

PRIVAÇÃO DE SONO COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR: EVIDÊNCIAS E MECANISMOS

Arquimedes de Sousa Ferreira;
Emanuel Ximenes Silvino Evangelista;
Gilberto Ferreira da Silva Neto;
Joyci Mara Malizan;
Luiza Pessoa Soares Oliveira;
Patrícia Costa de Almeida;
Thamiris Makarem Nadaf Akel Thomaz de Lima;
Felipe Monteiro Ayres;
Gabriele Gianfelice;
João Paulo Santos da Rosa

Resumo A privação de sono tem sido amplamente reconhecida como um fator de risco significativo para diversas condições de saúde, incluindo doenças cardiovasculares. Estudos recentes demonstram que a redução crônica do tempo de sono ou a má qualidade do sono estão associadas a alterações fisiológicas e metabólicas, que favorecem o desenvolvimento de hipertensão arterial, aterosclerose, disfunções endoteliais, além de aumento da atividade simpática e níveis elevados de cortisol. Esses mecanismos contribuem diretamente para o aumento do risco de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Além disso, a privação de sono afeta negativamente a regulação do metabolismo glicêmico e lipídico, elevando a resistência à insulina e os níveis de colesterol LDL, o que potencializa os fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares. Estudos epidemiológicos evidenciam uma correlação entre curta duração do sono – geralmente definida como menos de 6 horas por noite – e maior incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Por outro lado, o sono fragmentado e de má qualidade, mesmo com duração aparentemente adequada, também exerce efeitos deletérios semelhantes. A privação de sono pode ainda desencadear respostas inflamatórias sistêmicas, com aumento de marcadores inflamatórios, contribuindo para o processo aterogênico. A conscientização sobre a importância do sono como pilar da saúde cardiovascular é essencial tanto na prática clínica quanto na saúde pública. Estratégias de promoção do sono adequado devem ser integradas às medidas de prevenção cardiovascular, com incentivo a hábitos saudáveis de sono, manejo do estresse e avaliação de distúrbios do sono, como apneia obstrutiva. Dessa forma, reconhecer o impacto da privação de sono como um fator modificável pode contribuir significativamente para a redução da carga global de doenças cardiovasculares.

Palavra-chave: Privação de Sono. Doenças Cardiovasculares. Fatores de Risco. Qualidade do Sono. Higiene do Sono.

1. INTRODUÇÃO

Para o organismo como um todo, assim como para cada órgão e sistema, o sono é essencial para uma boa saúde. Riscos cardiovasculares aumentados e degradação no funcionamento do organismo estão ligados a distúrbios do sono, incluindo insônia, respiração desordenada, sono fragmentado e privação do sono¹. Mesmo com o sono desempenhando esse papel relevante na preservação e melhoria da saúde física e mental, muitas pessoas não dormem o suficiente ou têm distúrbios do sono².

Dormir adequadamente tem efeitos positivos no equilíbrio hormonal, imunidade, saúde reprodutiva, saúde mental, cognição, consolidação da memória e saúde cardiovascular. Os distúrbios do sono incluem insônia, apneia do sono e distúrbios do ritmo circadiano, além de interrupção do sono causada por escolhas de estilo de vida, fatores ambientais ou outras condições médicas, que podem causar morbidade significativa. Essas doenças também podem agravar problemas mentais e fisiológicos já presentes².

O aumento do gasto energético é causado por mudanças no padrão circadiano de expressão de uma variedade de genes metabólicos no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, reforçando que dormir o suficiente é essencial para a manutenção da saúde física e mental³. 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 vigília e sono deve ser bem equilibrada. A demanda natural de sono de um indivíduo e o ritmo circadiano são as bases do sono ideal. A interrupção de um ou de ambos pode ocasionar à disfunção diurna, sono não restaurador e/ou uma sensação diminuída de bem-estar. Apesar de serem mais comuns na população em geral, o transtorno do ritmo circadiano sono-vigília (CRSWD) é menos conhecido na comunidade médica do que outros distúrbios do sono, como apneia do sono, insônia e narcolepsia. Os CRSWDs incluem distúrbios do ritmo irregular do sono-vigília, distúrbios das fases do sono atrasadas, distúrbios das fases do sono avançadas, distúrbios do jet lag e distúrbios do sono-vigília não relacionados com 24 horas⁵.

Mais do que diminuir a qualidade de vida, as dificuldades de sono têm sido associadas a uma série de problemas prejudiciais à saúde. Estudos têm associado distúrbios do sono a maiores taxas de fatores de risco cardiovascular, maiores taxas de desfechos vasculares e maiores taxas de mortalidade vascular. No entanto, a maioria deles se concentrou nos perigos dos distúrbios respiratórios durante o sono, prestando pouca atenção aos sintomas subjetivos, como a qualidade do sono, que agora tem sido associada ao declínio cognitivo em idosos. Dados de uma pesquisa não indicaram nenhuma ligação entre higiene do sono e hipertensão arterial⁶.

A quantidade e/ou qualidade reduzida do sono também tem sido relacionada ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático, associada a fatores de risco de DCV, como hipertensão e diabetes⁷. Após o ajuste para variáveis de risco socioeconômico e demográfico e comorbidades, estudos epidemiológicos consideram que a curta duração do sono está associada a uma maior prevalência de distúrbios cardiovasculares, incluindo DAC, hipertensão, arritmias, diabetes e obesidade⁸.

2. DISTÚRBIOS DO SONO E SEUS IMPACTOS NA SAÚDE

No passado, os distúrbios do sono eram sempre considerados uma comorbidade da depressão. Raramente eles eram tratados, pois acreditava-se que as interrupções do sono desapareceriam após o início do tratamento da depressão. Porém, muitas evidências identificaram que os problemas de sono surgem antes da depressão⁹. Esses distúrbios podem perturbar o funcionamento normal e a estrutura do sono, a exemplo da apneia obstrutiva do sono (AOS), insônia e privação do sono. Compreender os mecanismos envolvidos pode contribuir para o desenvolvimento de novos métodos de tratamento, considerando-se, inclusive, o potencial que os distúrbios do sono – como insônia, síndrome das pernas inquietas e apneia do sono – exercem na saúde cardiovascular¹⁰.

A duração do sono autorrelatada é usada na prática clínica e na pesquisa, podendo ser aplicada a uma grande população. Porém, as inadequações da duração do sono autorrelatada foram trazidas à tona com a crescente acessibilidade da tecnologia, que tem contribuído para melhores avaliações do sono¹⁰. De acordo com pesquisas realizadas nos últimos anos, os distúrbios do sono têm um impacto significativo no início e na progressão de muitas doenças graves, incluindo câncer e DCVs, e na prevalência de depressão, o que reforça a necessidade de compreender os mecanismos biológicos subjacentes a esses efeitos. Os dados disponíveis na Tabela 1 traz um resumo sobre os distúrbios do sono e seus impactos na saúde cardiovascular¹¹.

Tabela 1 – Distúrbios do sono e seus impactos na saúde cardiovascular.

DISTÚRPIO DO SONO	IMPACTOS NA SAÚDE CARDIOVASCULAR
Apneia do sono	Aumenta o risco de hipertensão. Aumenta o risco de derrame. Contribui para batimentos cardíacos irregulares (arritmia). Promove o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.
Insônia	Ligado à pressão arterial mais alta. Aumenta o risco de doenças cardíacas. Associado a um risco maior de ataques cardíacos. Pode levar a um ritmo cardíaco não saudável.

Síndrome das pernas inquietas	Interrompe os padrões de sono. Ligado ao aumento do risco de hipertensão. Pode levar à má qualidade do sono. Pode contribuir para problemas cardiovasculares.
Narcolepsia	Pode causar batimento cardíaco irregular. Aumenta o risco de doença cardíaca. Pode levar à fraqueza muscular repentina (cataplexia). Ligado a um risco maior de obesidade.
Distúrbios do ritmo circadiano	A interrupção pode levar a uma pressão arterial mais alta. Aumenta o risco de distúrbios metabólicos. Ligado a taxas mais altas de doenças cardíacas. Padrões de sono interrompidos impactam a saúde cardíaca.

2.1 Hiperatividade simpática

Pessoas com distúrbios do sono, como síndrome da apneia obstrutiva do sono, síndrome dos movimentos periódicos dos membros durante o sono, insônia e narcolepsia-cataplexia, têm maior probabilidade de apresentar dificuldades cardíacas. Todos esses distúrbios fazem com que o tônus simpático do coração aumente devido a problemas com o controle do sistema nervoso autônomo. Espera-se que esse tônus simpático cardiovascular mais alto tenha um grande impacto no aumento do risco de doenças cardiovasculares¹².

Vários estressores, como hipóxia intermitente, sono fragmentado, hipercapnia breve, aumento do esforço respiratório e diminuição da duração do sono, podem desencadear a cascata fisiopatológica que leva à hiperatividade simpática. Na maioria dos distúrbios do sono, alguns ou todos esses gatilhos estão presentes¹². Foi descoberto que o acoplamento regulatório e as conexões neuronais entre a atividade nervosa simpática (SNA), a apneia e a ventilação foram responsáveis pelas oscilações noturnas na pressão arterial e SNA. Quando acordados, durante a respiração normal e normóxia, os pacientes com AOS apresentaram níveis elevados de SNA, o que estimula a hipertensão e causa danos aos órgãos¹³. O sistema nervoso simpático hiperativo e a hipertensão estão frequentemente associados à AOS. O impacto da hipóxia nos quimiorreceptores arteriais é o principal responsável por essas correlações. A incerteza envolve o papel do despertar do sono¹⁴.

2.2 Inflamação

A qualidade de vida de muitas pessoas é impactada por distúrbios do sono, no entanto, essa doença ainda não é amplamente compreendida. Considera-se que a alimentação exerça um impacto no tempo de sono e suplementos alimentares têm sido usados em um esforço para apoiar um sono saudável. Porém, outros elementos exercem um papel na relação entre nutrição e sono. Os padrões alimentares e as funções digestivas e metabólicas podem indicar a quão equilibrada é a dietas de um indivíduo em relação aos aspectos nutricionais¹⁵. A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é caracterizada por apneia recorrente, hipóxia contínua, dessaturação de oxigênio e hipercapnia. Segundo dados de pesquisas, as circunstâncias de hipóxia intermitente (HI) em pacientes com SAOS causaram destruição de neurônios, particularmente no hipocampo e no córtex, o que por sua vez causou comprometimento cognitivo, uma consequência importante e incomum da SAOS. Nesses pacientes, os episódios recorrentes de colapso e bloqueio das vias aéreas levaram à apneia e ao despertar durante o sono, o que por sua vez causou HI e sonolência diurna excessiva (EDS) e, finalmente, auxiliou no desenvolvimento de inflamação. Diferentes tipos de comprometimento cognitivo também podem ser desencadeados pela inflamação mediada por HI. Estudos revelaram que, além da terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e cirurgia, os medicamentos anti-inflamatórios podem ser capazes de curar o comprometimento neurocognitivo causado pela HI¹⁶.

2.3 Disfunção endotelial

A hipóxia intermitente noturna está fortemente correlacionada com o estresse oxidativo/nitrosativo, aumento nos marcadores pró-inflamatórios, desequilíbrio na produção de NO e a disfunção endotelial. A contribuição do índice de massa corporal (IMC) exige mais explicações. O tratamento para AOS com CPAP demonstrou melhorar a saúde vascular e o ambiente pró-inflamatório¹³. Um aumento nos níveis de molécula de adesão intercelular solúvel-1 (sICAM-1) é um sinal de dano endotelial causado por SAOS grave, enquanto níveis elevados

de NT-proBNP são um sinal de alterações na forma e função do ventrículo direito, observadas, principalmente, em pacientes com níveis aumentados de complexo trombina-antitrombina (TAT) e endotelina-1. Pacientes com SAOS moderada a grave parecem não ser afetados pela terapia com CPAP de longo prazo, o que pode ajudar a explicar por que o CPAP não parece reduzir o risco cardiovascular¹⁷.

2.4 Desregulação metabólica

Para manter o metabolismo saudável, o sono e os ritmos circadianos moderam ou regulam os padrões fisiológicos diários. A desregulação metabólica pode resultar de déficits de sono causados por padrões irregulares de sono, insônia com curta duração do sono, apneia do sono, narcolepsia, desalinhamento circadiano, trabalho em turnos, síndrome da alimentação noturna e distúrbios alimentares relacionados¹⁸. A doença de Alzheimer e a doença de Parkinson são duas condições patológicas que têm sido associadas à disfunção na liberação ou produção de melatonina. A melatonina reduzida também é relacionada a transtornos mentais, doenças cardiovasculares, geniturinárias e dermatológicas, como dermatite atópica, assim como depressão, infarto do miocárdio, vasculites e disfunção erétil. Problemas de saúde que afetam vários sistemas orgânicos foram avaliados sobre os possíveis benefícios terapêuticos da melatonina¹⁹.

3. FATORES DE RISCO PARA DCV E DISTÚRBIOS DO SONO

3.1 Hipertensão

A falta de sono está associada a um risco aumentado de hipertensão^{20,21}. Os movimentos periódicos dos membros (PLMS) também são relacionados a um risco maior de hipertensão em estudos transversais, mas seriam necessários mais estudos prospectivos para demonstrar a causalidade²².

3.2 Diabetes

As primeiras meta-análises de estudos prospectivos apoiam uma ligação epidemiológica entre a quantidade (curta e longa duração) e a qualidade do sono (dificuldades em iniciar ou manter o sono) e o desenvolvimento subsequente de DM2²³. Dados de uma meta-análise apontam para uma relação potencial dose-resposta observada entre a gravidade da AOS e o risco de DM2²⁴. A AOS foi associada a um risco maior de glicemia de jejum, tolerância à glicose prejudicada, regulação da glicose comprometida e DM2 em estudos de coorte e transversais. Além disso, a gravidade do diabetes aumentou com a gravidade da AOS²⁵.

3.3 Obesidade

Um índice de massa corporal (IMC) elevado é um fator de risco importante para doenças cardíacas, derrame, DM2 e outras doenças crônicas, incluindo AOS. Indivíduos com sobrepeso são definidos como tendo um IMC de 25 a 30 kg/m², e indivíduos obesos como tendo um IMC >30 kg/m². Evidências crescentes de estudos transversais e prospectivos, em que o sono curto precede o ganho de peso subsequente em bebês e crianças, apoiam uma ligação entre o sono curto e o desenvolvimento da obesidade. Isso sugere que a relação é causalmente relacionada e pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade, mas é possível que existam muitos mecanismos subjacentes diferentes²⁶⁻²⁹.

4. DISTÚRBIOS DO SONO E RISCOS CARDIOVASCULARES

4.1 Insônia

Em comparação aos homens, a prevalência de insônia pode ser maior em mulheres, com uma prevalência geral na população geral de 22%³⁰. Um estudo identificou a associação da insônia a um aumento do risco relativo sumário de fibrilação atrial (FA), doenças cardiovasculares, DAC, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral³¹. A insônia e a duração do sono de menos de 5 horas por noite também estão relacionadas a um aumento da incidência de IM, com dificuldade em iniciar ou manter o sono, mas não com um sono não reparador, que causa disfunção diurna³².

4.2 Apneia obstrutiva do sono

4.2.1 Efeitos fisiológicos agudos da AOS

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada pelo fechamento repetitivo das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em ciclos de apneia e hipopneia associados a dessaturações de oxigênio³³. Esses ciclos repetitivos de apneia e hipopneia têm muitas consequências fisiológicas diretas. Por exemplo, a hipóxia intermitente e a reoxigenação resultam em estresse oxidativo com a produção de espécies reativas de oxigênio, resultando em inflamação sistêmica e disfunção endotelial³⁴. Marcadores inflamatórios, incluindo a citocina IL-6 e a PCR-as, estavam elevados em pacientes com AOS em comparação com controles obesos, com melhora após o tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas^{34,35}.

Considera-se que despertares recorrentes, juntamente com hipóxia intermitente, resultem em aumento da ativação simpática. Além disso, a inspiração contra uma via aérea superior fechada resulta em grandes oscilações de pressão intratorácica, o que contribui diretamente para o estresse de cisalhamento na aorta e em outros vasos intratorácicos. Hipóxia intermitente, alterações da pressão intratorácica e ativação simpática, portanto, têm muitas implicações para DCV, incluindo ligações com hipertensão, arritmias, insuficiência cardíaca (IC) e DAC³⁴.

4.2.2 AOS e hipertensão

Mais de 30% dos pacientes com hipertensão têm AOS concomitante³⁶. Um estudo prospectivo da Wisconsin Sleep Cohort, de 709 participantes, revelou uma associação dose-resposta entre o índice de apneia-hipopneia (IAH) e a presença de hipertensão³⁷. Existe uma forte associação entre hipertensão resistente, definida como controle subótimo da pressão arterial, apesar do uso de pelo menos três anti-hipertensivos, incluindo um diurético, e AOS. Uma meta-análise recente de 7 estudos, incluindo 2.541 pacientes, demonstrou que os pacientes com AOS tinham um risco mais de três vezes maior de hipertensão resistente, mesmo quando ajustados para fatores de risco relacionados, incluindo obesidade, idade e tabagismo³⁸.

Apesar das fortes evidências de que a AOS está associada à hipertensão, o impacto do tratamento da AOS na pressão arterial (PA) tem sido relativamente modesto. Um ensaio clínico randomizado (ECR) de pacientes com AOS, sem sonolência diurna, randomizados para CPAP ou sem CPAP não demonstrou diferença na incidência de hipertensão ou DCV³⁹. Estudos também demonstraram uma redução na PA sistólica de 3–5 mm Hg^{40,41}. Uma meta-análise revelou que a redução da PA só foi observada em estudos que tiveram um acompanhamento superior a 3 meses, sugerindo que os benefícios da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sejam mais crônicos e exijam maior tempo de acompanhamento para registrar melhorias na hipertensão⁴⁰.

O estudo Cardiosleep Research Program on Obstructive Sleep Apnea, Blood Pressure Control and Maladaptive Myocardial Remodeling – Non-inferiority Trial (CRESCENT), realizado com pacientes com AOS moderada a grave e hipertensão, descobriu que os dispositivos de avanço mandibular não eram inferiores ao CPAP na redução da PA, com uma redução na pressão arterial média de 2,5 mmHg em 6 meses⁴². Desde de 2021, a AHA recomenda a triagem para AOS em pacientes com hipertensão resistente ou mal controlada³³. A triagem pode ser concluída de forma rápida, fácil e confiável com o questionário STOP-BANG⁴³.

4.2.3 AOS e arritmias

A AOS contribui para distúrbios do ritmo ao nível do nó sinusal, átrios e ventrículos⁴⁴. A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais comum associada à AOS, com prevalência de cerca de 35%⁴⁵. Modelos animais sugerem essa associação é resultado do estresse oxidativo atrial. Além disso, o aumento do tônus vagal durante eventos apneicos resulta em um período refratário efetivo encurtado, o que promove fibrilação atrial em um modelo suíno⁴⁶. Uma meta-análise de 16 estudos demonstrou maior probabilidade de desenvolver FA com aumento do IAH⁴⁵. Uma meta-análise separada de nove estudos, incluindo 14.812 pacientes, concluiu que a CPAP reduziu o risco de recorrência ou progressão da FA em 63% em pacientes com AOS, em comparação com pacientes com AOS que não estavam em CPAP⁴⁷.

A triagem para AOS é recomendada em pacientes com FA recorrente após cardioversão ou ablação, embora dois estudos controlados randomizados (ECRs) tenham observado uma falta de evidências de que o tratamento com CPAP de AOS, após cardioversão ou ablação, resultou em redução da recorrência de FA^{33,48,49}. Diretrizes do American College of Cardiology/AHA/American College of Chest Physicians/Heart Rhythm Society de 2023 para o

diagnóstico e tratamento da FA oferecem uma recomendação de grau 2b de triagem para AOS em pacientes com FA, embora observem que o papel do tratamento da AOS para manter o ritmo sinusal é incerto⁵⁰.

Além das arritmias atriais, pacientes com AOS são propensos à síndrome do nódulo sinusal, bloqueio sino-atrial e síndrome da taquicardia-bradicardia⁵¹. Entre os pacientes com AOS, a bradicardia estava presente em 25% durante o dia e 70% durante a noite⁵². Isso tem implicações clínicas significativas, pois o European Multicenter Polysomnographic Study mostrou uma prevalência alta de AOS não diagnosticada (59%) em pacientes que precisaram de estimulação. Não há dados suficientes para avaliar se o tratamento da AOS subjacente teria evitado a necessidade de estimulação nesses pacientes⁵³.

Pacientes com AOS são predispostos a arritmias ventriculares. Considera-se que isso esteja relacionado ao desequilíbrio do tônus simpático e parassimpático⁵¹. Eles também são mais propensos a sofrer morte súbita cardíaca durante a noite, o que é um forte contraste com a população em geral, que tem um nadir da meia-noite às 6 da manhã, sugerindo um papel da AOS no desenvolvimento de arritmias ventriculares⁵⁴.

4.2.4 AOS e CAD

Considera-se a AOS um fator de risco para o desenvolvimento da DAC, devido ao estresse oxidativo e à inflamação sistêmica. Por outro lado, a AOS pode ter efeitos protetores contra o surgimento da DAC, pois os ciclos de hipóxia podem promover a geração de aumento do fluxo sanguíneo colateral coronariano. Um estudo do UK Biobank sugere uma interação gene-ambiente mediando o risco de DAC em pacientes com AOS, indicando o envolvimento de várias vias, incluindo fator de crescimento endotelial vascular e TNF na interação gene-ambiente no desenvolvimento de DAC em pacientes com AOS⁵⁵.

Um estudo com 124 participantes submetidos a angiografia por tomografia computadorizada de artéria coronária para indicações clínicas revelou que a AOS com IAH >14,9 foi um preditor de uma alta pontuação CAC (>400 unidades de Agatston) com sensibilidade de 62% e especificidade de 80%⁵⁶. Estudos observacionais, por sua vez, mostraram aumento de eventos de DAC em pacientes com AOS⁵⁷⁻⁵⁹.

Há controvérsias se o tratamento da AOS reduz o risco de DAC. O estudo Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints (SAVE)⁶⁰, um ECR de 2.717 pacientes com AOS moderada a grave com DAC ou doença cerebrovascular com acompanhamento médio de 3,7 anos, não demonstrou nenhum benefício do CPAP na redução de eventos cardiovasculares. Além disso, um ECR separado de pacientes com AOS e DAC recém-revascularizada não mostrou diferença significativa nas taxas de revascularização repetida, IM, acidente vascular cerebral ou mortalidade por DCV naqueles que receberam versus não receberam tratamento com CPAP⁶¹. Uma análise detalhada da mesma população identificou que aqueles com uso de CPAP por >4 h/dia tiveram redução significativa do risco de revascularização repetida, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou mortalidade cardiovascular durante um acompanhamento médio de 4,7 anos⁶².

4.2.5 AOS e HF

AAOS é bastante comum entre pacientes com IC, com 48% dos pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e 36% dos pacientes com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) tendo um IAH de pelo menos 15 por hora segundo dados de um registro alemão. Nele, a AOS compreende 69% desses casos em pacientes com ICFEr e 81% em pacientes com ICFEp, com apneia central do sono (ACS) compreendendo os demais casos⁶³.

Existem vários mecanismos pelos quais a AOS causa consequências hemodinâmicas adversas para pacientes com IC. Uma via aérea ocluída reduz a pressão intratorácica com inspiração, aumentando o retorno venoso e a distensão do ventrículo direito, enquanto reduz o enchimento do ventrículo esquerdo (VE), aumentando a pressão transmural do VE e aumentando a pós-carga^{64,65}. A pós-carga e a demanda de oxigênio do miocárdio também aumentam com o estímulo simpático e a hipertensão induzida pela hipóxia recorrente, que pode resultar em remodelamento e hipertrofia do VE ao longo do tempo^{66,67}. Existem evidências de uma relação bidirecional, pois acredita-se que o acúmulo de líquido no pescoço contribua para o desenvolvimento de AOS em pacientes com IC⁶⁸.

A AOS demonstrou ser um fator de risco para mortalidade em pacientes com IC, e a taxa de mortalidade para pacientes com IC e distúrbios respiratórios do sono (DRS) nos Estados Unidos tem aumentado na última década⁶⁹. Um pequeno ECR de 24 pacientes, com AOS e fração de ejeção (FE) inferior a 45%, testou a adição de CPAP à terapia médica ideal e, após um

mês, mostrou uma melhora significativa na PA sistólica média, redução no diâmetro sistólico final do VE e recuperação da FEVE, conforme avaliado por ecocardiografia⁷⁰. Embora existam pequenos estudos testando resultados intermediários, não há ECRs até o momento avaliando a terapia com CPAP em pacientes com IC com AOS⁷¹.

ECRs testaram pressão positiva nas vias aéreas para o tratamento de ACS em pacientes com IC, e nenhum deles mostrou benefício de mortalidade. O estudo Canadian CPAP for Patients with CSA and HF (CANPAP)⁷², que randomizou 258 pacientes com CSA e ICFer em terapia médica ideal para o período, com FE média de 24,5%, para CPAP e sem CPAP. Embora tenha havido aumentos pequenos, mas estatisticamente significativos, na FE e no teste de caminhada de seis minutos, não houve diferenças nas hospitalizações, qualidade de vida, morte ou transplante de coração, e o estudo foi interrompido prematuramente. O estudo Adaptive Servo Ventilation in Patients With Heart Failure (SERVE-HF) randomizou 1325 pacientes com FEVE de 45% ou menos para servoventilação adaptativa, uma terapia ventilatória não invasiva que fornece pressão de ar ajustada dinamicamente, em comparação com a terapia médica isolada⁷³.

O desfecho primário composto de mortalidade por todas as causas, intervenção cardiovascular que salva vidas ou hospitalização por IC não planejada não foi significativo. Porém, a servoventilação adaptativa (ASV) foi associada a um aumento significativo na mortalidade por todas as causas e DCV. O estudo ASV for SDB in Patients with HFrEF (ADVENT-HF), randomizou pacientes com ICFer e DRS para ASV versus tratamento padrão, demonstrou que, embora o ASV fosse seguro e eficaz para o tratamento de DRS, não resultou em uma redução na mortalidade por todas as causas ou uma combinação de resultados CV⁷⁴.

4.2.6 AOS e síndrome metabólica

AAOS tem sido avaliada há muito tempo como um potencial contribuinte independente para o risco de DCV associado à síndrome metabólica⁷⁵. Pacientes com AOS têm PA significativamente mais alta, glicose sérica, triglicerídeos, colesterol e colesterol de lipoproteína de baixa densidade⁷⁶. Os distúrbios respiratórios do sono foram independentemente associados à intolerância à glicose, resistência à insulina e diabetes em estudos populacionais⁷⁷⁻⁷⁹. Além disso, o tratamento da AOS está associado à melhora dos parâmetros cardiometabólicos e inflamatórios, incluindo redução da PA, colesterol total, apolipoproteína B, índice de resistência à insulina, malondialdeído e TNF- α ⁸⁰. Modelos animais e estudos clínicos fornecem evidências de que a AOS contribui para a síndrome metabólica por meio de vias metabólicas, simpáticas e inflamatórias⁸¹.

5. TRATAMENTO DA AOS E RESULTADOS DA DCV

Existem vários dispositivos, estilo de vida e intervenções processuais que demonstraram tratar com sucesso a AOS, mas há evidências limitadas para apoiar uma melhora nos resultados da DCV^{33,82}. O CPAP é a base da terapia para AOS e está associado a uma grande melhora no IAH, sonolência, qualidade de vida e medidas cognitivas, e está associado a uma pequena redução na pressão arterial sistólica^{83,85}. Conforme mencionado, os ensaios CANPAP e SAVE não demonstraram redução de eventos cardiovasculares ou mortalidade com CPAP. Os dispositivos de avanço mandibular são aparelhos orais que podem reduzir a gravidade dos sintomas da AOS e a PA sistólica e melhorar a qualidade de vida, mas não são tão eficazes na redução do IAH em comparação com o CPAP⁸⁶.

As diretrizes apoiam a perda de peso para um índice de massa corporal (IMC) inferior a 25 em pacientes obesos, além de outras intervenções no estilo de vida, incluindo exercícios e terapia posicional⁸⁷. O Sleep Action for Health in Diabetes (AHEAD)⁸⁸ comparou uma intervenção intensiva no estilo de vida com a educação de rotina em diabéticos obesos com AOS, o que resultou em uma perda de peso de 10,2 kg e uma melhora no IAH em 9,7 eventos por hora. Embora poucos pacientes estivessem recebendo terapia com CPAP, o efeito positivo da perda de peso na gravidade da AOS entre os pacientes em CPAP foi demonstrado em um ECR subsequente⁸⁹.

A perda de peso farmacológica ou com suporte cirúrgico também pode melhorar os desfechos da AOS. O estudo Satiety and Clinical Adiposity Liraglutide Evidence (SCALE) testou a liraglutida em um estudo randomizado e duplo-cego de não diabéticos e mostrou uma melhora estatisticamente significativa no peso e no IAH⁹⁰. Outro ECR comparou a perda de peso tradicional com a cirurgia bariátrica em 60 pacientes obesos com AOS e, apesar de uma perda de peso de 27,8 kg no grupo de cirurgia, a melhora no IAH não foi estatisticamente significativa⁹¹. Isso sugere que a relação entre a gravidade da AOS e a obesidade não é linear e que existem outros fatores em jogo, como a anatomia das vias aéreas superiores. Mas, como a obesidade

está associada a problemas de saúde cardiovascular, a perda de peso provavelmente é útil para os resultados da AOS e da DCV⁹².

Os principais procedimentos cirúrgicos usados no tratamento da AOS incluem uvulopalatofaringoplastia e outros procedimentos de redução de tecidos moles, avanço maxilomandibular e estimulação do nervo hipoglosso. No entanto, esses são procedimentos invasivos e há evidências limitadas de que eles melhorem os resultados da DCV⁸².

6. DCV COMO FATOR DE RISCO PARA SONO RUIM

Enquanto o sono ruim está associado à DCV, a DCV também está associada à má qualidade do sono. Pacientes com IC são propensos ao desenvolvimento de ACS, devido ao efeito da congestão venosa pulmonar nos receptores de irritação vagal, resultando em hiperventilação reflexa e desregulação no sistema de controle ventilatório, devido à alta capacidade de resposta hipercápnica⁹³⁻⁹⁵. Isso leva a padrões respiratórios oscilantes com períodos de apneia central e/ou hipopneia seguidos por períodos de hiperventilação. Esse padrão de respiração crescente-minguanete é comumente referido como "respiração de Cheyne-Stokes" (CSR)^{96,97}. Estudos anteriores relataram uma prevalência de 33-40% entre pacientes com IC^{98,99}. CSA e CSR interrompem o sono com despertares frequentes e redução geral do tempo gasto no sono REM e de ondas lentas⁹⁷. Isso se manifesta como sintomas de sonolência diurna, dispneia paroxística noturna e fadiga⁹⁶.

Pacientes com IC com ACS têm maior mortalidade e morbidade em comparação com aqueles sem ACS. Descobriu-se que a ACS é um fator de risco independente para mortalidade geral, com estudos mostrando que a sobrevida cumulativa e a progressão livre de transplante foram significativamente menores em pacientes com IC com ACS, em comparação com pacientes com IC sem ACS^{100,101}. Houve também uma maior predisposição para arritmias fatais, possivelmente por ativação nervosa simpática que pode ser exacerbada pelos despertares frequentes durante os padrões respiratórios periódicos na ACS^{96,97}.

Além disso, a DCV está associada a problemas de saúde do sono indiretamente por meio de impactos na saúde mental. A depressão, que é significativamente mais comum em pacientes com DCV, está associada a sono ruim. A relação entre depressão e DCV é complexa e bidirecional, com ligações biológicas, ambientais e comportamentais¹⁰².

7. AOS EM OUTROS GRUPOS POPULACIONAIS

Em certas doenças raras, a prevalência de AOS é marcadamente mais elevada do que na população média, como na síndrome de Ehlers-Danlos, uma doença do tecido conjuntivo e na síndrome de Marfan, na qual a via aérea superior é mais colapsável. Ambas as condições demonstram risco excessivo de DCV¹⁰³⁻¹⁰⁶. A síndrome do ovário policístico (SOP), por sua vez, é uma doença prevalente, que afeta 8–13% das mulheres em idade reprodutiva¹⁰⁷. Em uma revisão sistemática e meta-análise, as participantes com SOP tiveram um risco 6,22 vezes maior de distúrbios do sono, que incluíam distúrbios respiratórios do sono e AOS, em comparação com participantes sem SOP^{108,109}.

Também foi relatado que é maior em outras populações específicas, incluindo esportistas como jogadores de futebol americano. Apesar de serem atletas, algumas evidências sugerem que o tamanho dos jogadores, particularmente os de linha, está associado a uma alta prevalência de obesidade, o que pode ter contribuído para sua maior suscetibilidade ao desenvolvimento de AOS^{110,111}. Os distúrbios do sono também são prevalentes em jogadores profissionais de rugby^{112,113} e atletas que praticam esportes de contato têm maior prevalência de AOS, o que pode ser resultado de ferimentos na cabeça¹¹⁴.

O trabalho por turnos está associado a um risco aumentado de DCV, sendo o risco de qualquer evento de DCV 17% maior entre os trabalhadores por turnos do que entre os trabalhadores diurnos. O risco de morbidade por DCV foi 26% maior. Além disso, após os primeiros 5 anos de trabalho por turnos, houve um aumento de 7,1% no risco de eventos de DCV para cada 5 anos adicionais de exposição¹¹⁵. Em uma meta-análise, a prevalência de distúrbios do sono em socorristas foi de 31% para transtorno do trabalho em turnos, 30% para AOS, 28% para insônia, 28% para EDS, 2% para síndrome das pernas inquietas e 1% para narcolepsia. Os socorristas com AOS também tinham maior risco de desenvolver DCV juntamente com ansiedade, depressão, diabetes, doença do refluxo gastroesofágico e transtorno de estresse pós-traumático em comparação com aqueles sem¹¹⁶.

8. COMISA

Em alguns indivíduos, a insônia comórbida e a AOS ocorrem simultaneamente como COMISA. Esses indivíduos apresentam taxas mais altas de hipertensão e DCV e um risco aumentado de mortalidade por todas as causas em comparação com a ausência de insônia/AOS¹¹⁷.

9. SOMNIPATIA, DIABETES E RISCO DE DCV

Foi demonstrado que tanto a somnipatia anormal ou desordenada do sono quanto o diabetes estão associados a um risco aumentado de DCV. Um estudo avaliou o risco da coexistência de somnipatia – que inclui insônia e distúrbios respiratórios relacionados ao sono, distúrbios centrais de hipersonolência, distúrbios do ritmo circadiano sono-vigília, distúrbios do movimento relacionados ao sono, parassonias e outros distúrbios do sono – e diabetes, mostrando que a presença de ambos estava associada a maiores riscos de DCV, DCC, AVC e mortalidade do que quando um indivíduo tinha apenas somnipatia ou diabetes¹¹⁸.

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. 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.
10. 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.
11. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol*. 2015;66:143-72.
12. Tamisier R, Weiss JW, Pépin JL. Sleep biology updates: hemodynamic and autonomic control in sleep disorders. *Metabolism*. 2018;84:3-10.
13. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest*. 2014;124:1454-7.

14. Ferreira CB, Schoorlemmer GH, Rocha AA, Cravo SL. Increased sympathetic responses induced by chronic obstructive sleep apnea are caused by sleep fragmentation. *J Appl Physiol* (1985). 2020;129:163-72.
15. Zhao M, Tuo H, Wang S, Zhao L. The effects of dietary nutrition on sleep and sleep disorders. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:3142874.
16. Liu X, Ma Y, Ouyang R, et al. The relationship between inflammation and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neuroinflammation*. 2020;17:229.
17. Harańczyk M, Koniecznyńska M, Płazak W. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2022;26:231-42.
18. Depner CM, Stothard ER, Wright KP Jr. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep*. 2014;14:507.
19. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian rhythm: dysregulation and restoration: the role of melatonin. *Nutrients*. 2021;13:3480.
20. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 2006;47:833–839.
21. Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, Miller MA, Taggart FM, Kumari M, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: The Whitehall II Study. *Hypertension*. 2007;50:694–701.
22. Srivali N, Thongprayoon C, Tangpanithandee S, Krisanapan P, Mao MA, Zinchuk A, et al. Periodic limb movements during sleep and risk of hypertension: a systematic review. *Sleep Med*. 2023;102:173–179.
23. 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;33:414–420.
24. Yu Z, Cheng JX, Zhang D, Yi F, Ji Q. Association between obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:1337118.
25. Wang C, Tan J, Miao Y, Zhang Q. Obstructive sleep apnea, prediabetes and progression of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2022;13:1396–1411.
26. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults. *Sleep*. 2008;31:619–626.
27. Miller MA, Kruisbrink M, Wallace J, Ji C, Cappuccio FP. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2018;41:zsy018.
28. Poorolajal J, Sahraei F, Mohamdadi Y, Doosti-Irani A, Moradi L. Behavioral factors influencing childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14:109–118.
29. Miller MA, Bates S, Ji C, Cappuccio FP. Systematic review and meta-analyses of the relationship between short sleep and incidence of obesity and effectiveness of sleep interventions on weight gain in preschool children. *Obes Rev*. 2020;22:e13113.
30. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr Cardiol Rep*. 2022;22:6.

31. 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..
32. Bjorvatn B, Lehmann S, Gulati S, Aurlen H, Pallesen S, Saxvig I. Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2015;19:1387–93.
33. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e56–67.
34. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:677–85.
35. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Circulation*. 2003;107:1129–34.
36. Goncalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Case-Control Study. *Chest*. 2007;132:1858–62.
37. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378–84.
38. Ahmed AM, Nur SM, Xiaochen Y. Association between obstructive sleep apnea and resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2023;10:1200952.
39. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on the Incidence of Hypertension and Cardiovascular Events in Nonsleepy Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2012;307:2161–8.
40. Shang W, Zhang Y, Liu L, Chen F, Wang G, Han D. Benefits of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Hypertens Res*. 2022;45:1802–13.
41. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, Narkiewicz K, Minuz P. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With OSA/Hypopnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2014;145:762–71.
42. Ou Y-H, Colpani JT, Cheong CS, et al. Mandibular Advancement vs CPAP for Blood Pressure Reduction in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2024.
43. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2016;149:631–8.
44. Laczay B, Faulx MD. Obstructive Sleep Apnea and Cardiac Arrhythmias: A Contemporary Review. *J Clin Med*. 2021;10:3785.
45. Zhang D, Ma Y, Xu J, Yi F. Association between obstructive sleep apnea (OSA) and atrial fibrillation (AF): A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101:e29443.
46. Linz B, Hohl M, Lang L, et al. Repeated exposure to transient obstructive sleep apnea–related conditions causes an atrial fibrillation substrate in a chronic rat model. *Heart Rhythm*. 2021;18:455–64.
47. Li X, Zhou X, Xu X, Dai J, Chen C, Ma L, Li J, Mao W, Zhu M. Effects of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e25438.

48. Caples SM, Mansukhani MP, Friedman PA, Somers VK. The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2019;278:133–6.
49. Traaen GM, Aakeroy L, Hunt T-E, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Arrhythmia in Atrial Fibrillation and Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204:573–82.
50. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024;149:e1–156.
51. Marti-Almor J, Jimenez-Lopez J, Casteigt B, Conejos J, Valles E, Farre N, Flor MF. Obstructive Sleep Apnea Syndrome as a Trigger of Cardiac Arrhythmias. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23:20.
52. Teo YH, Han R, Leong S, et al. Prevalence, types and treatment of bradycardia in obstructive sleep apnea - A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2022;89:104–13.
53. Garrigue S, Pepin J-L, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clementy J, Levy P. High Prevalence of Sleep Apnea Syndrome in Patients With Long-Term Pacing. *Circulation.* 2007;115:1703–9.
54. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2005;352:1206–14.
55. Goodman MO, Cade BE, Shah NA, Huang T, Dashti HS, Saxena R, Rutter MK, Libby P, Sofer T, Redline S. Pathway-Specific Polygenic Risk Scores Identify Obstructive Sleep Apnea-Related Pathways Differentially Moderating Genetic Susceptibility to Coronary Artery Disease. *Circ Genomic Precis Med.* 2022;15:e003535.
56. Macek P, Michałek-Zrąbkowska M, Dziadkowiec-Macek B, Poręba M, Martynowicz H, Mazur G, Gać P, Poręba R. Obstructive Sleep Apnea as a Predictor of a Higher Risk of Significant Coronary Artery Disease Assessed Non-Invasively Using the Calcium Score. *Life.* 2023;13:671.
57. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet Lond Engl.* 2005;365:1046–53.
58. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath.* 2010;14:131–6.
59. Lee C-H, Khoo S-M, Chan MY, Wong H-B, Low AF, Phua Q-H, Richards AM, Tan H-C, Yeo T-C. Severe Obstructive Sleep Apnea and Outcomes Following Myocardial Infarction. *J Clin Sleep Med.* 2011;07:616–21.
60. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016;375:919–31.
61. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunstrom E. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:613–20.
62. Peker Y, Thunstrom E, Glantz H, Eulenburg C. Effect of Obstructive Sleep Apnea and CPAP Treatment on Cardiovascular Outcomes in Acute Coronary Syndrome in the RICCADSA Trial. *J Clin Med.* 2020;9:4051.

63. Arzt M, Oldenburg O, Graml A, Schnepf J, Erdmann E, Teschler H, Schoebel C, Woehrle H, Investigators the S-X. Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in chronic heart failure: the SchlaHF-XT registry. *ESC Heart Fail.* 2022;9:4100–11.
64. Piccirillo F, Crispino SP, Buzzelli L, Segreti A, Incalzi RA, Grigioni F. A State-of-the-Art Review on Sleep Apnea Syndrome and Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2023;195:57–69.
65. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic Effects of Simulated Obstructive Apneas in Humans With and Without Heart Failure. *Chest.* 2001;119:1827–35.
66. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *The Lancet.* 2014;383:736–47.
67. Chadda KR, Fazmin IT, Ahmad S, Valli H, Edling CE, Huang CL-H, Jeevaratnam K. Arrhythmogenic mechanisms of obstructive sleep apnea in heart failure patients. *Sleep.* 2018;41:zsy36.
68. Levy P, Naughton MT, Tamisier R, Cowie MR, Bradley TD. Sleep apnoea and heart failure. *Eur Respir J.* 2022.
69. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu K-L, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of Obstructive Sleep Apnea on Mortality in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1625–31.
70. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular Effects of Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2003;348:1233–41.
71. Javaheri S, Javaheri S. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Current Knowledge and Future Directions. *J Clin Med.* 2022;11:3458.
72. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005;353:2025–33.
73. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373:1095–105.
74. Bradley TD, Logan AG, Lorenzi Filho G, et al. Adaptive servoventilation for sleep-disordered breathing in patients with heart failure with reduced ejection fraction (ADVENT-HF): a multicentre, multinational, parallel-group, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2024;12:153–66.
75. Wilcox I, McNamara S, Collins F, Grunstein R, Sullivan C. “Syndrome Z”: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax.* 1998;53:S25–8.
76. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS ONE.* 2010;5:e12065.
77. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004;160:521–30.
78. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med.* 2009;122:1122–7.
79. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1590–5.

80. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134:686–92.
81. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea: A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:569–76.
82. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323:1389.
83. Giles TL, Lasserson TJ, Smith B, White J, Wright JJ, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
84. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The Impact of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Evidence From a Metaanalysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:757–64.
85. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019;15:301–34.
86. Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M. CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;314:2280–93.
87. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2009;5:263–76.
88. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al. A Randomized Study on the Effect of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Among Obese Patients With Type 2 Diabetes: The Sleep AHEAD Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:1619–26.
89. Lopez-Padros C, Salord N, Alves C, et al. Effectiveness of an intensive weight-loss program for severe OSA in patients undergoing CPAP treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2020;16:503–14.
90. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, Claudius B, Jensen CB, Mignot E. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes*. 2016;40:1310–9.
91. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, Brown W, Bailey M, Naughton MT. Surgical vs Conventional Therapy for Weight Loss Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2012;308:1142–9.
92. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e984–1010.
93. White DP. Pathogenesis of Obstructive and Central Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1363–70.
94. Fudim M, Shahid I, Emani S, Klein L, Dupuy-McCauley KL, Zieroth S, Mentz RJ. Evaluation and Treatment of Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47:101364.
95. Khayat R, Pederzoli A, Abraham WT. Central Sleep Apnea in Heart Failure. *US Cardiology*. 2009;6(2):72–8.

96. Bradley TD, Floras JS. Sleep Apnea and Heart Failure: Part II: Central Sleep Apnea. *Circulation*. 2003;107:1822–6.
97. Kohnlein T. Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. *Thorax*. 2002;57:547–54.
98. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep Apnea in 81 Ambulatory Male Patients With Stable Heart Failure: Types and Their Prevalences, Consequences, and Presentations. *Circulation*. 1998;97:2154–9.
99. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk Factors for Central and Obstructive Sleep Apnea in 450 Men And Women with Congestive Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1101–6.
100. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With and Without Cheyne-Stokes Respiration. *Circulation*. 2000;102:61–6.
101. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic Value of Nocturnal Cheyne-Stokes Respiration in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 1999;99:1435–40.
102. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014;35:1365–72.
103. Gaisl T, Bratton DJ, Kohler M. The impact of obstructive sleep apnoea on the aorta. *Eur Respir J*. 2015;46:532–44.
104. Cistulli PA, Gotsopoulos H, Sullivan CE. Relationship between craniofacial abnormalities and sleep-disordered breathing in Marfan's syndrome. *Chest*. 2001;120:1455–60.
105. Selby K, Gaisl T, Bennett DS. Prevalence of obstructive sleep apnea in joint hypermobility syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2019;15:293–9.
106. Lazea C, Bucerzan S, Crisan M, Al-Khozouz C, Miclea D, Sufană C, et al. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Med Pharm Rep*. 2021;94:S25–S27.
107. Skiba MA, Islam RM, Bell RJ, Davis SR. Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24:694–709.
108. Zhang J, Ye J, Tao X, Lu W, Chen X, Liu C. Sleep disturbances, sleep quality, and cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2022;13:971604.
109. Wicken DEL. Overview of inherited metabolic disorders causing cardiovascular disease. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26:245–57.
110. Rogers AJ, Xia K, Soe K, Sexias A, Sogade F, Hutchinson B, et al. Obstructive sleep apnea among players in the national football league: a scoping review. *J Sleep Disord Ther*. 2017;6:278.
111. Luyster FS, Dunn RE, Lauderdale DS, Carnethon MR, Tucker AM, Vogel RA, et al. Sleep-apnea risk and subclinical atherosclerosis in early-middle-aged retired National Football League players. *Nat Sci Sleep*. 2017;9:31–8.
112. Dunican IC, Walsh J, Higgins CC, Jones MJ, Maddison K, Caldwell JA, et al. Prevalence of sleep disorders and sleep problems in an elite super rugby union team. *J Sports Sci*. 2019;37:950–7.

113. Iso Y. Are sleep disorders a cause of sudden death during sports activities? *Eur Soc Cardiol.* 2021. Disponível em: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/are-sleep-disorders-a-cause-of-sudden-death-during-sports-activities>.
114. Howarth NE, White AJ, Pearce AJ, Nowinski C, Cantu R, Ji C, et al. Obstructive sport apnea (OSA) and contact sports: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Epidemiol.* 2022;2:100036.
115. 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.
116. Huang G, Lee TY, Banda KJ, Pien LC, Jen HJ, Chen R, et al. Prevalence of sleep disorders among first responders for medical emergencies: a meta-analysis. *J Glob Health.* 2022;12:04092.
117. Lechat B, Appleton S, Melaku YA, Hansen K, McEvoy RD, Adams R, et al. Comorbid insomnia and sleep apnoea is associated with all-cause mortality. *Eur Respir J.* 2022;60:2101958.
118. Yang XH, Zhang BL, Cheng Y, Fu SK, Jin HM. Association of the coexistence of somnopathy and diabetes with the risks of cardiovascular disease events, stroke, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e024783.