

CAPÍTULO 32

A RELAÇÃO ESTABELECIDADA ENTRE OS DISTÚRBIOS DO SONO E A INCIDÊNCIA DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Carla Alejandra Dávila Caballero;
Eveline Teixeira Tenório de Lima;
Anderson Mendes Teles;
Viviane Soares Damascena dos Santos;
Ailton Xavier da Silva Júnior;
Caio Manlio Paes Serodio;
Edson Magno de Macedo Júnior;
Leopoldinne Cabral Gonçalves de Oliveira;
Paulo César Louzada de Almeida;
Maria Célia Gonçalves;
Leandro Belmiro Martins;
Luan Cavalcante Marques;
Gelton Fonteles;
Ricardo André Silva Sousa;
Filipe Leite Curty Marques.

RESUMO

A relação entre distúrbios do sono e doenças cardiovasculares tem sido objeto de crescente atenção na comunidade científica. Estudos epidemiológicos e clínicos sugerem uma conexão significativa entre a qualidade do sono e a saúde cardiovascular, apontando que distúrbios do sono, como a apneia obstrutiva do sono (AOS), a insônia e o sono fragmentado, estão associados a um aumento do risco de desenvolver doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca, arritmias e acidente vascular cerebral. A apneia obstrutiva do sono é um dos distúrbios mais bem estudados nessa relação. Caracteriza-se por episódios repetidos de obstrução das vias aéreas durante o sono, resultando em hipóxia intermitente e despertares frequentes. Esses episódios de hipóxia e a consequente ativação do sistema nervoso simpático aumentam a pressão arterial e a frequência cardíaca, contribuindo para a hipertensão resistente ao tratamento, que é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares. Além disso, a AOS tem sido associada a uma maior incidência de arritmias, incluindo fibrilação atrial. A insônia, caracterizada pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, também tem implicações

cardiovasculares. A privação crônica de sono pode levar a uma resposta inflamatória sistêmica e à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, resultando em aumento dos níveis de cortisol. Esses mecanismos podem promover aterosclerose e disfunção endotelial, fatores críticos no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O sono fragmentado, frequentemente resultante de distúrbios como a síndrome das pernas inquietas, também está associado a riscos cardiovasculares. A interrupção repetida do sono pode levar a variações na frequência cardíaca e na pressão arterial, aumentando o estresse cardiovascular. A qualidade do sono, portanto, desempenha um papel crucial na saúde cardiovascular. A identificação e o tratamento eficazes dos distúrbios do sono são essenciais não apenas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas também para reduzir o risco de doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Distúrbios do sono. Insônia. Privação de sono. Qualidade do sono. Doenças cardiovasculares

1. INTRODUÇÃO

Para que a manutenção e o equilíbrio do corpo humano como um todo – incluindo cada órgão e sistema – sejam mantidos é essencial que o indivíduo tenha um sono regular. O aumento dos riscos cardiovasculares e a degradação do funcionamento do corpo humano estão ligados a distúrbios do sono, incluindo insônia, distúrbios respiratórios do sono, sono fragmentado e privação de sono. Embora o sono desempenhe um papel essencial na preservação e melhoria da saúde física e mental, muitas pessoas não dormem o suficiente ou têm distúrbios do sono¹.

Dormir de forma adequada exerce efeitos positivos no equilíbrio hormonal, na imunidade, na saúde reprodutiva, na saúde mental, na cognição, na consolidação da memória e na saúde cardiovascular. Os distúrbios do sono incluem insônia, apneia do sono e distúrbios do ritmo circadiano, além de perturbações do sono causadas por escolhas de estilo de vida, fatores ambientais ou outras condições médicas, que podem causar morbidade significativa. Essas doenças também podem ampliar problemas mentais e fisiológicos já existentes².

O aumento do gasto energético é causado por alterações no padrão circadiano de expressão de uma variedade de genes metabólicos no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo³. Um componente fundamental da saúde física e mental é dormir o suficiente. A curta duração ou a má qualidade do sono são os principais contribuintes para o problema generalizado do déficit de sono na vida contemporânea. Algumas das causas do sono inadequado incluem ocupação, demandas sociais, problemas psicológicos, distúrbios físicos e distúrbios do sono⁴. Para manter um estilo de vida saudável, a sincronização entre a vigília e o sono deve ser equilibrada, sendo a demanda natural de sono e o ritmo circadiano os alicerces do sono ideal. A

interrupção de um ou de ambos pode levar à disfunção diurna, ao sono não restaurador e/ou à diminuição da sensação de bem-estar⁵.

Apesar de serem mais comuns na população em geral, os distúrbios do sono-vigília do ritmo circadiano são menos conhecidos na comunidade médica do que outros distúrbios do sono, como apneia do sono, insônia e narcolepsia. Esses distúrbios incluem distúrbio irregular do ritmo sono-vigília, distúrbio retardado da fase do sono, distúrbio avançado da fase do sono, distúrbio do jet lag e distúrbio sono-vigília fora de 24 horas⁵. Além de diminuir a qualidade de vida, as dificuldades de sono têm sido associadas a uma série de problemas médicos que são prejudiciais à saúde. Estudos relacionaram distúrbios do sono a maiores taxas de fatores de risco cardiovasculares, de desfechos vasculares e de mortalidade vascular. Porém, a maioria deles se concentrou nos perigos dos distúrbios respiratórios durante o sono, prestando pouca atenção aos sintomas subjetivos do sono, como a qualidade do sono⁶.

A redução da quantidade e/ou qualidade do sono têm sido associadas ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático, relacionado a fatores de risco de doenças cardiovasculares (DCV), como hipertensão e diabetes⁷. Após ajuste para variáveis de risco socioeconômico e demográfico e comorbidades, estudos epidemiológicos revelaram que a curta duração do sono está associada a um aumento na prevalência de distúrbios cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana (DAC), hipertensão, arritmias, diabetes e obesidade⁸.

2. FISIOLOGIA E PATOLOGIA DO SONO

O sono é uma das características comportamentais mais importantes de humanos e animais, o que os força a passar uma proporção significativa da vida em um estado onde as reações a estímulos ambientais são inibidas e durante o qual processos cognitivos importantes são desenvolvidos. Embora ainda existam muitos aspectos a serem definidos, especialmente no que se refere ao significado e à função do sono, pesquisas no campo da neurofisiologia nos últimos 30 anos permitiram esclarecer alguns conceitos fundamentais, como o ciclo sono-vigília e os ritmos circadianos⁹.

Conforme mencionado, o sono é um estado reversível de interrupção das interações motoras com o ambiente e está presente em muitas espécies animais, mesmo em organismos simples, como as leveduras. É dividido em sono de movimento rápido dos olhos (REM), contrastado com o sono não-REM, onde essa característica oculográfica não ocorre. Essa definição descritiva está associada à presença/ausência de uma série de funções fisiológicas que caracterizam o sono REM e o sono não REM⁹.

Além dos movimentos oculares conhecidos, no sono REM ocorre uma marcada atonia muscular dos músculos antigravitacionais que poupa o diafragma. O sono não REM, que representa cerca de 80% do tempo total de sono, é ainda dividido em 4 categorias, de acordo com a primeira classificação de Rechtschaffen & Kales, reduzida a 3 (N1, N2 e N3) em 2007, após uma reavaliação pela American Academy of Sleep Medicine (AASM).

Durante o sono não REM, o cérebro trabalha em um modo de baixo consumo, que é visível no nível eletroencefalográfico por meio de ondas lentas e amplas. A frequência cardíaca, a frequência respiratória e a pressão arterial (PA) diminuem em valores absolutos e se tornam menos variáveis¹⁰.

A alternância do sono REM e não REM ocorre várias vezes (em média 4–5) durante a noite em intervalos de cerca de 90 a 120 min. O estágio N3 do sono não REM é mais significativo na primeira parte do sono, enquanto o sono REM na segunda parte. A alternância entre dormir e acordar faz parte de um processo mais complexo chamado ritmo circadiano. O ritmo circadiano é definido como um processo endógeno que pode ocorrer até mesmo independentemente da variação das características ambientais. Ao mesmo tempo, é um processo que é capaz de se adaptar aos estímulos ambientais, mantendo sua própria periodicidade¹⁰.

A capacidade de uma célula ou organismo complexo de controlar o tempo é ocasionada por uma série de mecanismos moleculares, descobertos por Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young, ganhadores do Prêmio Nobel em 2017, após vários estudos sobre *Drosophila melanogaster*. A presença desses mecanismos moleculares – capazes de estabelecer o ritmo circadiano universalmente nas diferentes células e tecidos de um organismo – representa um risco de falta de sincronização. Esse risco é reduzido pela presença de uma organização hierárquica de células capaz de manter um ritmo circadiano, no topo da qual está o núcleo supraquiasmático (SCN) no hipotálamo¹⁰.

Localizado em uma área estratégica que fica perto do quiasma óptico, o SCN pode receber estímulos ópticos de um dos fatores externos mais importantes (Zeitgeber, do alemão, “doador do tempo”), responsável por sincronizar o relógio biológico, ou seja, a luz. A capacidade de o SCN de coordenar o relógio biológico de um organismo foi confirmada em experimentos onde, ao dispersar os neurônios individuais do SCN em cultura, foram observados os ritmos moleculares de cada neurônio, que, no entanto, estavam descompassados entre si¹¹.

No núcleo SCN intacto, por outro lado, foi observada uma coordenação precisa dos neurônios por meio das terminações sinápticas, que utilizam vários neurotransmissores, incluindo o ácido gama-aminobutírico (GABA), permitindo uma saída comum e sincronizada. A atividade do núcleo do SCN caracteriza uma grande variedade de células e tecidos, começando pelo núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo, sobre o qual exerce uma ação inibitória condicionando a atividade do sistema endócrino e do sistema nervoso autônomo, principalmente na produção de melatonina. Como a atividade do SCN depende de estímulos luminosos, um aumento na sua atividade durante a exposição à luz pode reduzir a produção de melatonina pela glândula pineal¹².

Produzida pela glândula pineal durante à noite, a melatonina é um neuro-hormônio fundamental para a sincronização do relógio biológico, atingindo concentrações máximas no sangue entre 2h e 4h da manhã e

diminuindo gradualmente conforme a manhã se aproxima¹². Os neurônios localizados no tronco encefálico também estão envolvidos na regulação circadiana da atividade simpática e vagal e na modulação relativa pelo sistema nervoso autônomo do sistema cardiovascular entre o dia e a noite¹³.

Os distúrbios do sono, por sua vez, podem ser agrupados de acordo com diferentes classificações, sendo a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (ICSD), produzida pela AASM, uma das mais utilizadas. Essa classificação divide os distúrbios do sono nas seguintes categorias¹⁴:

- 1) Insônia;
- 2) Distúrbios respiratórios relacionados ao sono;
- 3) Distúrbios centrais de hipersonolência;
- 4) Distúrbios do ritmo circadiano do sono-vigília;
- 5) Parassonias;
- 6) Distúrbios do movimento relacionados ao sono.

O primeiro grupo inclui a insônia, que é definida como um transtorno caracterizado pela dificuldade em adormecer ou permanecer dormindo, ou pelo sono não restaurador. Esse transtorno afeta a sensação subjetiva de bem-estar, causando até mesmo alterações psíquicas, cognitivas e somáticas diurnas¹⁴. O sono não restaurador é frequentemente relatado na prática clínica e na população em geral. Está associado a outros distúrbios, sendo os transtornos mentais a ligação mais conhecida e descrita na literatura científica¹⁵.

Foi demonstrado que a insônia é capaz de prever o início de um episódio depressivo, ansiedade, abuso de álcool ou psicose e representa um risco para o desenvolvimento de ideação e comportamento suicida¹⁵. A insônia também está associada a alta morbidade e mortalidade cardiovascular, especialmente quando acompanhada por uma curta duração de sono¹⁶. Uma possível explicação para isso poderia ser o perfil alterado da pressão arterial ao longo de 24 horas de pacientes sem sono com redução do descenso e hipertensão noturna¹⁷.

O segundo grupo abrange todos os distúrbios respiratórios que ocorrem durante o sono, sendo o mais prevalente a síndrome da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) (SAOS). A SAOS é determinada por uma interrupção transitória, mas repetida, da respiração durante o sono. Esse fenômeno causa uma alteração qualitativa no repouso noturno, o que pode levar a sintomas durante a vigília, como sonolência diurna excessiva e fadiga¹⁴.

Conforme mencionado, o sono induz um estado de relaxamento muscular geral, principalmente no estágio REM. A perda do tônus muscular pode fazer com que as paredes superiores das vias aéreas (hipofaringe) se estreitem e comecem a vibrar, produzindo assim o conhecido fenômeno do ronco. Em condições extremas, pode ocorrer um colapso real das paredes, ou mesmo a obstrução completa das vias aéreas. Nesse caso, o cérebro

interrompe brevemente o sono ao acordar. Isso leva à recuperação do tônus muscular adequado, interrompendo o fenômeno da apneia¹⁴.

Pacientes que sofrem de apneia obstrutiva do sono (AOS), no entanto, podem não estar cientes dos muitos despertares associados à apneia, pois às vezes a vigília e o sono mais leve não são tão intensos ou prolongados que o indivíduo atinja um estado de consciência. Porém, ao acordar pela manhã, é possível sentir a sensação de não ter tido uma noite de sono tranquila e sintomas como sonolência excessiva, fadiga ou dor de cabeça, características de má qualidade do sono¹⁴. Vários estudos observaram a associação entre hipertensão e SAOS, tanto fisiopatológica – com aumentos transitórios da pressão devido ao aumento do tônus simpático durante eventos obstrutivos – quanto do ponto de vista epidemiológico¹⁸.

Além da apneia obstrutiva, a apneia central também é encontrada em pacientes com doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca. Na apneia central não ocorre obstrução nas vias aéreas superiores, mas sim pausas na respiração devido à falta de movimentos inspiratórios do tórax ou abdominais. As causas desse distúrbio são variadas e podem ser encontradas no mecanismo de controle respiratório no sistema nervoso central (SNC). A estimulação respiratória dos principais músculos envolvidos na respiração, como o diafragma, depende de vários estímulos, incluindo aferentes nervosos originados em quimiorreceptores¹⁴.

A respiração instável – que predispõe à hiperventilação e cai na PaCO₂ abaixo do limiar apneico – resulta em uma redução na saída para os músculos respiratórios e, portanto, na apneia central. Muitos dos distúrbios respiratórios do sono resultam em hipersonia diurna, devido ao sono perturbado por apneia e outros eventos respiratórios. Existem outros distúrbios do sono que são caracterizados por hipersonia diurna não secundária a interrupções funcionais significativas do sono. Esse é o caso das hipersonias primárias, que incluem a narcolepsia – uma patologia caracterizada por sonolência diurna excessiva, frequentemente experimentada como ataques de sono involuntários recorrentes – que ocorrem durante o dia. É causada por uma incapacidade do cérebro de regular o ciclo sono-vigília de forma fisiológica¹⁴.

Em pacientes com narcolepsia, há um surgimento rápido e atípico do sono REM, nos 15–20 minutos que decorrem após adormecer, e uma intrusão do sono REM durante o dia. A narcolepsia afeta em média 1 em 2000 pessoas e é caracterizada, além da sonolência diurna, por três sintomas principais causados pela intrusão do sono REM durante a vigília: cataplexia, um episódio repentino, breve e reversível de fraqueza muscular que ocorre em conjunto com estímulos emocionais; paralisia do sono, uma experiência que ocorre durante o sono, durante a qual o sujeito repentinamente se sente incapaz de se mover ou falar e alucinações hipnagógicas ou hipnopômicas – experiências oníricas vívidas que ocorrem ao adormecer ou acordar, respectivamente¹⁴.

A classificação do ICSD também inclui distúrbios do ritmo circadiano que resultam da falta de sincronização entre os ciclos de sono-vigília e os horários impostos pelas necessidades sociais, resultando em fadiga, baixo desempenho no trabalho e na escola e distúrbios do sono, principalmente dificuldade em adormecer ou acordar nos horários desejados¹⁴.

Os distúrbios do ritmo circadiano incluem: a síndrome da fase de sono atrasada, na qual os indivíduos tendem a adormecer entre 3h e 6h e acordar entre 12h e 15h; o distúrbio da fase de sono avançada – nesses indivíduos, há uma tendência a adormecer e acordar mais cedo em comparação ao ambiente convencional; o distúrbio do jet-lag, em indivíduos que viajam por pelo menos dois fusos horários diferentes; e o distúrbio do sono devido ao trabalho em turnos, frequente em trabalhadores com turnos que alternam entre dia e noite¹⁴.

As parassonias, por sua vez, representam um grupo amplo e heterogêneo de distúrbios do sono que consistem em comportamentos anômalos e involuntários durante o sono, às vezes visando atingir um objetivo. Eles são divididos em parassonias do sono não REM, como sonambulismo e terrores noturnos, e parassonias do sono REM, como transtorno de comportamento do sono REM, caracterizado pela perda da paralisia muscular fisiológica durante o sono REM¹⁴.

Durante os episódios, os pacientes apresentam atividade motora excessiva, caracterizada por comportamentos bruscos (como gritar, socar e chutar), em relação ao conteúdo de seus sonhos. Essa doença pode estar associada em 40% dos casos a algumas doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson, atrofia multissistêmica e algumas formas de demência¹⁴.

Por fim, os distúrbios do movimento do sono são caracterizados pelo aparecimento de movimentos simples e repetitivos que perturbam o sono e seu início. A síndrome das pernas inquietas (SPI) é comum e se manifesta com uma sensação de inquietação nos membros inferiores em repouso, tipicamente à noite, o que induz o sujeito a movimentar as pernas e a caminhar, comprometendo o adormecimento e a continuidade do sono¹⁴.

Normalmente, ocorre por meio de movimentos rítmicos dos membros durante o sono, que perturbam o sono e estão associados a microdespertares, além de aumentos transitórios da frequência cardíaca e da pressão arterial durante o sono¹⁴. Dado o impacto dos movimentos periódicos dos membros inferiores na pressão arterial noturna, a SPI tem sido associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares¹⁹.

3. DISTÚRBIOS DO SONO E IMPACTOS NA SAÚDE

No passado, os distúrbios do sono sempre foram considerados uma comorbidade da depressão. Raramente eram tratados, pois, muitas vezes, se acreditava que as interrupções do sono desapareceriam como um sintoma acompanhante do tratamento da depressão. No entanto, evidências recentes sugerem que os problemas do sono vêm antes da depressão²⁰.

Vários distúrbios do sono, incluindo insônia, síndrome das pernas inquietas e apneia do sono, têm sido associados a problemas cardiovasculares. A duração do sono é frequentemente utilizada na prática clínica e na pesquisa, por ser simples de usar e ser aplicada a uma grande população. Porém, as inadequações da duração do sono autorrelatadas foram evidenciadas pela crescente acessibilidade da tecnologia moderna que ajuda a melhorar as avaliações do sono²¹.

O sono é um componente crucial na promoção da saúde. De acordo com pesquisas realizadas nos últimos 10 anos, as perturbações do sono têm um impacto significativo no início e na progressão de muitas doenças graves, incluindo o câncer e as doenças cardiovasculares, assim como na prevalência da depressão. Estudos têm se concentrado cada vez mais na compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes a esses efeitos²².

4. DISTÚRBIOS DO SONO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Durante muitos anos, o papel do sono na fisiopatologia humana tem sido objeto de atenção quase exclusivo de psicólogos e especialistas em neurociência, mas recentemente o conceito de sono como um processo restaurador se estabeleceu, se estendendo às funções fisiológicas do corpo. A ligação entre duração anormal do sono e doenças já havia sido hipotetizada por Hipócrates, que observou que tanto o sono quanto a insônia, quando imoderados, são ruins. O ritmo da vida moderna causou uma mudança significativa na duração e na qualidade do sono em comparação ao passado, com um aumento na proporção de pessoas que afirmam dormir menos de 7h por dia nos últimos anos^{23,24}.

Particularmente, a insônia – o distúrbio do sono mais prevalente, observado em cerca de um terço das pessoas na população geral na Europa – tem sido associada a uma série de condições patológicas. Ao longo do tempo, evidências crescentes apoiam uma relação significativa entre distúrbios do sono e doenças metabólicas e cardiovasculares^{23,24}.

4.1 Duração do sono e fatores de risco cardiovascular

Definida como menos de 6 ou 7h por dia de sono, o sono de curta duração está associado a uma maior prevalência de obesidade. Os resultados de alguns estudos longitudinais também parecem apoiar a relação entre o sono de curta duração e a obesidade incidente, com um aumento no risco de 55%. A correlação parece particularmente evidente quando a duração do sono cai abaixo de 4 h. Estudos de caso indicam que pessoas com o sono de curta duração tendem a fazer mais lanches entre as refeições, têm hábitos alimentares mais irregulares, consomem mais calorias e gordura²⁴.

Mesmo aqueles que dormem muito frequentemente são mais obesos e tendem a consumir mais calorias e menos alimentos saudáveis. A relação entre anormalidades na duração do sono e consumo de energia é uma área mais complexa e menos pesquisada, embora o papel de uma alteração na

relação entre ingestão de energia e consumo de calorias em indivíduos o sono de curta duração e os que dormem demais pareça evidente²⁴.

Anormalidades na duração do sono também estão associadas a uma maior prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Uma meta-análise que incluiu mais de 10.000 indivíduos mostrou um risco significativo de desenvolver diabetes naqueles que dormem menos de 5 a 6 h ou mais de 8 a 9 h por noite, com um risco relativo de desenvolver diabetes de 1,28 e 1,48, respectivamente, durante um acompanhamento médio de aproximadamente 10 anos²⁵.

Alguns estudos também relataram uma relação entre curta duração do sono e hipertensão arterial, mas os dados são bastante heterogêneos. Dados de uma meta-análise indicam uma relação em forma de U em estudos transversais, com um risco aumentado de hipertensão tanto para aqueles com duração de sono reduzida quanto para aqueles com duração de sono aumentada. Em estudos longitudinais, porém, há uma relação significativa com hipertensão arterial para indivíduos com curta duração de sono, mas não para os que dormem demais²⁶.

Essa relação parece ser mais evidente em idades mais jovens: uma análise dos dados disponíveis mostrou um aumento no risco de hipertensão arterial de 51% entre adolescentes com curta duração de sono, na ausência de associações significativas com longa duração de sono²⁷.

4.2 Duração do sono e doença cardiovascular evidente

A associação entre duração do sono e obesidade, anormalidades metabólicas e hipertensão arterial também é válida para uma relação com doenças cardiovasculares evidentes, que foi descrita em vários estudos, embora com uma pequena heterogeneidade nos resultados. Uma análise transversal realizada em 32.152 indivíduos do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) mostrou uma associação significativa entre duração do sono e doenças cardiovasculares e, particularmente, em pacientes com curta duração do sono, uma maior prevalência de indivíduos com história clínica de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca foi observada, mesmo após correção para vários possíveis fatores de confusão. Uma longa duração do sono também foi associada a doenças cardiovasculares, especialmente a acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca²⁸.

A interpretação dos resultados de parte dos estudos disponíveis é limitada por sua natureza transversal, que não permite uma atribuição causal entre a duração do sono e os eventos observados. Para estudos longitudinais, uma ampla meta-análise, incluindo 15 estudos e 474.684 indivíduos, analisou a relação entre a duração do sono e o risco de longo prazo de eventos cardiovasculares, com uma duração de acompanhamento de 6,9–25 anos. Em relação ao risco de acidente vascular cerebral, os autores descreveram um risco aumentado de acidente vascular cerebral (fatal

e não fatal) em indivíduos com curta duração do sono e também em indivíduos com longa duração do sono²⁹.

Conclusões semelhantes também foram encontradas em relação ao risco de eventos coronários (fatais e não fatais), com risco relativo de 1,48 para indivíduos com curta duração do sono e 1,38 para aqueles que relataram longa duração do sono²⁹. A análise de dados do United Kingdom Biobank – com 500 mil indivíduos adultos saudáveis – confirmou um aumento do risco de infarto do miocárdio em indivíduos com menos de 6h de sono (aumento de 20% no risco), além de registrar um aumento de 34% no risco associado a dormir mais de 9h. Os resultados, no mesmo estudo, da análise de randomização mendeliana apoiaram uma ligação causal entre curta duração do sono e risco de infarto agudo do miocárdio³⁰.

Existem poucos dados disponíveis sobre a relação entre duração do sono e eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular confirmada. Kim et al.³¹ analisaram a relação entre duração do sono e risco de eventos em cerca de três mil pacientes com doença arterial coronária confirmada incluídos no Emory Cardiovascular Biobank. A curta ou longa duração do sono foi associada a um aumento significativo no risco de morte por todas as causas durante um acompanhamento médio de 2,8 anos. Quando os autores se concentraram na mortalidade por causas cardiovasculares, surgiu uma relação significativa com curta duração do sono, mas não com longa duração do sono, após correção para possíveis fatores de confusão.

Quanto à relação entre duração do sono e fibrilação atrial, os dados disponíveis na literatura não são conclusivos, embora alguns, mas não todos, os estudos de caso pareçam sugerir uma relação em forma de U, como para eventos cerebrovasculares e coronários^{32,33}.

Embora heterogêneos, dados epidemiológicos apoiam a presença de uma relação entre curta duração do sono e risco de eventos cardiovasculares. Essa relação também é apoiada pelo possível papel das alterações hormonais associadas à redução da duração do sono – possível aumento dos níveis de cortisol, supressão dos níveis de leptina e aumento da grelina, redução dos níveis de melatonina, alterações no sistema endocanabinóide –; resistência à insulina; perturbação do comportamento alimentar, que pode levar ao sobrepeso e obesidade; e liberação de citocinas pró-inflamatórias²⁴.

4.3 Anormalidades qualitativas do sono e risco cardiovascular

A presença de sono fragmentado, interrompido por despertares frequentes, independentemente de suas causas, exerce um efeito negativo no sistema cardiovascular, pois a estrutura do sono – ou seja, a sucessão temporal das várias fases do sono – é alterada. Existe um histórico científico consistente atribuindo um significado protetor à duração do sono REM (movimento rápido dos olhos) em relação à doença cardiovascular. Isso inclui dados do Cardiovascular Health Study, onde foi observada uma relação linear e inversa entre a duração do sono REM e o risco de fibrilação atrial³⁴.

O tônus simpático é alto durante o sono REM, sugerindo que aqueles com menos sono REM podem apresentar níveis mais altos de tônus vagal, o que pode favorecer o aparecimento de fibrilação atrial. Porém, menores chances de fibrilação atrial foram relatadas entre aqueles com uma duração mais longa de sono de ondas lentas, que é caracterizado por maior modulação vagal cardíaca. A natureza transversal das evidências, no entanto, não esclarece se as diferenças na arquitetura do sono foram um efeito (e não uma causa) da fibrilação atrial. Entre os mecanismos de efeito danoso, o aumento do tônus simpático e a diminuição do tônus parassimpático foram identificados como fatores também associados a altos níveis de pressão arterial noturna e redução da queda da pressão arterial noturna³⁴.

Embora essas ainda sejam observações preliminares, os resultados de alguns estudos que sugeriram uma ligação entre o sono fragmentado, independentemente da duração total, e o risco de desenvolver hipertensão arterial são importantes neste contexto³⁵. A apneia obstrutiva do sono – que afeta cerca de 49% dos homens e 23% das mulheres na Europa – é a categoria mais estudada de distúrbios do sono em relação à doença cardiovascular³⁶. Estudos em larga escala sugeriram uma ligação dose-dependente entre o número de apneia obstrutiva do sono e o risco de desenvolver hipertensão arterial, que também aumenta para formas leves (entre 5 e 15 eventos de apneia-hipopneia por hora)³⁷. Dados adicionais apoiam uma ligação entre apneia obstrutiva do sono, dislipidemia aterogênica e o início da síndrome metabólica^{38,39}.

Um dos principais mecanismos que afetam o alto risco cardiovascular na apneia obstrutiva do sono é a chamada “carga hipóxica” – um índice combinado da frequência e extensão dos episódios de dessaturação de oxigênio durante o sono, capaz de atuar como um gatilho de disfunção endotelial e inflamação sistêmica⁴⁰.

A potencial ligação causal entre a apneia obstrutiva do sono e os eventos cardiovasculares é apoiada pelos resultados de estudos longitudinais prospectivos. No Sleep Heart Study⁴¹, em indivíduos com menos de 70 anos de idade, a apneia obstrutiva do sono foi um preditor independente da incidência de eventos coronários em 5 anos, acidente vascular cerebral isquêmico e insuficiência cardíaca congestiva. O potencial efeito protetor do tratamento da apneia obstrutiva do sono em termos de redução do risco cardiovascular não está claro atualmente.

Movimentos periódicos dos membros durante o sono frequentemente ocorrem durante episódios de apneia-hipopneia noturna em indivíduos com apneia obstrutiva do sono. Essas anormalidades também podem ocorrer isoladas (movimentos periódicos dos membros primários) ou dentro do contexto de outras doenças, como neuropatias periféricas, nefropatia ou distúrbios psiquiátricos (movimentos periódicos dos membros secundários). Indivíduos com movimentos periódicos dos membros normalmente têm fases mais curtas de sono N3 e sono REM. Embora isso seja suficiente para

levantar a hipótese de uma relação entre movimentos periódicos dos membros, hipertensão arterial e risco cardiovascular, observações epidemiológicas, em contraste com as observações iniciais, não apoiam uma relação entre movimentos periódicos dos membros e fatores de risco cardiovascular independentemente do efeito dos fatores de confusão⁴².

Porém, na análise da relação entre movimentos periódicos dos membros e risco cardiovascular, se a investigação for restrita àqueles com sintomas compatíveis com a síndrome das pernas inquietas – caracterizada pelo desconforto que aparece nas pernas durante o repouso – é possível encontrar evidências de uma possível relação entre essa condição e o risco cardiovascular. No Nurses' Health Study⁴³, os indivíduos que relataram sintomas compatíveis com a síndrome das pernas inquietas pareciam ter risco aumentado de desenvolver infarto do miocárdio e morte por doença cardíaca isquêmica ao longo do tempo. Esse risco era ainda maior quando se consideravam indivíduos com duração dos sintomas maior que pelo menos 3 anos.

A categoria de distúrbios qualitativos do sono inclui as consequências cardiovasculares relacionadas ao trabalho por turnos, uma condição à qual um número cada vez maior de trabalhadores está exposto. Estima-se que cerca de 18% dos trabalhadores na Europa realizam pelo menos 25% do seu trabalho à noite. Embora alguns dos efeitos adversos no sistema cardiovascular dos trabalhadores por turnos sejam devidos à privação do sono, existem outros mecanismos potenciais de danos, que podem ser identificados na perturbação do ritmo circadiano do sono e na maior predisposição para dietas desequilibradas e estilos de vida pouco saudáveis⁴⁴.

Uma meta-análise buscou quantificar os efeitos adversos do trabalho por turnos no sistema cardiovascular, observando que essa condição aumenta o risco de eventos cardiovasculares, particularmente eventos coronários, em 17%. Além disso, esse risco parece aumentar cumulativamente a partir do quinto ano de trabalho por turnos⁴⁵.

5. Alterações fisiopatológicas

Indivíduos com sono irregular apresentam múltiplas alterações fisiopatológicas, o que pode fornecer possíveis explicações para seu risco aumentado de doença cardiometabólica.

5.1 Disfunção circadiana

Considera-se que a disfunção circadiana seja o mecanismo primário pelo qual o sono irregular aumenta o risco cardiometabólico. O ritmo circadiano é o mecanismo endógeno que coordena os processos fisiológicos com o comportamento biológico para sincronizar com as frequentes mudanças ambientais diárias⁴⁶. No nível molecular, ele se manifesta como a expressão periódica dos genes do relógio por todo o corpo, cerca de 24 h de ciclo⁴⁷.

Foi descoberto que quase todos os parâmetros fisiológicos cardiovasculares – incluindo pressão arterial, frequência cardíaca, função endotelial e outros) e parâmetros metabólicos – estavam sob o controle dos ritmos circadianos e flutuavam regularmente ao longo do dia, o que é necessário para manter a função corporal normal⁴⁸. Evidências de modelos animais e estudos experimentais em humanos sugerem que o comprometimento do ritmo circadiano afeta negativamente a função cardiovascular⁴⁹⁻⁵².

Os ritmos circadianos são regulados por fatores externos, como alternâncias de luz/escurecimento e ciclos de alimentação/jejum. Mudanças recorrentes no horário de sono-vigília de uma pessoa, juntamente com exposição irregular à luz e horário de alimentação, causam um desalinhamento entre o relógio circadiano interno e o ambiente de exposição externa. O corpo humano responde por meio de uma rede regulatória complexa, mantendo um equilíbrio dinâmico entre os ritmos circadianos e extrínsecos. Quando as mudanças no comportamento do sono são significativas ou persistentes, no entanto, elas podem exceder os limites superiores da capacidade de ajuste do corpo e levar à disfunção circadiana eventualmente⁵³.

O trabalho por turnos expõe alguns trabalhadores a padrões de sono irregulares. Estudos identificaram níveis mais elevados de modificações de metilação epigenética em genes do relógio e ritmo declinado de melatonina e cortisol, sugerindo que o sono irregular estava associado à disfunção circadiana. Sob influência do estilo de vida social moderno, as pessoas envolvidas em trabalho sem turnos também têm um fenômeno comum de sono irregular⁵⁴⁻⁵⁶.

Embora o grau de horário de sono irregular seja mais brando do que os trabalhadores por turnos, o estado de sono irregular de longo prazo pode levar à disfunção circadiana crônica. Um estudo com estudantes universitários mostrou que o sono irregular e os padrões de luz estavam associados a ritmos circadianos atrasados⁵⁷.

O sono irregular faz com que os ritmos circadianos sejam interrompidos, aumentando ainda mais os distúrbios do sono-vigília. Danos aos ritmos circadianos também estão associados a muitos processos fisiopatológicos, incluindo disfunção do nervo autonômico, aumento da inflamação e distúrbios metabólicos, todos relacionados a maior risco de eventos cardiovasculares. A perturbação do ritmo circadiano pode, portanto, ser uma ligação essencial e inicial no desenvolvimento de doenças cardiometabólicas causadas pelo sono irregular⁵⁸⁻⁶⁰.

5.2 Disfunção autonômica

A disfunção autonômica é outro mecanismo potencial pelo qual o sono irregular aumenta o risco de doença cardiometabólica. O sistema nervoso autônomo está envolvido em processos fisiológicos, como regulação da pressão arterial, função endotelial, glicemia e metabolismo lipídico⁶¹⁻⁶⁴. A

disfunção autonômica está associada à progressão da aterosclerose. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medida não invasiva amplamente usada para detectar a função autonômica, e estudos têm mostrado que a baixa VFC está associada a maior incidência e prevalência de doença cardíaca coronária, hipertensão, diabetes e obesidade⁶⁵⁻⁶⁷.

Um estudo em 421 adolescentes saudáveis usando actigrafia para medir a duração do sono ao longo de várias noites descobriu que indivíduos com variabilidade mais significativa na duração do sono apresentaram menor VFC, sugerindo uma pior função autonômica. Essa associação permaneceu significativa mesmo após o ajuste para duração e eficiência do sono. Além disso, as descobertas mostraram que a alta variabilidade da duração do sono estava mais associada à menor VFC do que a duração média do sono^{68,69}.

Além disso, pessoas com jetlag social mais alto apresentaram valores de VFC mais baixos durante o sono⁷⁰. Não foi identificada diferença significativa na expressão de marcadores circadianos entre os dois grupos com jetlag social alto e baixo, sugerindo que jetlag social alto pode induzir mudanças na função autonômica por outros meios. Em estudos com modelos animais, as condições experimentais mostraram que maior atividade simpática em ratos interferiu em padrões de sono perturbados, levando a um maior grau de remodelação cardíaca⁷¹.

5.3 Inflamação

A inflamação é parte integrante dos mecanismos complexos envolvidos na ocorrência e desenvolvimento da aterosclerose. Pessoas com sono irregular correm risco de doença cardiometabólica, e a inflamação pode desempenhar um papel intermediário. Níveis mais altos de marcadores inflamatórios representam maior estado inflamatório. Em um estudo, 42 adultos jovens saudáveis foram monitorados por 14 dias de registro de atividade, e a regularidade do sono foi descrita pelo desvio padrão da duração do sono e do tempo de início. Também foi descoberto que o sono irregular estava associado a um aumento significativo na contagem de glóbulos brancos⁷².

Em outro estudo, a variabilidade noturna na duração do sono foi associada a níveis mais altos de proteína C-reativa e resultados semelhantes foram encontrados em um estudo subsequente com uma amostra maior^{73,74}. Em uma coorte de adolescentes da Cidade do México, uma maior variabilidade na duração do sono foi correlacionada com maior interleucina-1 β ⁷⁵. Além de adultos jovens ou adolescentes, um estudo em uma população idosa mostrou que uma variabilidade mais significativa na hora de dormir, hora de acordar mais tarde e hora de dormir mais prolongada estava associada a um fator de necrose tumoral- α mais alto⁷⁶.

No entanto, um estudo com enfermeiros descobriu apenas que o aumento da variabilidade da duração do sono estava associado a níveis mais altos de interleucina-1 β e interleucina-6, não de proteína C-reativa e fator de necrose tumoral- α ⁷⁷. Em uma população com uma grande proporção de

indivíduos diagnosticados com síndrome da apneia obstrutiva do sono, maior jetlag social estava relacionado a níveis elevados de interleucina-1, após ajuste para gravidade da apneia obstrutiva do sono⁷⁸.

5.4 Disfunção do eixo HPA

O cortisol é um hormônio que o corpo produz em resposta ao estresse, e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) regula sua secreção. Em circunstâncias normais, a secreção de cortisol diminui gradualmente após atingir o pico pela manhã. O ritmo normal do cortisol desempenha um papel vital na manutenção da saúde. Padrões irregulares de sono de longo prazo podem ser um estressor constante no corpo, afetando o ritmo normal do cortisol. Vários estudos mostraram uma ligação entre a variabilidade do sono e ritmos ruins de cortisol. Em um estudo com 76 adolescentes, maior variabilidade na duração do sono foi associada a níveis mais baixos de cortisol matinal e uma curva de cortisol mais plana⁷⁹. Resultados semelhantes foram confirmados em uma amostra maior⁸⁰.

A redução do hormônio cortisol durante a vigília não é propícia à recuperação rápida do sono, o que está associado a uma maior incidência de transtornos de humor. Estudos demonstraram que uma inclinação mais plana do cortisol está associada a níveis mais altos de calcificação da artéria coronária e aumento da mortalidade cardiovascular em populações não clínicas⁸¹. A diminuição das inclinações circadianas do cortisol também está associada ao aumento de eventos cardíacos futuros e mortalidade em pacientes após enxerto de revascularização da artéria coronária⁸². A interrupção do ritmo circadiano do cortisol enfraquece o efeito anti-inflamatório, causando uma reação exagerada da inflamação e promovendo a ocorrência de doenças cardiometabólicas⁸³.

5.5 Maus hábitos alimentares

A dieta fornece ao corpo a energia e os nutrientes de que ele precisa. Hábitos alimentares ruins estão associados ao excesso de energia e à estrutura alimentar inadequada, o que aumenta o risco de doenças cardiometabólicas^{84,85}. Estudos mostraram que o sono irregular aumenta a ingestão total de calorias. Um estudo com adolescentes mostrou que uma maior variabilidade da duração do sono estava associada a hábitos alimentares piores, com um aumento de 170 kcal na ingestão energética diária total para cada aumento de 1 hora na variabilidade da duração do sono⁸⁶. Estudos com crianças em idade pré-escolar mostraram resultados semelhantes⁸⁷.

Vários estudos também relacionaram padrões de sono irregulares à ingestão alimentar indesejada. Em um estudo com 82 estudantes de graduação, um jetlag social objetivo mais considerável foi associado a um menor consumo de grãos e maior consumo de açúcar e confeitos⁸⁸. Da mesma forma, adolescentes com maior jetlag social foram associados a uma maior frequência de consumo de bebidas açucaradas do que aqueles sem

jetlag social⁸⁹. Os padrões alimentares avaliam as dietas de uma perspectiva mais holística. Um estudo epidemiológico mostrou que o aumento da jetlag social foi associado a menores pontuações de padrão alimentar saudável⁹⁰. Uma pesquisa social conduzida entre trabalhadores japoneses revelou uma correlação negativa entre a jetlag social e a adesão a uma dieta saudável⁹¹.

A dieta mediterrânea é um padrão alimentar relacionado a uma melhor saúde cardiovascular e metabólica. Um estudo transversal de 534 adultos jovens demonstrou que indivíduos com maior jetlag social apresentaram menor adesão à dieta mediterrânea. Além disso, o sono irregular pode interferir nos ritmos alimentares normais. O ritmo alimentar prejudicado e o sono irregular juntos causam a perturbação do ritmo circadiano, desencadeando uma série de reações subsequentes e promovendo a ocorrência de doenças cardiovasculares e metabólicas⁹².

5.6 Disbiose intestinal

O desequilíbrio microbiano intestinal também tem revelado a ligação entre a regularidade do sono e o risco cardiometabólico. Os componentes bacterianos da microbiota intestinal e vários metabólitos secretados podem ser apresentados às células humanas como moléculas de sinalização para estimular vias relacionadas ao metabolismo a jusante para participar do processo de regulação metabólica⁹³. Estudos demonstraram que a composição e a função microbiana intestinal exibem flutuações rítmicas ao longo do dia. Essa mudança rítmica é compatível com os biorritmos das células epiteliais da mucosa intestinal e os ciclos de alimentação/jejum, que promovem a saúde metabólica^{94,95}.

Mudanças frequentes nos padrões de sono podem causar distúrbios nos ritmos biológicos, muitas vezes acompanhados por interrupção dos ritmos alimentares e preferências por dietas ricas em gordura, o que pode interferir em uma estrutura de microbiota intestinal estável e ritmo estabelecido, resultando em efeitos adversos no corpo^{96,97}. Em experimentos com ratos, distúrbios do ritmo circadiano simulados por uma mudança circadiana de 8 horas a cada 3 dias podem levar a desequilíbrios na composição e ritmos da microbiota intestinal, com reduções na família Christensenellaceae⁹⁵.

Aumento de Firmicutes e diminuição de Bacteroides também foram observados em indivíduos que apresentaram sono irregular. Aumento da proporção de Firmicutes para Bacteroides está associado ao ganho de peso e obesidade⁹⁸. Também existem evidências de que a desregulação do ritmo circadiano e a fragmentação do sono podem causar ruptura de junções estreitas em células epiteliais intestinais, levando ao aumento da permeabilidade da barreira intestinal⁹⁸. Lipopolissacarídeos e outras substâncias pró-inflamatórias se infiltram na circulação, levando à inflamação sistêmica, aumentando o risco de obesidade e resistência à insulina¹⁰⁰.

6. FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO DE DISTÚRBIOS DO SONO E AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR

Atualmente, há um aumento no desenvolvimento de tecnologias relacionadas ao sono para fins clínicos e de pesquisa. Essas tecnologias são desenvolvidas visando dispositivos de menor tamanho, melhor escalabilidade, acessibilidade, móveis e não intrusivos, obtendo dados representativos mesmo fora do laboratório. Para resolver algumas das desvantagens da polissonografia (PSG), por exemplo, um PSG ambulatorial foi desenvolvido, com o uso de menos sensores e permitindo o monitoramento em casa¹⁰¹.

Além disso, os avanços em telemedicina, processamento de sinais e inteligência artificial (IA) tornaram possível a pontuação automática e o VSG em casa. Sensores de cama também foram desenvolvidos para rastrear métricas valiosas do sono, como movimento corporal, respiração e atividades cardíacas. Eletroencefalogramas sem fio, miniaturizados e intra-auriculares mostraram resultados promissores em comparação ao eletroencefalograma convencional, que faz parte da polissonografia. Sensores de ultrassom, WiFi e abordagens de sinal de rádio também demonstraram ser aplicados para coletar sinais fisiológicos¹⁰¹.

Tecnologias de sono do consumidor – como aplicativos para smartphones – também têm o potencial de produzir conjuntos de dados exponencialmente maiores do que os métodos tradicionais, ajudando a entender a importância do sono na saúde e na doença^{102,103}. Existem smartwatches, rastreadores de condicionamento físico e telefones celulares com diferentes tipos de sensores integrados, incluindo microfones, giroscópios e acelerômetros, para monitorar os padrões de sono¹⁰¹.

Além disso, tecnologias de telemedicina são desenvolvidas para transmitir sem fio o sono e os biossinais relacionados de um paciente para um centro de monitoramento remoto. Isso permite a gravação com menos cabos, maior conforto do paciente e autoaplicabilidade, tanto em ambientes externos quanto em laboratório¹⁰². Estudos, por sua vez, estão sendo conduzidos para avaliar a aplicabilidade de biomarcadores ao diagnóstico de distúrbios do sono. Por exemplo, os biomarcadores identificados para o diagnóstico de insônia foram padrão alternado cíclico derivado de polissonografia, actigrafia e níveis de BDNF, frequência cardíaca em torno do início do sono, ritmo deficiente de melatonina e padrões de neuroimagem, principalmente para a atividade do córtex frontal e pré-frontal, hipocampo e gânglios da base¹⁰³.

Novos marcadores emergentes de aterosclerose decorrente de distúrbios do sono podem alertar os profissionais de saúde sobre a necessidade de intervenção. Esses marcadores subclínicos incluem cálcio prevalente na artéria coronária (CAC), presença prevalente de placa carotídea, cIMT anormal (espessura da íntima e média da carótida) e ABI anormal. Marcadores inflamatórios aumentados (PCR, IL-6) em indivíduos também foram observados com padrões de sono irregulares^{105,106}.

7. ABORDAGENS DE TRATAMENTO

O método multimodal de tratamento cognitivo-comportamental para insônia (TCC-I) conta com estratégias comportamentais – como restrição do sono, controle de estímulos e terapia de relaxamento – e cognitivas – como reestruturação cognitiva de crenças e percepções disfuncionais sobre o sono. A TCC-I tem efeitos duradouros na insônia e não tem os efeitos colaterais adversos de medicamentos hipnóticos. Os resultados de estudos sobre insônia que avaliaram biomarcadores apoiam as vantagens potenciais da TCC-I na prevenção do início de DCV ou de uma piora da condição por meio de seus efeitos metabólicos, inflamatórios, autonômicos e circadianos. Como resultado, é considerada um método promissor para melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida, ao mesmo tempo em que reduz a morbidade cardiovascular e a carga de sintomas¹⁰⁷.

O uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) demonstrou melhorar a pressão arterial, avaliação cognitiva, sintomas relacionados ao sono, ansiedade e depressão em comparação a nenhum tratamento. Considerando que a obesidade é uma característica frequente em muitas pesquisas, é desafiador avaliar o impacto do CPAP nas alterações cardiovasculares relacionadas à apneia obstrutiva do sono¹⁰⁸. O tratamento de curto prazo com CPAP demonstrou uma pequena redução na pressão arterial, além de melhorias em alguns outros indicadores de risco cardiovascular, embora nem todos os estudos de intervenção tenham sido favoráveis. Ensaios clínicos randomizados controlados maiores e mais longos validaram uma modesta redução da pressão arterial com CPAP¹⁰⁹.

Dados de uma revisão sistemática, que incluiu 15 pesquisas, mostram que a possibilidade de ajuda medicamentosa para pacientes hospitalizados com sono ruim não é apoiada por evidências suficientes¹¹⁰. Porém, foi demonstrado em um estudo de modelo de rato que 10 mg/kg de α -Asarona melhorou a qualidade do sono, conforme indicado por um aumento na duração do ciclo não REM, redução do índice de excitação e diminuição das frequências de ciclos de sono não REM e vigília¹¹¹.

Ao acelerar o início do sono, aumentar sua eficiência e prolongar o tempo total, os antagonistas duplos e seletivos do receptor de orexina-2 demonstraram eficácia em induzir o sono em pacientes com distúrbios de insônia¹¹². Por outro lado, uma revisão sistemática desaconselha o uso de drogas Z para tratar a insônia, apesar de seu benefício em prolongar o sono, principalmente devido ao risco significativo de fraturas¹¹³.

O uso exógeno de melatonina tem impactos positivos na saúde cardiovascular e melhora a qualidade do sono em pacientes com insônia¹¹⁴. Um estudo também demonstrou que 8 semanas de uso oral de 3g de *Melissa officinalis* pode diminuir os distúrbios do sono em pessoas com angina estável crônica¹¹⁵. Além disso, a combinação de acidente vascular cerebral isquêmico e apneia obstrutiva do sono pode constituir um fenótipo único que responde efetivamente à trazodona e à empagliflozina, reduzindo o risco de

apneia obstrutiva do sono de início recente, com benefícios positivos nos resultados cardiovasculares^{116,117}.

Por outro lado, em uma mulher na pós-menopausa em tratamento para distúrbios do sono, os medicamentos Z foram associados ao aumento do risco de DCV¹¹⁸. A menos que sejam combinados com ganho de peso significativo em longo prazo, nenhum medicamento direcionado a DCV, por sua vez, trata significativamente a apneia do sono¹¹⁹.

REFERÊNCIAS

1. Korostovtseva L, Bochkarev M, Sviryaev Y: Sleep and cardiovascular risk. *Sleep Med Clin*. 2021;16:485-97.
2. Baranwal N, Yu PK, Siegel NS: Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;77:59-69.
3. Solt LA, Wang Y, Banerjee S, et al.: Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature*. 2012;485:62-8.
4. Gohari A, Baumann B, Jen R, Ayas N: Sleep deficiency: epidemiology and effects. *Clin Chest Med*. 2022;43:189-98.
5. Gamaldo CE, Chung Y, Kang YM, Salas RM: Tick-tock-tick-tock: the impact of circadian rhythm disorders on cardiovascular health and wellness. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:921-9.
6. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Del Brutto VJ, Castillo PR: Association between sleep quality and cardiovascular health: a door-to-door survey in rural Ecuador. *Environ Health Prev Med*. 2014;19:234-7.
7. Krittanawong C, Qadeer YK, Hayes RB, et al.: Noise exposure and cardiovascular health. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101938.
8. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, Montano N: Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74:321-9.
9. Tobaldini E, Fiorelli EM, Solbiati M, Costantino G, Nobili L, Montano N. Short sleep duration and cardiometabolic risk: from pathophysiology to clinical evidence. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:213–24.
10. AASM Scoring Manual – American Academy of Sleep Medicine. Disponível em: <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/>.
11. Terjung R. Arterial baroreflexes in humans. *Comprehensive physiology*. Hoboken: Wiley; 2011.

12. Ito E, Inoue Y. The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index. Nihon Rinsho. 2015;73:916–23.
13. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. J Affect Disord. 2011.
14. Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T, Kienzler C, Spiegelhalder K, Johann A, et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2019;43:96–105.
15. Pigeon WR, Pinquart M, Conner K. Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. J Clin Psychiatry. 2012.
16. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2014.
17. Lanfranchi PA, Pennestri M-H, Fradette L, Dumont M, Morin CM, Montplaisir J. Night-time blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk. Sleep. 2009;32:760–6.
18. Lombardi C, Pengo MF, Parati G. Systemic hypertension in obstructive sleep apnea. J Thorac Dis. 2018;10:S4231–43.
19. Winkelman JW, Blackwell T, Stone K, Ancoli-Israel S, Redline S. Associations of incident cardiovascular events with restless legs syndrome and periodic leg movements of sleep in older men, for the outcomes of sleep disorders in Older Men Study (MrOS Sleep Study). Sleep. 2017.
20. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A: Depression in sleep disturbance: a review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. J Cell Mol Med. 2019; 23:2324-32.
21. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, Nirantharakumar K, Tahrani A: The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol. 2021; 252:125-41.
22. Irwin MR: Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective . Annu Rev Psychol. 2015;66:143-72.
23. Ohayon MM, Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. Sleep Med. 2002;3:115–20.

24. St-Onge M-P, Grandner MA, Brown D, Conroy MB, Jean-Louis G, Coons M, et al. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e367–86.
25. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33:414–20.
26. Guo X, Zheng L, Wang J, Zhang X, Zhang X, Li J, et al. Epidemiological evidence for the link between sleep duration and high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2013;14:324–32.
27. Jiang W, Hu C, Li F, Hua X, Zhang X. Association between sleep duration and high blood pressure in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hum Biol*. 2018;45:457–62.
28. Krittanawong C, Kumar A, Wang Z, Jneid H, Baber U, Mehran R, et al. Sleep duration and cardiovascular health in a representative community population (from NHANES, 2005 to 2016). *Am J Cardiol*. 2020;127:149–55.
29. 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;32:1484–92.
30. Daghlas I, Dashti HS, Lane J, Aragam KG, Rutter MK, Saxena R, et al. Sleep duration and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1304–14.
31. Kim JH, Hayek SS, Ko Y-A, Liu C, Samman Tahhan A, Ali S, et al. Sleep duration and mortality in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2019;123:874–81.
32. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Sharma K, Congrete S, Tanawuttiwat T, Cheungpasitporn W. Associations of sleep quality with incident atrial fibrillation: a meta-analysis. *Intern Med J*. 2018;48:964–72.
33. Morovatdar N, Ebrahimi N, Rezaee R, Poorzand H, Bayat Tork MA, Sahebkar A. Sleep duration and risk of atrial fibrillation: a systematic review. *J Atr Fibrillation*. 2019;11:2132.
34. Christensen MA, Dixit S, Dewland TA, Whitman IR, Nah G, Vittinghoff E, et al. Sleep characteristics that predict atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15:1289–95.

35. Ramos AR, Weng J, Wallace DM, Petrov MR, Wohlgemuth WK, Sotres-Alvarez D, et al. Sleep patterns and hypertension using actigraphy in the hispanic community health study/study of Latinos. *Chest*. 2018;153:87–93.
36. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:310–8.
37. Bouloukaki I, Grote L, McNicholas WT, Hedner J, Verbraecken J, Parati G, et al. Mild obstructive sleep apnea increases hypertension risk, challenging traditional severity classification. *J Clin Sleep Med*. 2020;16:889–98.
38. Gündüz C, Basoglu OK, Hedner J, Zou D, Bonsignore MR, Hein H, et al. Obstructive sleep apnoea independently predicts lipid levels: data from the European Sleep Apnea Database. *Respirology*. 2018;23:1180–9.
39. Ayas NT, Hirsch AAJ, Laher I, Bradley TD, Malhotra A, Polotsky VY, et al. New frontiers in obstructive sleep apnoea. *Clin Sci*. 2014;127:209–16.
40. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Terrill PI, et al. The hypoxic burden of sleep apnea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *Eur Heart J*. 2019;40:1149–57.
41. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122:352–60.
42. Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Tobback N, Andries D, Marques-Vidal P, Vollenweider P, et al. Clinical significance of periodic limb movements during sleep: the HypnoLaus study. *Sleep Med*. 2018;41:45–50.
43. Gottlieb DJ, Somers VK, Punjabi NM, Winkelman JW. Restless legs syndrome and cardiovascular disease: a research roadmap. *Sleep Med*. 2017;31:10–7.
44. Bøggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25:85–99.
45. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand J Work Environ Health*. 2018;44:229–38.

46. Gamble, KL, Berry, R, Frank, SJ, and Young, ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:466–75.
47. Patke, A, Young, MW, and Axelrod, S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21:67–84.
48. Huang, W, Ramsey, KM, Marcheva, B, and Bass, J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest.* (2011) 121:2133–41.
49. Ingle, KA, Kain, V, Goel, M, Prabhu, SD, Young, ME, and Halade, GV. Cardiomyocyte-specific *Bmal1* deletion in mice triggers diastolic dysfunction, extracellular matrix response, and impaired resolution of inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309:H1827–36.
50. McGinnis, GR, Tang, Y, Brewer, RA, Brahma, MK, Stanley, HL, Shanmugam, G, et al. Genetic disruption of the cardiomyocyte circadian clock differentially influences insulin-mediated processes in the heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;110:80–95.
51. Morris, CJ, Purvis, TE, Hu, K, and Scheer, FA. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2016) 113:E1402–11.
52. Bhatti, P, Zhang, Y, Song, X, Makar, KW, Sather, CL, Kelsey, KT, et al. Nightshift work and genome-wide DNA methylation. *Chronobiol Int.* (2015) 32:103–12.
53. Mohawk, JA, Green, CB, and Takahashi, JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* (2012) 35:445–62.
54. Jansen, EC, Dolinoy, D, Peterson, KE, O'Brien, LM, Chervin, RD, Cantoral, A, et al. Adolescent sleep timing and dietary patterns in relation to DNA methylation of core circadian genes: a pilot study of Mexican youth. *Epigenetics.* (2021) 16:894–907.
55. Reszka, E, Wieczorek, E, Przybek, M, Jablonska, E, Kaluzny, P, Bukowska-Damska, A, et al. Circadian gene methylation in rotating-shift nurses: a cross-sectional study. *Chronobiol Int.* (2018) 35:111–21.
56. Weibel, L, and Brandenberger, G. Disturbances in hormonal profiles of night workers during their usual sleep and work times. *J Biol Rhythm.* (1998) 13:202–8.

57. Phillips, AJK, Clerx, WM, O'Brien, CS, Sano, A, Barger, LK, Picard, RW, et al. Irregular sleep/wake patterns are associated with poorer academic performance and delayed circadian and sleep/wake timing. *Sci Rep.* (2017) 7:3216.
58. Gilbey, MP. Special issue, circadian rhythms: autonomic & endocrine function in health and disease. *Auton Neurosci.* (2019) 220:102562.
59. Xu, H, Huang, L, Zhao, J, Chen, S, Liu, J, and Li, G. The circadian clock and inflammation: a new insight. *Clin Chim Acta.* (2021) 512:12–7.
60. Tomoda, A, Kawatani, J, Joudoi, T, Hamada, A, and Miike, T. Metabolic dysfunction and circadian rhythm abnormalities in adolescents with sleep disturbance. *NeuroImage.* (2009) 47:T21–6.
61. Wehrwein, EA, and Joyner, MJ. Regulation of blood pressure by the arterial Baroreflex and autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol.* (2013) 117:89–102.
62. Amiya, E, Watanabe, M, and Komuro, I. The relationship between vascular function and the autonomic nervous system. *Ann Vasc Dis.* (2014) 7:109–19.
63. Havel, RJ. The autonomic nervous system and intermediary carbohydrate and fat metabolism. *Anesthesiology.* (1968) 29:702–13.
64. Nonogaki, K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia.* (2000) 43:533–49.
65. Hoshi, RA, Santos, IS, Dantas, EM, Andraeo, RV, Mill, JG, Lotufo, PA, et al. Reduced heart-rate variability and increased risk of hypertension—a prospective study of the Elsa-Brasil. *J Hum Hypertens.* 2021;35:1088–97.
66. Liao, D, Cai, J, Brancati, FL, Folsom, A, Barnes, RW, Tyroler, HA, et al. Association of Vagal Tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus—the Aric study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;30:211–21.
67. Karason, K, Molgaard, H, Wikstrand, J, and Sjostrom, L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol.* 1999;83:1242–7.
68. Rodriguez-Colon, SM, He, F, Bixler, EO, Fernandez-Mendoza, J, Vgontzas, AN, Calhoun, S, et al. Sleep variability and cardiac autonomic modulation in adolescents - Penn State child cohort (Psc) study. *Sleep Med.* 2015;16:67–72.

69. Sampei, M, Murata, K, Dakeishi, M, and Wood, DC. Cardiac autonomic hypofunction in preschool children with short nocturnal sleep. *Tohoku J Exp Med.* 2006;208:235–42.
70. Sudy, AR, Ella, K, Bodizs, R, and Kaldi, K. Association of Social Jetlag with sleep quality and autonomic cardiac control during sleep in Young healthy men. *Front Neurosci.* 2019;13:950.
71. Wang, Y, Jiang, W, Chen, H, Zhou, H, Liu, Z, Liu, Z, et al. Sympathetic nervous system mediates cardiac remodeling after myocardial infarction in a circadian disruption model. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:668387.
72. Hoopes, EK, D'Agata, MN, Berube, FR, Ranadive, SM, Patterson, F, Farquhar, WB, et al. Consistency where it counts: sleep regularity is associated with circulating white blood cell count in young adults. *Brain Behav Immun Health.* 2021; 13:100233.
73. Park, H, Tsai, KM, Dahl, RE, Irwin, MR, McCreath, H, Seeman, TE, et al. Sleep and inflammation during adolescence. *Psychosom Med.* 2016;78:677–85.
74. Park, H, Chiang, JJ, Bower, JE, Irwin, MR, Almeida, DM, Seeman, TE, et al. Sleep and inflammation during Adolescents' transition to Young adulthood. *J Adolesc Health.* 2020;67:821–8.
75. Zhang, KP, Buxton, M, Rodriguez-Carmona, Y, Peterson, KE, Liu, Y, Burgess, HJ, et al. Duration, timing, and consistency of sleep in relation to inflammatory cytokines in Mexican adolescents. *Sleep Med.* 2022;100:103–11.
76. Okun, ML, Reynolds, CF 3rd, Buysse, DJ, Monk, TH, Mazumdar, S, Begley, A, et al. Sleep variability, health-related practices, and inflammatory markers in a community dwelling sample of older adults. *Psychosom Med.* 2011;73:142–50.
77. Slavish, DC, Taylor, DJ, Dietch, JR, Wardle-Pinkston, S, Messman, B, Ruggiero, CJ, et al. Intraindividual variability in sleep and levels of systemic inflammation in nurses. *Psychosom Med.* 2020;82:678–88.

78. Girtman, KL, Baylin, A, O'Brien, LM, and Jansen, EC. Later sleep timing and social jetlag are related to increased inflammation in a population with a high proportion of Osa: findings from the Cleveland family study. *J Clin Sleep Med*. 2022;18:2179–87.
79. Van Lenten, SA, and Doane, LD. Examining multiple sleep behaviors and diurnal salivary cortisol and alpha-amylase: within- and between-person associations. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;68:100–10.
80. Bei, B, Seeman, TE, Carroll, JE, and Wiley, JF. Sleep and physiological dysregulation: a closer look at sleep Intraindividual variability. *Sleep*. 2017;40:zsx109.
81. Kumari, M, Shipley, M, Stafford, M, and Kivimaki, M. Association of Diurnal Patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: findings from the Whitehall ii study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1478–85.
82. Ronaldson, A, Kidd, T, Poole, L, Leigh, E, Jahangiri, M, and Steptoe, A. Diurnal cortisol rhythm is associated with adverse cardiac events and mortality in coronary artery bypass patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3676–82.
83. Nijm, J, and Jonasson, L. Inflammation and cortisol response in coronary artery disease. *Ann Med*. 2009;41:224–33.
84. Miller, V, Mente, A, Dehghan, M, Rangarajan, S, Zhang, X, Swaminathan, S, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (pure): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017;390:2037–49.
85. Mozaffarian, D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. 2016;133:187–225.
86. He, F, Bixler, EO, Berg, A, Imamura Kawasawa, Y, Vgontzas, AN, Fernandez-Mendoza, J, et al. Habitual sleep variability, not sleep duration, is associated with caloric intake in adolescents. *Sleep Med*. 2015;16:856–61.

87. Petrov, ME, Vander Wyst, KB, Whisner, CM, Jeong, M, Denniston, M, Moramarco, MW, et al. Relationship of sleep duration and regularity with dietary intake among preschool-aged children with obesity from low-income families. *J Dev Behav Pediatr.* 2017;38:120–8.
88. Yoshizaki, T, and Togo, F. Objectively measured chronotype and social jetlag are associated with habitual dietary intake in undergraduate students. *Nutr Res.* 2021; 90:36–45.
89. Cetiner, O, Yildirim, G, and Kalyoncu, ZB. Social jetlag is associated with the frequency of consumption of sugar-sweetened beverages and a high Bmi percentile in adolescents: results of the cross-sectional family life, activity, sun, health, and eating (Flashe) study. *J Acad Nutr Diet.* 2021;121:1721–1731.
90. Almoosawi, S, Palla, L, Walshe, I, Vingeliene, S, and Ellis, JG. Long sleep duration and social jetlag are associated inversely with a healthy dietary pattern in adults: results from the UK national diet and nutrition survey rolling programme Y1(–)4. *Nutrients.* 2018;10:1131.
91. Islam, Z, Nanri, A, Akter, S, Kuwahara, K, Miki, T, Van Hoang, D, et al. Relationship of chronotype and social jetlag with adherence to the Japanese dietary guidelines among workers. *Chronobiol Int.* 2022;39:1195–205.
92. Zerón, R, and Cambras, IP. Social jet lag associates negatively with the adherence to the Mediterranean diet and body mass index among young adults. *Nutrients.* 2019;11:1756.
93. Wang, Y, Kuang, Z, Yu, X, Ruhn, KA, Kubo, M, and Hooper, LV. The intestinal microbiota regulates body composition through Nfil3 and the circadian clock. *Science.* 2017;357:912–6.
94. Leone, V, Gibbons, SM, Martinez, K, Hutchison, AL, Huang, EY, Cham, CM, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host Microbe.* (2015) 17:681–9.
95. Thaiss, CA, Zeevi, D, Levy, M, Zilberman-Schapira, G, Suez, J, Tengeler, AC, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cells.* 2014;159:514–29.

96. Thaiss, CA, Zeevi, D, Levy, M, Segal, E, and Elinav, E. A day in the life of the meta-organism: diurnal rhythms of the intestinal microbiome and its host. *Gut Microbes*. 2015;6:137–42.
97. Voigt, RM, Forsyth, CB, Green, SJ, Mutlu, E, Engen, P, Vitaterna, MH, et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PLoS One*. 2014;9:e97500.
98. Dabke, K, Hendrick, G, and Devkota, S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest*. (2019) 129:4050–7.
99. Summa, KC, Voigt, RM, Forsyth, CB, Shaikh, M, Cavanaugh, K, Tang, Y, et al. Disruption of the circadian clock in mice increases intestinal permeability and promotes alcohol-induced hepatic pathology and inflammation. *PLoS One*. 2013;8:e67102.
100. Bailey, MT. The contributing role of the intestinal microbiota in stressor-induced increases in susceptibility to enteric infection and systemic immunomodulation. *Horm Behav*. 2012;62:286–94.
101. Perez-Pozuelo I, Zhai B, Palotti J, et al. The future of sleep health: a data-driven revolution in sleep science and medicine. *NPJ Digi Med*. 2020;3(1):42.
102. Penzel T, Schöbel C, Fietze I. New technology to assess sleep apnea: wearables, smartphones, and accessories. *F1000Res*. 2018;7:413.
103. Khosla S, Deak MC, Gault D, et al. Consumer sleep technology: an American Academy of Sleep Medicine position statement. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(5):877-880.
104. Dikeos D, Wichniak A, Ktonas PY, et al. The potential of biomarkers for diagnosing insomnia: consensus statement of the WFSBP task force on sleep disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2023;24:614-642.
105. Full KM, Huang T, Shah NA, et al. Sleep irregularity and subclinical markers of cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(4):e027361.

106. Ghilotti F, Bellocco R, Trolle Lagerros Y, et al. Relationship between sleep characteristics and markers of inflammation in Swedish women from the general population. *J Sleep Res.* 2021;30(2):e13093.
107. Conley S, Redeker NS. Cognitive behavioral therapy for insomnia in the context of cardiovascular conditions. *Curr Sleep Med Report.* 2015;1:157-165.
108. Cao MT, Sternbach JM, Guilleminault C. Continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea: benefits and alternatives. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(4):259-272.
109. Antic NA, Heeley E, Anderson CS, et al. The Sleep Apnea cardioVascular Endpoints (SAVE) trial: rationale, ethics, design, and progress. *Sleep.* 2015;38(8):1247-1257.
110. Kanji S, Mera A, Hutton B, et al. Pharmacological interventions to improve sleep in hospitalised adults: a systematic review. *BMJ Open.* 2016;6(7):e012108.
111. Radhakrishnan A, Jayakumari N, Kumar VM, Gulia KK. Sleep promoting potential of low dose α -Asarone in rat model. *Neuropharmacology.* 2017;125:13-29.
112. Mullington JM, Cunningham TJ, Haack M, Yang H. Causes and consequences of chronic sleep deficiency and the role of orexin. *Front Neurol Neurosci.* 2021;45:128-138.
113. Scharner V, Hasieber L, Sönnichsen A, Mann E. Efficacy and safety of z-substances in the management of insomnia in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):87.
114. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3190-3199.
115. Haybar H, Javid AZ, Haghhighizadeh MH, Valizadeh E, Mohaghegh SM, Mohammadzadeh A. The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;26:47-52.

116. Chen C-Y, Chen C-L, Yu C-C. Trazodone improves obstructive sleep apnea after ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Neurol.* 2021;268:2951-2960.

117. Neeland IJ, Eliasson B, Kasai T, et al. The impact of empagliflozin on obstructive sleep apnea and cardiovascular and renal outcomes: an exploratory analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care.* 2020;43(12):3007-3015.

118. Haines A, Shadyab AH, Saquib N, Kamensky V, Stone K, Wassertheil-Smoller S. The association of hypnotics with incident cardiovascular disease and mortality in older women with sleep disturbances. *Sleep Med.* 2021;83:304-310.

119. Wolf J, Narkiewicz K. Managing comorbid cardiovascular disease and sleep apnea with pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(9):961-969.