

## Duração do Sono, Genética e Aterosclerose: Desafios e Oportunidades

### *Sleep Duration, Genetics, and Atherosclerosis: Challenges and Opportunities*

Ana Vitoria Vitoreti Martins,<sup>1</sup> Larissa T. Krul,<sup>1</sup> Luciano F. Drager<sup>1</sup> 

Unidade de Hipertensão - Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Duração do Sono e Risco de Aterosclerose: Um Estudo Mendeliano de Randomização

A aterosclerose, o mecanismo unificador para a maioria dos eventos de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral fatais e não fatais, é um processo multifatorial que vem aumentando em prevalência em todo o mundo. Os fatores de risco tradicionais para aterosclerose foram extensivamente estudados, mas evidências recentes apontaram que eles explicavam aproximadamente apenas 40-50% da variabilidade dos marcadores de dano arterial e aterosclerose.<sup>1</sup> Portanto, um interesse crescente tem sido dedicado à exploração do papel relativo dos fatores de risco “não tradicionais”. Um dos candidatos promissores são os distúrbios do sono. De fato, a relação entre sono e saúde cardiovascular tem sido cada vez mais explorada na literatura.<sup>2,3</sup> Embora a maioria das evidências se baseie no impacto da apneia obstrutiva do sono (AOS) na aterosclerose,<sup>4</sup> os potenciais efeitos aterogênicos de extremos de duração do sono foram investigados recentemente,<sup>5,6</sup> considerando sua associação positiva com desfechos cardiovasculares ruins. Curiosamente, evidências anteriores mostraram consistentemente que não apenas a curta, mas a longa duração do sono (geralmente definida como >8 ou >9hs) aumentou o risco para esses eventos, confirmando uma associação em forma de U entre a duração do sono e os desfechos cardiovasculares.<sup>7</sup> Essas evidências anteriores abrem caminho para explorar mecanismos potenciais pelos quais os extremos de duração do sono podem aumentar o risco cardiovascular.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Xu et al.<sup>8</sup> avaliaram a associação entre a duração do sono e o risco de aterosclerose usando uma abordagem de randomização mendeliana (RM) com dados de estudos de associação genômica ampla (GWAS). Duas grandes coortes da Europa foram incluídas para análise. Os principais resultados indicaram que, ao contrário da hipótese inicial, não há associação causal

significativa entre a duração do sono e a aterosclerose. O estudo concluiu que a duração do sono geneticamente prevista não afeta o risco de aterosclerose e sugeriu mais pesquisas para explorar essa relação em maiores detalhes. Os pontos fortes do estudo incluem o grande tamanho da amostra e o uso de um estudo de RM. Essa estratégia permite evitar vieses comuns observados em estudos observacionais. No entanto, limitações importantes merecem comentários apropriados que impeçam conclusões definitivas nesta importante área de pesquisa: 1) uma questão subjetiva definiu a duração do sono. Não é incomum encontrar percepções errôneas sobre a duração real do sono;<sup>9</sup> 2) o polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs) escolhido explica apenas parcialmente a variabilidade da duração subjetiva do sono nesta investigação. Este fato pode contribuir para menor poder estatístico na identificação de situações com correlações fracas; 3) a ‘aterosclerose’ foi identificada usando a Classificação Internacional de Doenças (CID) em vez de medidas objetivas. Há certamente uma subnotificação da carga real da aterosclerose nesta população; 4) outros distúrbios do sono (destacando o papel da AOS) são consistentemente associados a marcadores prevalentes e incidentes de aterosclerose,<sup>10-12</sup> mas não foram estudados na presente investigação; 5) a aplicabilidade dos resultados a populações não europeias merece investigações adicionais.

Concluindo, o estudo conduzido por Xu et al.<sup>8</sup> lança luz sobre a complexidade do sono e da aterosclerose em termos de caracterização apropriada e como estimar o risco de distúrbios do sono considerando a genética e outros fatores de risco tradicionais para aterosclerose. Como um potencial fator de risco cardiovascular, a pesquisa do sono ainda é uma “novidade no pedaço” em Cardiologia, merecendo investigações mais aprofundadas e apropriadas.<sup>12</sup>

### Palavras-chave

Sono; Aterosclerose; Genética; Doença Cardiovascular.

#### Correspondência: Luciano F. Drager •

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – Avenida Doutor Eneas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: luciano.drager@incor.usp.br

Artigo recebido em 11/09/2024, revisado em 13/09/2024, aceito em 13/09/2024

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240593>

## Referências

1. Santos IS, Alencar AP, Rundek T, Goulart AC, Barreto SM, Pereira AC, et al. Low Impact of Traditional Risk Factors on Carotid Intima-media Thickness: The ELSA-Brasil Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(9):2054-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305765.
2. Giampá SQC, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome. *Obesity.* 2023;31(4):900-11. doi: 10.1002/oby.23679.
3. Parise BK, Ferreira NL, Drager LF. The Cardiovascular Impact of Obstructive Sleep Apnea in Women: Current Knowledge and Future Perspectives. *Sleep Med Clin.* 2023;18(4):473-80. doi: 10.1016/j.jsmc.2023.06.008.
4. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea: An Emerging Risk Factor for Atherosclerosis. *Chest.* 2011;140(2):534-42. doi: 10.1378/chest.10-2223.
5. Aziz M, Ali SS, Das S, Younus A, Malik R, Latif MA, et al. Association of Subjective and Objective Sleep Duration as Well as Sleep Quality with Non-invasive Markers of Sub-clinical Cardiovascular Disease (CVD): A Systematic Review. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(3):208-26. doi: 10.5551/jat.36194.
6. Lutsey PL, McClelland RL, Duprez D, Shea S, Shahar E, Nagayoshi M, et al. Objectively Measured Sleep Characteristics and Prevalence of Coronary Artery Calcification: The Multi-ethnic Study of Atherosclerosis Sleep study. *Thorax.* 2015;70(9):880-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206871.
7. 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(12):1484-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehr007.
8. Xu X, Huang Y, Liu J, Han X. Sleep Duration and the Risk of Atherosclerosis: A Mendelian Randomization Study. *Arq Bras Cardiol.* 2024;121(9):e20230813. doi: 10.36660/abc.20230813.
9. Santos RB, Giatti S, Aiello AN, Silva WA, Parise BK, Cunha LF, et al. Self-reported versus Actigraphy-assessed Sleep Duration in the ELSA-Brasil Study: Analysis of the Short/long Sleep Duration Reclassification. *Sleep Breath.* 2022;26(3):1437-45. doi: 10.1007/s11325-021-02489-8.
10. Cunha LF, Santos RB, Giatti S, Parise BK, Aiello AN, Silva WA, et al. Gender Modulated the Association of Sleep Apnea and Sleep Duration with Arterial Stiffness: The ELSA-Brasil Study. *Angiology.* 2024 Nov-Dec;75(10):976-984. doi: 10.1177/00033197231193618.
11. Souza SP, Santos RB, Santos IS, Parise BK, Giatti S, Aiello AN, et al. Obstructive Sleep Apnea, Sleep Duration, and Associated Mediators with Carotid Intima-media Thickness: The ELSA-Brasil Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(4):1549-57. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315644.
12. Miranda ÉJFP, Mazzotti DR, Santos RB, Souza SP, Parise BK, Giatti S, et al. Incident Coronary Calcium Score in Patients with OSA with and without Excessive Sleepiness: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Chest.* 2024;165(1):202-12. doi: 10.1016/j.chest.2023.06.025.

