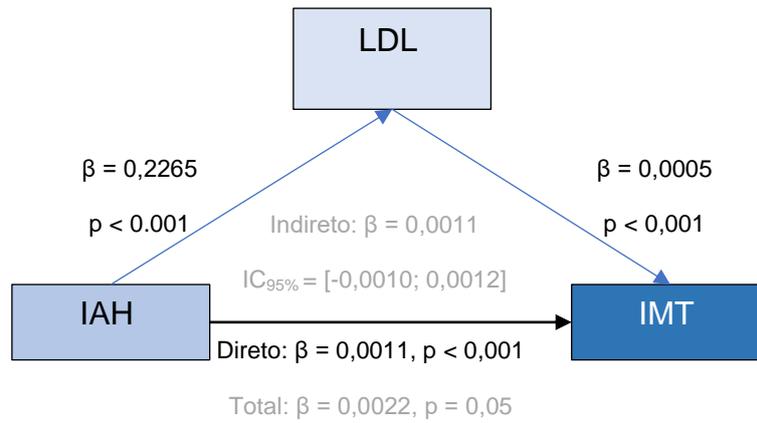
Modelo 3: modelo 2 + obesidade, tabagismo, diabetes, hipertensão, e uso de estatinas.

7.2 Análise de Mediação

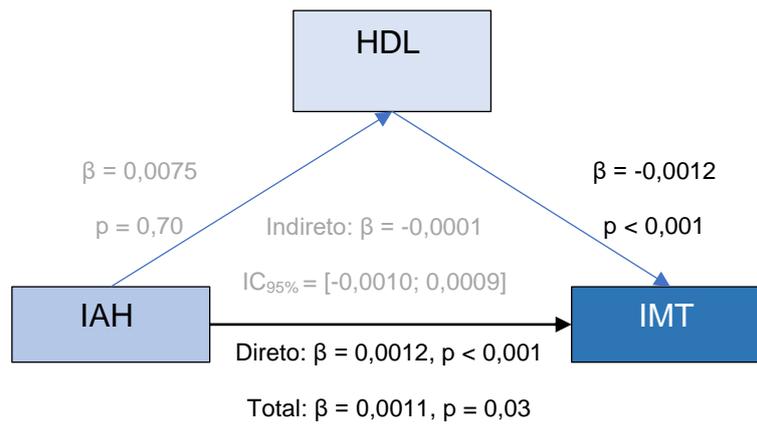
Para a realização desta análise, escolhemos o IAH pois foi a variável da AOS que teve maior correlação numérica com a EIMC. A análise de mediação mostrou que o log da proteína C reativa mediou a associação de IAH com EIMC com uma proporção estimada de 15,6% (Figura 10A). Em nosso estudo, a pressão sistólica 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).



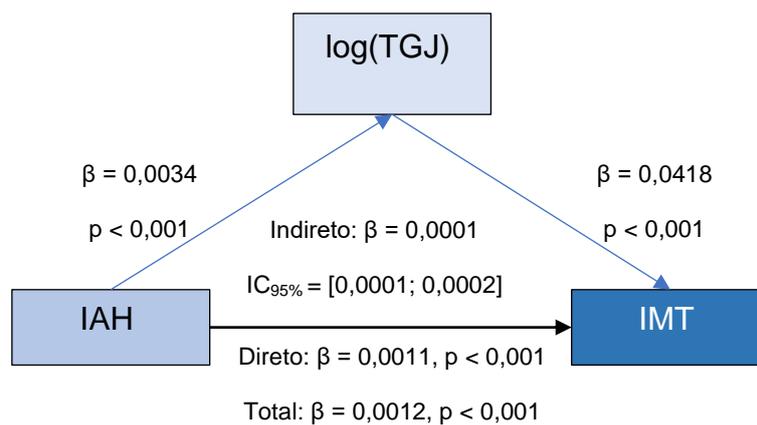
C



D



E



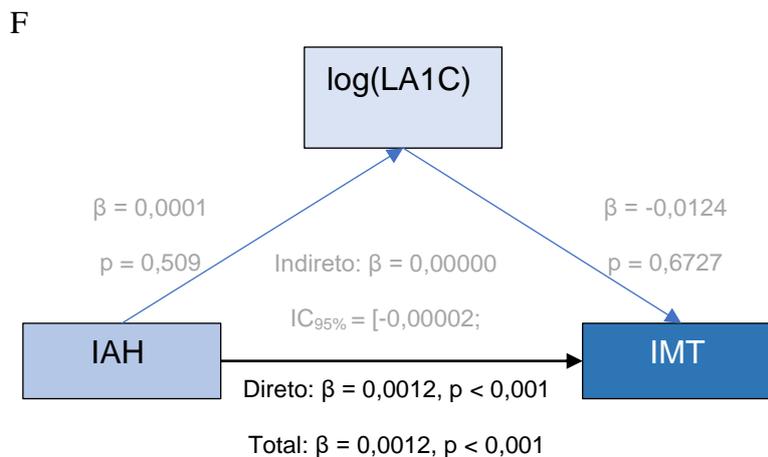


Figura 10 - Análise de mediação entre índice de apneia-hipopneia (IAH) com espessura da íntima-média da carótida (CIMT) usando PCR (proteína C reativa PCR; A), pressão arterial sistólica (B) e marcadores metabólicos (C – F).

7.3 Associação da DS com a 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 (DS 6–8 horas) e longa DS (>8 horas). 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. Não observamos diferenças na EIMC entre os 3 grupos.

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
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
Dislipidemia (%)	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
Triglicédeos (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

Observamos uma correlação significativa, mas muito baixa, entre DS ($r = -0,05$; $P = 0,025$) com EIMC (Figura 9D, página 44).

A 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 (DS) com a espessura da íntima-média da carótida (EIMC).

	n	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
		Coefficiente	DP	P	Coefficiente	DP	P	Coefficiente	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

DP: Desvio padrão

Modelo 1: não ajustado;

Modelo 2: ajustado para idade, sexo e raça (autorreferida);

Modelo 3: modelo 2 + obesidade, tabagismo, diabetes, hipertensão, e uso de estatinas.

7.4 Interações entre AOS e DS com EIMC

A Figura 10 mostrou um progressivo aumento da EIMC independente da classificação da DS (<6 horas; 6-8 e > 8 horas). As interações de IAH \times DS com EIMC não foram significativas.

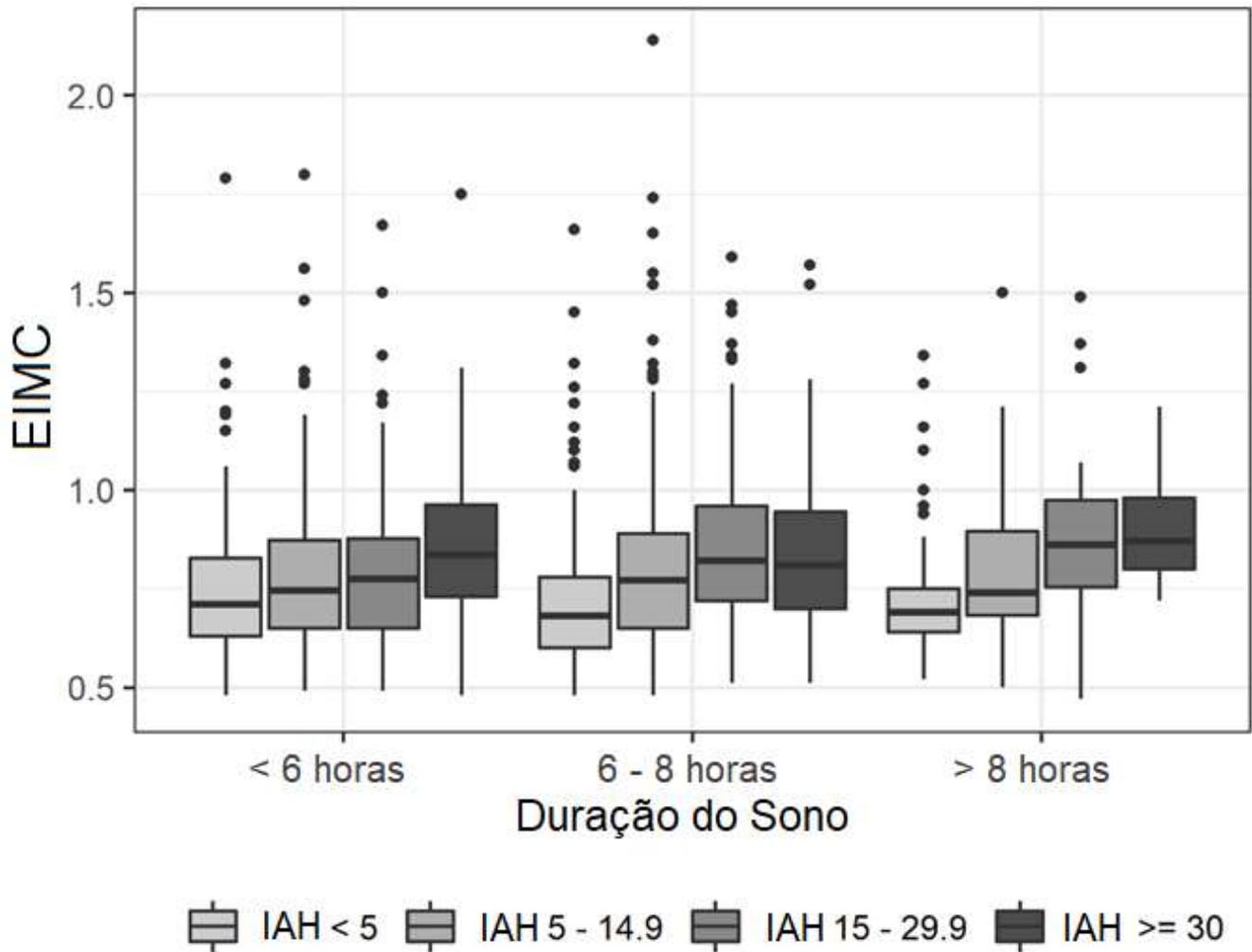


Figura 11 - Boxplots da espessura íntima-média da carótida (EIMC) para cada combinação de IAH e duração do sono (DS).

8.DISSCUSSÃO

O nosso estudo envolveu uma grande amostra de participantes adultos do ELSA-Brasil (centro São Paulo) para explorar a associação da AOS e da DS em um marcador de eventos cardiovasculares.⁵⁶ A análise revelou que todos os graus de AOS (leve, moderada e importante) foram independentemente associados com o aumento da EIMC. Por outro lado, a DS objetiva não apresentou associações significativas com a EIMC. A DS também não interagiu com a AOS na associação com a EIMC. Além disso, exploramos potenciais mediadores para a associação da AOS na EIMC. O Log da PCR e o log- dos triglicerídeos (apresentadas desta maneira pela distribuição assimétrica destas variáveis) mediaram essa associação com uma estimativa calculada de 15,6% e 11,3%, respectivamente. Nossos dados também destacam o papel potencial da inflamação subclínica e aumento de triglicerídeos nesta associação, reforçando o conceito de que a AOS está envolvida em importantes vias relacionadas ao processo de lesão vascular e aterosclerose. Em conjunto, esses achados reforçam o papel da AOS como um potencial fator de risco não tradicional para o aumento da EIMC.

Há cerca de 2 décadas, diversos estudos explorando marcadores de lesão vascular e aterosclerose na AOS vem sendo descritos.⁵⁷⁻⁶⁶ Apesar da extensa literatura já abordando especificamente a associação da AOS na EIMC,³² a grande maioria dos estudos envolveram uma pequena amostra de pacientes (geralmente n <100), apresentando uma ou mais comorbidades que nem sempre foram consideradas nos ajustes desta associação.³¹ Em um dos maiores estudos da área, derivado da Coorte MESA (*The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), explorou a aterosclerose carotídea em 1615 participantes. Este estudo mostrou uma associação independente entre a AOS moderada e grave com EIMC em jovens, mas não em indivíduos com idade >68 anos.¹⁴

Diferente do MESA, o ELSA-Brasil é uma coorte mais jovem (média de idade: 48 anos) e nosso estudo mostra uma associação independente da AOS com EIMC em todos os graus de gravidade da AOS, incluindo a AOS leve. A AOS leve é de longe a forma mais comum de AOS (em nosso estudo a AOS leve representou 38% de toda a amostra ou 55% de todos os pacientes com AOS), mas o impacto cardiovascular desta forma leve é desconhecido, o que ressalta a necessidade de pesquisas adicionais.⁵³ Além disto, como a idade limite do ELSA-Brasil para a inclusão era de 74 anos. Levando-se em conta os dados reportados pelo estudo MESA,¹⁴ se a associação da AOS em pessoas com faixa etária superior ainda permanece significativa ainda precisa ser respondida. Portanto, nossos dados reforçam a necessidade de futuros estudos bem desenhados abordando o potencial e consequências cardiovasculares da AOS leve bem como o impacto da AOS em marcadores vasculares e progressão da aterosclerose em pessoas idosas.

Outra novidade importante foi a análise de potenciais vias envolvidas na associação da AOS com a EIMC. A patogênese das doenças cardiovasculares e as complicações na AOS não são completamente compreendidas, mas dada a complexidade deste distúrbio respiratório do sono, explicações multifatoriais são prováveis.⁶⁷ A AOS tem sido associada com maior desregulação metabólica, o que está intimamente associado com a inflamação.⁶⁸ O processo inflamatório na patogênese da aterosclerose também parece ser importante para a AOS. Em nosso estudo, há um aumento paralelo da PCR com a gravidade da AOS. A análise de mediação revelou que log da PCR foi positivamente relacionada com a associação do IAH e EIMC. Vários estudos têm mostrado que pacientes com AOS têm marcadores elevados de mediadores pró-inflamatórios e marcadores inflamatórios com propriedades pró-aterogênicas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas, PCR, leucotrieno B4 e

moléculas de adesão.⁶⁷ Evidências sugerem que a AOS tem um papel crucial na ativação do factor nuclear kappa B (NF-κB) com consequente produção de inflamação em genes *tory* em vias de resposta inflamatória.⁶⁹ Estudos experimentais têm consistentemente apontado para a importância da inflamação na disfunção vascular e aterogênese induzida pela AOS.^{70,71}

Em nosso estudo, o Log de triglicerídeos também mediou a associação entre o IAH e a EIMC. Apesar do impacto dos triglicerídeos ainda ser discutível, há crescente evidências apontando o triglicerídeo como um potencial aterosclerótico, principalmente como fator de risco crônico.⁷² Particularmente, a degradação das lipoproteínas ricas em triglicerídeos e absorção em células espumosas de macrófagos na parede vascular parece contribuir para a doença isquêmica coronariana, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular independente de outras lipoproteínas.⁷³⁻⁷⁵ Estudos translacionais anteriores sugeriram que a hipóxia intermitente está associada a dislipidemia por meio da ativação da biossíntese lipídica no fígado em paralelo à inibição da depuração de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, o que contribui para o processo de aterosclerose.⁷⁶⁻⁷⁸ Os resultados consistentes da presente investigação epidemiológica ressaltam a necessidade de continuar explorando a inflamação subclínica e os triglicerídeos na patogênese da AOS relacionada às doenças cardiovasculares.

Nosso estudo também explorou a associação da DS com a EIMC. Ao contrário de nossa hipótese, não encontramos associações independentes da DS objetiva com a EIMC como observado anteriormente em estudos usando dados subjetivos.⁷⁹⁻⁸⁰ Até o momento, o único estudo que explorava a DS objetiva (com o uso da actigrafia) e marcadores de aterosclerose subclínica (como escore de cálcio coronariano) foi uma coorte observacional em uma população de 495 participantes de meia-idade do estudo

CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*).⁸¹ A longa DS foi significativamente associada à redução da incidência de calcificação ao longo de um acompanhamento de 5 anos. Nesse importante estudo, não foram realizados estudos formais do sono para detectar a AOS.⁸¹ Além das possíveis diferenças nos territórios vasculares coronários e carotídeos, os achados atuais enfatizam a necessidade de explorar a AOS em estudos avaliando de forma objetiva a DS. Em nosso estudo, descobrimos que os participantes que dormiam <6 horas tiveram maior frequência de AOS graves do que as outras categorias da DS. A falta de interações da DS com o IAH e a EIMC destaca a relevância da AOS para as doenças cardiovasculares dentre os distúrbios de sono mais comuns na Sociedade.

A investigação atual tem pontos fortes a serem destacados como o tamanho da amostra, protocolos padrão para todas as medições propostas, dados objetivos da DS e ajustes para vários fatores de confusão. No entanto, limitações significativas a serem ressaltadas. Uma primeira limitação é o desenho transversal do estudo, o que impossibilita a avaliação da causalidade dos achados encontrados. No entanto, nossos dados preliminares anteriores mostrando efeitos significativos de tratamento eficaz com AOS sobre a EIMC fornece plausibilidade biológica desta associação.³³ Em segundo lugar, é importante notar que enquanto a mediação indireta das vias foram estatisticamente significativas, os tamanhos de efeito das associações pareadas eram pequenas. Apesar da associação independente entre AOS e EIMC, as interfaces entre essas as associações dos distúrbios do sono com a idade, PA, adiposidade local e comorbidades são complexos e multifacetadas. Portanto, não podemos excluir potenciais confundidores residuais. É concebível que os efeitos da AOS sobre a estrutura de grandes artérias são mediados por múltiplas alterações hemodinâmicas e metabólicas que foram parcialmente abordados em nossa análise de mediação. Outras

vias incluindo o aumento da atividade simpática, o aumento do estresse oxidativo e a disfunção endotelial não foram explorados neste estudo. Em terceiro lugar, a nossa amostra é constituída de uma população relativamente jovem, o que limita avaliar a associação com placas carotídeas. À despeito disto, acreditamos que a falta desta análise não diminui a importância dos nossos achados considerando a relevância da EIMC na predição de eventos cardiovasculares reforçada por uma meta-análise recente de 119 ensaios clínicos envolvendo >100.000 pacientes.⁵⁶ Em quarto lugar, o IAH foi a variável da AOS com maior correlação com a EIMC em nosso estudo, mas a indisponibilidade de um cálculo da carga hipoxêmica (que requer até um momento um *software* específico)⁸² nos impedem de definir qual o melhor marcador relacionado à AOS para aterosclerose. Finalmente, usamos um monitor portátil, ao invés da polissonografia padrão. Embora se trate de um monitor de sono validado,⁸³ componentes importantes do sono não foram medidos. Um estudo recente encontrou que a fragmentação do sono foi associada ao escore de cálcio coronariano mediado pela contagem de neutrófilos e monócitos associada à inflamação.⁸⁴ No entanto, não foram observadas associações significativas ao ajustar para o IAH sugerindo que a AOS é a principal causa de fragmentação do sono.

Em conclusão, todas as formas de AOS foram associadas com o aumento da EIMC. A associação de IAH e EIMC é parcialmente mediada por parâmetros de processos metabólicos e inflamatórios. A DS não foi associada nem interagiu com a AOS para aumentar a EIMC, destacando a potencial relevância deste distúrbio de sono para as doenças cardiovasculares.

9. CONCLUSÃO

Em conclusão, todas as formas de AOS foram associadas com o aumento da EIMC. A associação do IAH e da EIMC é parcialmente mediada 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.

Os dados desta Tese foram publicados no periódico *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*.⁸⁵

10. REFERÊNCIAS

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global

Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 22;76(25):2982-3021.

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. 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. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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 Sep;35(9):2054-9.
12. 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.
13. 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.
14. Wattanakit K, Boland L, Punjabi NM, Shahar E. Relation of sleep-disordered breathing to carotid plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis.* 2008;197:125-131.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Santos RB, Giatti S, Aiello AN, Silva WA, Parise BK, Cunha LF, Souza SP, Alencar AP, Lotufo PA, Bensenor IM, Drager LF. Self-reported versus actigraphy-assessed sleep duration in the ELSA-Brasil study: analysis of the short/long sleep duration reclassification. *Sleep Breath*. 2021 Nov 8. doi: 10.1007/s11325-021-02489-8. Online ahead of print.
21. Insull W. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *AJM*. 2009;122 (1): S3-14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.am.jmed.2008.10.013>.

22. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanism of Plaque Formation and Rupture. *Circ Res*. 2014; 114(12):1852-66.
23. Goff DC, Lloyd-jones DM, Bennett G, Coady S, Agostino RBD, Gibbons R, et al. ACC / AHA Prevention Guideline 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; 49-73.
24. Ning H, Thomas A, Horn L Van, PhD, Treacy RP, PhD, et al. Lifetime Risks of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2012;366 (4): 321-9.
25. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117 (6): 743-53.
26. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, Grandner MA, Lavretsky H, Perak AM, Sharma G, Rosamond W; American Heart Association. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Aug 2;146(5):e18-e43..
27. Daltro CH, Fontes FH, Santos-Jesus R, Gregorio PB, Araújo LM. [Obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome (OSAHS): association with obesity, gender and age]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 Feb;50(1):74-81.
28. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015 Apr;3(4):310-8.

29. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Med.* 2010 May;11(5):441-6.
30. Bittencourt LRA, Haddad FM, Fabbro CD, Cintra FD, Rios L. Abordagem geral do paciente com síndrome da apneia obstrutiva do sono. *Revista Brasileira de Hipertensão.* 2009;16(3):158-163.
31. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest.* 2011 Aug;140(2):534-542.
32. 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 Aug;68(7):575-583.
33. 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.
34. 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
35. 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.
36. Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med.* 2017 Apr;32:246-256.

37. 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
38. Li J, Cao D, Huang Y, Chen Z, Wang R, Dong Q, Wei Q, Liu L. Sleep duration and health outcomes: an umbrella review. *Sleep Breath*. 2022 Sep;26(3):1479-1501.
39. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB Mohler ER, et al. Use of carotid Ultrassound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21 (Mc 3248):93-111.
40. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco F, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290-6.
41. Howard G, Burke GL, Evans GW, Lii JRC, Riley W, Arnett D, et al. Relations of Intimal-Medial Thickness Among Sites Within the Carotid Artery as Evaluated By B-mode Ultrassound. *Stroke* 1994;25 (December): 1581-7.
42. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary Heart Disease Risk The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *JAC* 2010;55 (15): 1600-7.
43. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, et al.

Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis*. 2011;219 (2): 917-24.

44. Santos I, Bittencourt, Oliveira IR, Souza AG, Meireles DP, Rundek T, et al. Carotid Intima-Media Thickness Value Distributions in The Brazilian Longitudinal Study of Health (ELSA- Brasil) *Atherosclerosis*. 2014;237: 277-35

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

46. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo 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.

47. O'Leary, Daniel D, Polak JF, Kronmal RO, Kittner SJ, Bond MG, Jr SKW, et al. Distribution and Correlates of Sonographically Detected Carotid Artery Disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1992;23 (12): 1752-60.

48. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 2005;257:430-7.

49. 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.

50. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.

51. Drager LF, Santos RB, Silva WA, Parise BK, Giatti S, Aiello AN, Souza SP, Furlan SF, Lorenzi-Filho G, Lotufo PA, Bensenor IM. OSA, Short Sleep Duration, and Their Interactions With Sleepiness and Cardiometabolic Risk Factors in Adults. *Chest*. 2019;155:1190-1198.
52. 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.
53. 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.
54. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear Models*. Chapman & Hall / CRC; 1989.
55. Tingley J, Yamamoto T, Hirose K, Keele L, Imai K. Mediation: R package for causal mediation analysis. *J Stat Softw*. 2014;59:1–38.
56. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, Liao X, Lonn E, Gerstein HC, Yusuf S, 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.

57. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedi M. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1782-5.
58. Kaynak D, Göksan B, Kaynak H, Degirmenci N, Daglioglu S. Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? *Eur J Neurol*. 2003 Sep;10(5):487-93.
59. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep*. 2004 Feb 1;27(1):129-33.
60. Altin R, Ozdemir H, Mahmutyazicioğlu K, Kart L, Uzun L, Ozer T, Savranlar A, Aydin M. Evaluation of carotid artery wall thickness with high-resolution sonography in obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2005 Feb;33(2):80-6.
61. Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C, Hüsken H, Bödeker RH, Tillmanns H, Grebe M. Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2005 Jan;25(1):69-74.
62. 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.
63. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Sep 1;172(5):625-30.
64. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, Pépin JL. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3407-12.

65. Tanriverdi H, Evrengul H, Kara CO, Kuru O, Tanriverdi S, Ozkurt S, Kaftan A, Kilic M. Aortic stiffness, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea: non-invasive indicators of atherosclerosis. *Respiration*. 2006;73(6):741-50.
66. Szabóová E, Tomori Z, Donic V, Petrovicová J, Szabó P. Sleep apnoea inducing hypoxemia is associated with early signs of carotid atherosclerosis in males. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007 Feb 15;155(2):121-7.
67. 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.
68. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, Fraga RF, Jun JC, Negrão CE, Krieger EM, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One*. 2010; 5:e12065.
69. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005; 112:2660–2667.
70. 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.
71. Song D, Fang G, Mao SZ, Ye X, Liu G, Gong Y, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis by NF- κ B-dependent mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822:1650–1659.

72. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res*. 2016; 118:547–563.
73. 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.
74. 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.
75. Varbo A, Benn M, Tybjærg-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.
76. Drager LF, Li J, Shin MK, Reinke C, Aggarwal NR, Jun JC, Bevans-Fonti S, Sztalryd C, O’Byrne SM, Kroupa O, et al. 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.
77. Drager LF, Yao Q, Hernandez KL, Shin MK, Bevans-Fonti S, Gay J, Sussan TE, Jun JC, Myers AC, Olivecrona G, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis via activation of adipose angiopoietin-like 4. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188:240–248.
78. 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.

79. Suzuki S, Arima H, Miyazaki S, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, Hisamatsu T, Kadowaki S, Zaid M, Torii S, et al; SESSA Research Group. Self-reported sleep duration and subclinical atherosclerosis in a general population of Japanese men. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25:186–198.
80. Aziz M, Ali SS, Das S, Younus A, Malik R, Latif MA, Humayun C, Anugula D, Abbas G, Salami J, 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.
81. 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.
82. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Terrill PI, Ancoli-Israel S, Ensrud K, Purcell S, White DP, et al. 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.
83. 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 Apr-Jun;12(2):65-71.
84. Vallat R, Shah VD, Redline S, Attia P, Walker MP. Broken sleep predicts hardened blood vessels. *PLoS Biol*. 2020; 18:e3000726.
85. Souza SP, Santos RB, Santos IS, Parise BK, Giatti S, Aiello 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.