



C A P Í T U L O 2

REPERCUSSÕES CLÍNICAS DOS DISTÚRBIOS DO SONO

Fernanda Gabrielle Almeida Castro

Médica neurologista. Especialista pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN).
Residência em Medicina do Sono pela Univ. Federal de São Paulo (UNIFESP).
Residência médica em Neurologia pelo Hospital Santa Marcelina (SP).

RESUMO: O sono é essencial para a homeostase orgânica. Os distúrbios do sono, especialmente a insônia e a apneia obstrutiva do sono, estão associadas a disfunções sistêmicas significativas. Mecanismos como ativação simpática, hipóxia intermitente e inflamação crônica contribuem para o desenvolvimento de hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, obesidade e comprometimento cognitivo. Evidências também relacionam esses distúrbios ao aumento do risco de depressão, infertilidade, câncer e doença hepática. Além disso, comprometem a qualidade de vida, a produtividade e a saúde mental. Reconhecer o sono como marcador global de saúde é essencial para a implementação de estratégias diagnósticas e terapêuticas integradas.

Palavras-chave: sono; distúrbios do sono; apneia obstrutiva do sono; insônia; inflamação; doenças cardiovasculares; qualidade de vida.

INTRODUÇÃO

O sono é um estado biocomportamental, fundamental para a homeostase orgânica. Durante esse período ocorrem processos essenciais, como a consolidação da memória, a regulação imunológica, a secreção hormonal e o reparo celular (Tubbs *et al.*, 2019).

Os distúrbios do sono constituem um conjunto heterogêneo de condições clínicas que afetam a qualidade, a quantidade ou o horário do sono, com repercussões significativas sobre o funcionamento diurno do indivíduo. A Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono – Terceira Edição (ICSD-3), publicada pela Academia Americana de Medicina do Sono, organiza esses transtornos em sete categorias principais: insônia; distúrbios respiratórios relacionados ao sono; hipersonias de origem central; distúrbios do ritmo circadiano; parassonias; distúrbios de movimento relacionados ao sono; e outros distúrbios do sono não classificados nas categorias anteriores.

Dentre os distúrbios mais comuns, destacam-se a insônia e Apneia Obstrutiva do Sono (AOS). A insônia é caracterizada por dificuldade em iniciar ou manter o sono, ou por despertar precoce, mesmo em condições adequadas para dormir e é acompanhada de repercussões diurnas, como fadiga, dificuldade de concentração e alteração do humor. Já a apneia obstrutiva do sono é definida por episódios recorrentes de colapso das vias aéreas superiores durante o sono, levando à redução (hipopneia) ou cessação (apneia) do fluxo aéreo, com consequente fragmentação do sono e hipóxia intermitente.

A literatura contemporânea em psiconeuroimunologia evidencia que a privação ou a fragmentação do sono está associada a alterações nos eixos neuroendócrinos e imunológicos, aumentando a susceptibilidade a doenças infecciosas, cardiovasculares e psiquiátricas (Irwin, 2015).

FISIOPATOLOGIA

Os distúrbios do sono não se limitam às manifestações noturnas e afetam amplamente o funcionamento sistêmico do organismo. Mecanismos fisiopatológicos comuns, como a ativação crônica do sistema nervoso simpático, a ativação do eixo hipotálamo hipófise adrenal com aumento da secreção de cortisol, o estresse oxidativo, a fragmentação do sono e a hipóxia intermitente (característica da apneia obstrutiva do sono), desempenham papel central na conexão entre má qualidade do sono e diversas doenças crônicas. Além disso, o aumento de marcadores inflamatórios, como interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) cria um estado de inflamação crônica subclínica que também está implicado no desenvolvimento de diversas doenças (Aldabal; Bahammam, 2011).

Na apneia obstrutiva do sono, os episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas superiores levam a múltiplas flutuações na saturação de oxigênio e à disfunção autonômica, resultando em lesão endotelial, aumento da pressão arterial e remodelamento cardíaco. Esses fatores, de forma integrada, aumentam o risco de doenças cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (Xu *et al.*, 2023). Sugere-se que a AOS deva ser considerada uma doença sistêmica, e não apenas uma doença localizada na via aérea superior (Zamarron; Garcia Paz; Rivera, 2008).

A compreensão do sono como um modulador central da função corporal permite identificar os distúrbios do sono não apenas como sintomas, mas como fatores de risco independentes para diversas condições clínicas. Essa visão é reforçada por evidências que indicam que a melhora do sono, por meio de tratamentos comportamentais ou terapias específicas, como a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), pode reduzir a incidência e a gravidade dessas condições (Gottesman *et al.*, 2024).

COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

A apneia obstrutiva do sono é um fator de risco para doenças cardiovasculares que incluem Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), doença cardíaca isquêmica, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e AVC. Os mecanismos subjacentes, já mencionados, incluem ativação do sistema nervoso simpático, disfunção endotelial, aumento do estresse oxidativo e inflamação sistêmica crônica (Korostovtseva; Bochkarev; Sviryaev, 2021).

A apneia obstrutiva do sono é considerada um fator de risco independente para hipertensão. Mesmo os quadros leves podem contribuir para elevar os níveis da pressão arterial (Peppard *et al.*, 2000). Aproximadamente 50% dos pacientes com AOS apresentam hipertensão arterial coexistente, especialmente nas formas resistentes ao tratamento. A ocorrência repetida de apneias e hipopneias leva a despertares frequentes, com consequente ativação simpática e elevação sustentada da pressão arterial mesmo durante o dia (Zhang *et al.*, 2021).

Dados observacionais sugerem que a gravidade da AOS durante o sono REM está mais fortemente associada à hipertensão do que a gravidade da AOS durante o sono não REM. O uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) pode reduzir a pressão arterial em pacientes com AOS, particularmente quando há boa adesão ao tratamento (Marin *et al.*, 2005).

Pacientes com AOS também têm risco aumentado de desenvolver arritmia cardíaca, doença coronariana, infarto agudo do miocárdio e morte súbita de origem cardíaca. As oscilações repetidas entre hipóxia e reoxigenação, juntamente com o aumento da atividade simpática noturna, promovem alterações eletrofisiológicas que favorecem a instabilidade do ritmo cardíaco. A apneia obstrutiva do sono acentuada está associada a um risco 3 a 4 vezes maior de desenvolver taquiarritmia complexa, incluindo fibrilação atrial e taquicardia ventricular não sustentada (Mehra *et al.*, 2006).

A apneia obstrutiva do sono isoladamente, pode desencadear alterações vasculares ateroscleróticas. A hipóxia intermitente e ativação simpática noturna promove estresse oxidativo, inflamação sistêmica e disfunção endotelial, estabelecendo uma base para o desenvolvimento da aterosclerose, mesmo na ausência de outros fatores de risco (Drager *et al.*, 2005). Dessa forma, a AOS está frequentemente associada à doença coronariana, ao infarto agudo do miocárdio e à insuficiência cardíaca. Em casos de AOS acentuada, esse risco aumenta em torno de 2,6 vezes (Hla *et al.*, 2015).

O acidente vascular cerebral (AVC) é outra complicação significativa associada à AOS. Evidências robustas de estudos prospectivos indicam que a gravidade da apneia obstrutiva do sono está diretamente correlacionada ao risco de AVC isquêmico,

independentemente de outros fatores de risco vasculares. Cerca de 50% a 70% dos pacientes com AVC apresentam AOS (Johnson; Johnson, 2010). Um estudo sugere que AOS moderada a acentuada aumenta de 2 a 3 vezes o risco de AVC (Redline *et al.*, 2010). Além disso, a presença de distúrbios respiratórios do sono após um evento cerebrovascular está relacionada a piores desfechos funcionais e maior mortalidade (Hermann; Bassetti, 2016).

A apneia obstrutiva do sono também está associada a um risco significativo mais alto de mortalidade mesmo após o ajuste de fatores, como idade, sexo e índice de massa corporal. Pacientes com AOS acentuada não tratada apresentam um risco cerca de 3,8 vezes maior de mortalidade por todas as causas e 5,2 vezes maior de mortalidade por causas cardiovasculares, comparados a indivíduos sem o distúrbio. O estudo demonstrou também que o risco de morte não dependia de sintomas de sonolência; ou seja, mesmo quem não relatava sonolência diurna teve risco aumentado (Young *et al.*, 2008).

Pacientes que relatam queixas de sono e/ou apresentam curta duração do sono (≤ 5 h) parecem estar sob maior risco de desenvolver doença cardiovascular. Aqueles que relataram insônia de curta duração por mais de um ano, tiveram um risco cinco vezes maior de ter hipertensão (Vgontzas *et al.*, 2009). Em outro estudo, o diagnóstico clínico de transtorno de insônia foi associado a um aumento no risco de síndrome coronariana aguda, sendo essa relação especialmente robusta em homens adultos jovens (Chung *et al.*, 2013). Esse risco aumentado ocorre por meio de mecanismos, como ativação crônica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aumento do tônus simpático e a alteração da variabilidade da frequência cardíaca (Irwin, 2015).

Essas evidências reforçam, portanto, a necessidade de se considerar os distúrbios do sono, como componentes centrais na avaliação e manejo do risco cardiovascular.

COMPLICAÇÕES METABÓLICAS E ENDÓCRINAS

Os distúrbios do sono têm impacto direto sobre a homeostase metabólica e o equilíbrio endócrino. Na AOS, a fragmentação do sono e a hipóxia intermitente afetam negativamente a liberação pulsátil hormonal e o funcionamento hipotalâmico-hipofisário, além de promoverem maior liberação de hormônios contrarreguladores, como cortisol e catecolaminas, favorecendo o desenvolvimento de obesidade, resistência insulínica e diabetes mellitus tipo 2.

A insônia crônica, por meio da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e da elevação persistente do cortisol noturno também está implicada no risco aumentado de intolerância à glicose e desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Vgontzas *et al.*, 2009).

Há evidências de disfunções no eixo tireoidiano, com possíveis alterações nos níveis de TSH e T4 livre, além de redução da testosterona em homens com AOS moderada a grave (Antza *et al.*, 2021; Koecklin; Shimosawa; Li, 2023).

Diversos estudos indicam que existe uma relação bidirecional entre os distúrbios do sono e a obesidade. A curta duração do sono está associada a desequilíbrio na regulação hormonal do apetite, com aumento dos níveis de grelina (hormônio orexígeno) e redução da leptina (hormônio anorexígeno), levando à hiperfagia e ao maior consumo de alimentos calóricos (Antza *et al.*, 2021). A fragmentação do sono e consequente sonolência diurna excessiva, contribuem para a redução da atividade física e do gasto energético, levando ao aumento do peso. A obesidade, por sua vez, é um fator de risco primário para a AOS, criando, portanto, um ciclo vicioso de agravamento dos distúrbios metabólicos e respiratórios.

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS

O sono exerce papel fundamental na manutenção da integridade e funcionalidade do sistema nervoso central. Os distúrbios do sono, especialmente a insônia e a apneia obstrutiva do sono (AOS) afetam negativamente processos cognitivos, emocionais e comportamentais. Além disso, há um crescente reconhecimento da associação entre distúrbios do sono e doenças neurodegenerativas (Gottesman *et al.*, 2024). Pessoas com insônia apresentam maior risco de desenvolver demência, particularmente a doença de Alzheimer (Shi *et al.*, 2018).

A insônia e privação de sono prolongada podem desempenhar papel significativo na patogênese da doença de Alzheimer devido a um aumento da neuroinflamação, do estresse oxidativo e da diminuição da eficiência do sistema glinfático, responsável pela remoção de resíduos metabólicos, incluindo a proteína beta-amiloide. A ausência de sono reparador prejudica esses mecanismos de “limpeza cerebral”, favorecendo o acúmulo de proteínas tóxicas e acelerando a neurodegeneração (Sadeghmousavi *et al.*, 2020).

Durante o sono, especialmente nas fases de sono profundo (N3) e de movimento rápido dos olhos (REM), ocorrem processos de plasticidade sináptica que são cruciais para a aprendizagem e a memória. A perda ou fragmentação do sono compromete a consolidação da memória, a atenção sustentada, a velocidade de processamento e a capacidade de planejamento e tomada de decisão.

Em indivíduos com AOS, a hipóxia intermitente e os despertares frequentes estão associados a alterações neurocognitivas, incluindo prejuízos na atenção, na memória visual e verbal, e na função executiva (Vardanian; Ravdin, 2022). Diversos estudos têm investigado alterações estruturais e funcionais cerebrais nesses pacientes. Nesse contexto, Canessa *et al.* (2011) observaram que os déficits cognitivos estão

relacionados à redução do volume cortical em algumas regiões, particularmente no hipocampo, estrutura altamente sensível à hipóxia e crucial para os processos de memória, o que pode explicar, ao menos em parte, os déficits amnésicos descritos na AOS. Outro fator importante reconhecido como causa de prejuízo cognitivo em pacientes com AOS é a sonolência excessiva diurna (Canessa *et al.*, 2011).

Alguns estudos sugerem que a presença de distúrbios respiratórios do sono pode acelerar o início de comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer (DA) (Osorio *et al.*, 2015; Shi, L. *et al.*, 2018). Além disso, em pacientes com DA já diagnosticada, a prevalência de AOS é maior em comparação com controles.

COMPLICAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

A relação entre sono e saúde mental é bidirecional. A insônia crônica é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos depressivos e ansiosos, sendo que indivíduos com insônia apresentam risco duas a três vezes maior de desenvolver depressão maior, risco que aumenta com a cronicidade e a gravidade dos sintomas do sono (Hertenstein *et al.*, 2019).

A ativação contínua do sistema de estresse, combinada à privação de sono, pode levar à desregulação emocional, aumento da irritabilidade, labilidade afetiva e ideação suicida. Nos casos de AOS, há maior prevalência de sintomas depressivos, fadiga e apatia, e o tratamento com CPAP pode melhorar significativamente o humor e a qualidade de vida desses pacientes (Wheaton *et al.*, 2012).

Esses dados ressaltam que a avaliação do sono deve ser parte integrante da prática clínica em saúde mental, e que o tratamento dos distúrbios do sono pode atuar como um modulador importante no curso dos transtornos neuropsiquiátricos.

COMPLICAÇÕES IMUNOLÓGICAS

O sono exerce um papel fundamental na manutenção da homeostase imunológica, atuando como um regulador crítico tanto da imunidade inata quanto da adaptativa. Evidências científicas demonstram que alterações na duração, continuidade ou arquitetura do sono afetam significativamente os mecanismos de defesa do organismo. A privação parcial ou total do sono tem sido associada à elevação de marcadores inflamatórios sistêmicos, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C-reativa (PCR), refletindo um estado de inflamação crônica de baixo grau (Irwin, 2015).

Gottesman *et al.* (2024) observaram em seu estudo que a má qualidade do sono compromete funções imunológicas fundamentais, como a proliferação de linfócitos T e a atividade de células natural killer (NK), elementos essenciais da vigilância imunológica (Gottesman *et al.*, 2024).

A disfunções imunológicas associadas aos distúrbios do sono, manifestam-se tanto por meio da imunossupressão quanto pela ativação inflamatória persistente. Tais alterações contribuem para uma maior suscetibilidade a infecções, redução da resposta vacinal (notadamente à vacina contra a gripe e hepatite B), além de um risco aumentado para doenças autoimunes e inflamatórias crônicas (Irwin, 2015).

COMPLICAÇÕES NA SAÚDE REPRODUTIVA

Evidências apontam que a AOS afeta significativamente o eixo endócrino, em especial a produção de testosterona. A testosterona é majoritariamente secretada durante o sono, com picos nas fases mais profundas, especialmente no sono REM. Dessa forma, a interrupção crônica dessas fases, característica da AOS, pode levar à supressão da liberação desse hormônio, resultando em disfunções sexuais, fadiga, perda de massa muscular e redução da libido. Esse quadro se agrava com o avanço da idade, sendo mais prevalente em homens obesos ou com síndrome metabólica.

Um estudo sugere que a relação entre AOS e testosterona é bidirecional, uma vez que níveis baixos de testosterona podem contribuir para a piora da apneia ao reduzir o tônus muscular das vias aéreas superiores, aumentando a colapsabilidade durante o sono. Esse ciclo vicioso reforça a importância do diagnóstico e do tratamento precoce da AOS não apenas para melhorar a qualidade do sono, mas também para preservar a saúde hormonal e reprodutiva masculina (Koecklin; Shimosawa; Li, 2023).

Outro estudo demonstrou uma associação significativa entre infertilidade feminina e apneia obstrutiva do sono, indicando que mulheres inférteis têm 2,1 vezes mais chances de apresentar AOS em comparação às férteis e que AOS aumenta o risco de infertilidade. Esse efeito pode ser mediado por distúrbios hormonais, inflamação, estresse oxidativo e alterações no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Apesar das limitações do estudo, os autores recomendam a triagem de AOS em mulheres inférteis para melhorar as taxas de fertilidade (Lim *et al.*, 2021).

AUMENTO DO RISCO DE CÂNCER

A insônia, quando persistente, pode desencadear disfunções imunológicas e estresse oxidativo, fatores que contribuem para o desenvolvimento e progressão tumoral. Um estudo sugere um aumento do risco de desenvolvimento de câncer em torno de 24% em indivíduos com insônia, quando comparados a indivíduos não insones (Shi *et al.*, 2019).

Distúrbios do ritmo circadiano, como o trabalho em turnos, têm sido implicados no risco de câncer, possivelmente em decorrência de alterações hormonais e modificações epigenéticas em genes circadianos que regulam a divisão celular

e a reparação do DNA. Trabalhadores noturnos de longa data e indivíduos que atuam em turnos apresentam risco discretamente a moderadamente aumentado de desenvolver neoplasias epiteliais de mama e próstata (Irwin, 2015). Além disso, a curta duração do sono, por si só, também pode contribuir para o risco de câncer. Em um estudo prospectivo, participantes que relataram dormir menos de seis horas por noite apresentaram risco significativamente maior de câncer em comparação àqueles que relataram sete horas de sono (Von Ruesten *et al.*, 2012).

COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS

A hipóxia intermitente parece atuar como fator de estresse metabólico e inflamatório no fígado. Pacientes com AOS, especialmente aqueles com formas graves, apresentam prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica de duas a três vezes maior, independentemente de fatores de risco compartilhados, como a obesidade. Além disso, a AOS acelera a progressão da lesão hepática, configurando-se, como um fator importante a ser considerado no manejo da doença hepática gordurosa não alcoólica (Türkay *et al.*, 2012).

IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA E NO TRABALHO

Os distúrbios do sono comprometem de forma significativa a qualidade de vida dos indivíduos afetados. A sonolência diurna excessiva, a fadiga persistente, o humor deprimido, a irritabilidade, a redução da performance cognitiva e o aumento da morbidade, afetam negativamente a produtividade no trabalho, a vida social e os relacionamentos interpessoais. A insônia grave está ligada a um maior uso de serviços de saúde (Chalet *et al.*, 2023).

Estudo aponta que a insônia também está relacionada ao aumento do absenteísmo. Pessoas com insônia faltam ao trabalho cerca de duas vezes mais do que pessoas que dormem bem e apresentam menor satisfação e eficiência no trabalho. Esse estudo aponta também para a associação da insônia com um risco três vezes maior de sofrer acidentes de trânsito graves (Léger; Massuel; Metlaine, 2006).

Assim, o impacto sistêmico dos distúrbios do sono transcende os limites fisiopatológicos e se manifesta também em dimensões sociais, ocupacionais e psicológicas, reforçando a necessidade de uma abordagem integrada e preventiva.

REFERÊNCIAS

ALDABAL, L.; BAHAMMAM, A. S. Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. *The Open Respiratory Medicine Journal*, v. 5, p. 1-10, 2011.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. *International classification of sleep disorders*. 3. ed., revised text. Darien: AASM, 2014.

ANTZA, C. *et al.* The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Endocrinology*, v. 252, n. 2, p. 125-141, 2021.

CANESSA, N. *et al.* Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 183, p. 1419-1426, 2011.

Chalet FX, Saskin P, Ahuja A, Thompson J, Olopoenia A, Modi K, Morin CM, Wickwire EM. The Associations between Insomnia Severity and Health Outcomes in the United States. *J Clin Med*. 2023 Mar 22;12(6):2438. doi: 10.3390/jcm12062438. PMID: 36983438; PMCID: PMC10053531.

CHUNG, W. S. *et al.* Sleep disorders and increased risk of subsequent acute coronary syndrome in individuals without sleep apnea: a nationwide population-based cohort study. *Sleep*, v. 36, n. 12, p. 1963-1968, 2013.

DEL BRUTTO, O. H. *et al.* Poor sleep quality increases mortality risk: a population-based longitudinal prospective study in community-dwelling middle-aged and older adults. *Sleep Health*, 2024.

DRAGER, L. F. *et al.* Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 172, n. 5, p. 613-618, 2005.

EHRA, R. *et al.* Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 173, n. 8, p. 910-916, 2006.

GAMI, A. S. *et al.* Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 62, n. 7, p. 610-616, 2013.

GOTTESMAN, R. F. *et al.* Impact of sleep disorders and disturbed sleep on brain health: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, v. 55, p. e61-e76, 2024.

HERMANN, D. M.; BASSETTI, C. L. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology*, v. 87, n. 13, p. 1407-1416, 2016.

Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T, Kienzler C, Spiegelhalter K, Johann A, Jansson-Fröjmark M, Palagini L, Rücker G, Riemann D, Baglioni C. Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2019 Feb;43:96-105. doi: 10.1016/j.smrv.2018.10.006. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30537570.

HLA, K. M. *et al.* Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*, v. 38, n. 5, p. 677-684, 2015.

IRWIN, M. R. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annual Review of Psychology*, v. 66, p. 143-172, 2015.

JOHNSON, K. G.; JOHNSON, D. C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 6, n. 2, p. 131-137, 2010.

KOECKLIN, K. H. U.; SHIMOSAWA, T.; LI, P. Endocrine consequences of sleep disorders. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, 2023.

KOROSTOVTSEVA, L.; BOCHKAREV, M.; SVIRYAEV, Y. Sleep and cardiovascular risk. *Sleep Medicine Clinics*, v. 16, n. 3, p. 485-497, 2021.

LÉGER, D.; MASSUEL, M. A.; METLAINE, A.; SISYPHE Study Group. Professional correlates of insomnia. *Sleep*, v. 29, n. 2, p. 171-178, 2006.

LIM, Z. W. *et al.* Obstructive sleep apnea increases risk of female infertility: a 14-year nationwide population-based study. *PLoS ONE*, v. 16, n. 10, e0258298, 2021.

MARIN, J. M. *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet*, v. 365, n. 9464, p. 1046-1053, 2005.

Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawab R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Apr 15;173(8):910-6. doi: 10.1164/rccm.200509-1442OC. Epub 2006 Jan 19. PMID: 16424443; PMCID: PMC2662909.

Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, Young T, Hla KM, Van Cauter E, Peppard PE. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Nov 15;190(10):1158-67. doi: 10.1164/rccm.201406-1136OC. PMID: 25295854; PMCID: PMC4299639.

OSORIO, R. S. *et al.* Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*, v. 84, p. 1964-1971, 2015.

PEPPARD, P. E. *et al.* Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England Journal of Medicine*, v. 342, n. 19, p. 1378-1384, 2000.

REDLINE, S. *et al.* Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 182, n. 2, p. 269-277, 2010.

SADEGHMOUSAVI, S. *et al.* The effect of insomnia on development of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, v. 17, n. 1, p. 289, 2020.

SHI, L. *et al.* Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, v. 40, p. 4-16, 2018.

SHI, T. *et al.* Does insomnia predict a high risk of cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Sleep Research*, v. 28, n. 6, e12876, 2019.

TUBBS, A. S. *et al.* The basics of sleep physiology and behavior. In: GRANDNER, M. A. (Eds.). *Sleep and health*. San Diego: Academic Press, p. 3-10. 2019.

TÜRKAY, C. *et al.* Influence of obstructive sleep apnea on fatty liver disease: role of chronic intermittent hypoxia. *Respiratory Care*, v. 57, n. 12, p. 2093-2099, 2012.

VARDANIAN, M.; RAVDIN, L. Cognitive complaints and comorbidities in obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Clinics*, v. 17, n. 4, p. 647-656, 2022.

VGONTZAS, A. N. *et al.* Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*, v. 32, n. 11, p. 1980-1985, 2009.

VON RUESTEN, A. *et al.* Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *PLoS ONE*, v. 7, n. 1, e30972, 2012.

WHEATON, A. G. *et al.* Sleep disordered breathing and depression among U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. *Sleep*, v. 35, n. 4, p. 461-467, 2012.

XU, Y. *et al.* Association of obstructive sleep apnea with endothelial function and heart remodeling in hypertension: a cross-sectional study. *The American Journal of the Medical Sciences*, v. 366, n. 6, p. 269-275, 2023.

YOUNG, T. *et al.* Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*, v. 31, n. 8, p. 1071-1078, 2008.

ZAMARRON, C.; GARCIA PAZ, V.; RIVERA, F. Obstructive sleep apnea syndrome is a systemic disease. Current evidence. *European Journal of Internal Medicine*, v. 19, n. 6, p. 390-398, 2008.

ZHANG, X. *et al.* Prevalence and factors correlated with hypertension secondary from obstructive sleep apnea. *Frontiers in Neurology*, v. 12, p. 1-9, 2021.