



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Samanta Mattos Cardoso

**Avaliação do efeito da perda ponderal sobre a função endotelial e rigidez
arterial em indivíduos com obesidade e apneia obstrutiva do sono**

Rio de Janeiro

2022

Samanta Mattos Cardoso

Avaliação do efeito da perda ponderal sobre a função endotelial e rigidez arterial em indivíduos com obesidade e apneia obstrutiva do sono

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M444 Mattos, Samanta.

Avaliação do efeito da perda ponderal sobre a função endotelial e rigidez arterial em indivíduos com obesidade e apneia obstrutiva do sono / Samanta Mattos – 2022.

142f.

Orientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Coorientadora: Prof.^a Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Perda de peso – Nutrição – Teses. 2. Obesidade – Teses. 3. Apneia obstrutiva do sono – Teses. 4. Endotélio – Patologia – Teses. 5. Rigidez Vascular – Teses. I. Neves, Mario Fritsch Toros. II. Klein, Márcia Regina Simas Torres. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 612.3:616-05

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo
CRB7/7341

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Samanta Mattos Cardoso

Avaliação do efeito da perda ponderal sobre a função endotelial e rigidez arterial em indivíduos com obesidade e apneia obstrutiva do sono

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein
Instituto de Nutrição – UERJ

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves (orientador)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Andrea Araújo Brandão
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof.^a Dra. Natália Alvarenga Borges
Instituto de Nutrição – UERJ

Prof.^a Dra. Célia Cohen
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Gil Fernando da Costa Mendes de Salles
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2022

DEDICATÓRIA

A minha família por todo apoio que sempre me deram.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Denilson e Sandra, por sempre estarem presente, por me apoiarem a todos os caminhos que venho percorrendo e sempre são os meus maiores e melhores incentivadores, com muito amor e carinho. Ao meu irmão, David, por sempre ser um espelho como ser humano, com toda bondade que transborda, além de ser uma pessoa otimista e cheia de amor. Minha pequena Sophia e meu Fred que são duas razões para sorrir e ver como a vida é bela.

Ao Thiago, meu esposo, que está ao meu lado e sempre me incentiva, me dar forças e acredita em mim como profissional, pessoa e dar forças para não desistir nunca meus sonhos e objetivos.

A minha amiga, dupla, parceira, querida, Michelle Rabello, agradeço por está ao meu lado nesse lindo caminho, que só a gente sabe como foi bom, cansativo e gratificante, que Deus te ilumine ainda mais, que seja tudo que desejar, pois você merece o mundo! Obrigada por sempre acreditar em mim, por me dar forças nos momentos difíceis, por todo carinho e amor e que venha o pós-doutorado.

Ao professor Mario Fritsch, por todo carinho, paciência, bondade e serenidade. Obrigada por todo conhecimento que compartilha diariamente.

À professora Márcia Simas, que me orientou junto ao professor Mário, mas além disso, por ser essa pessoa brilhante, simples, paciente, gentil e sempre disponível para ajudar quando precisa.

Exemplo de pessoas e profissionais, não poderia ter uma melhor dupla para me acompanhar nessa trajetória do doutorado, almejo ser um dia um profissional como eles.

Ao professor Wille Oigman por todo carinho que sempre teve comigo, sendo sempre muito atencioso e por todo conhecimento que sempre compartilhou.

A toda equipe do CHAMA e CLINEX, em especial a Cláudia Madureira e o Renan Moreno, por sempre estarem disponíveis em ajudar.

E principalmente aos participantes por aceitar participar do projeto, pelo carinho e comprometimento durante todo o processo da pesquisa.

A imaginação é mais importante que o conhecimento. O conhecimento é limitado, enquanto a imaginação abraça o mundo inteiro, estimulando o progresso, dando à luz à evolução.

Ela é, rigorosamente falando, um fator real na pesquisa científica.

Albert Einstein

RESUMO

MATTOS, Samanta. **Avaliação do efeito da perda ponderal sobre a função endotelial e rigidez arterial em indivíduos com obesidade e apneia obstrutiva do sono.** 2022. 142 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

A obesidade é uma doença crônica sendo um dos problemas de saúde pública mais evidentes e negligenciados. A obesidade e a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) podem ter efeitos sinérgicos na patogênese ou progressão das doenças cardiovasculares. Apesar da perda de peso induzida pelo balanço energético negativo estar associada com a melhora de parâmetros metabólicos, inflamatórios e vasculares, ainda não se sabe se esses efeitos variam de acordo com a presença e/ou gravidade da AOS. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da perda ponderal através de intervenção nutricional na função vascular, tônus simpático, biomarcadores metabólicos e inflamatórios em indivíduos com obesidade e AOS. Participantes de ambos os sexos, com idade entre 40 e 70 anos e índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 e < 40 kg/m² foram acompanhados e instruídos a seguir dieta hipocalórica (-800 kcal/dia) por 16 semanas. Antes e após a intervenção, os participantes foram submetidos à avaliação clínica, nutricional (antropometria e bioimpedância), bioquímica, estudo do sono, sistema autonômico, vascular estrutural e funcional. O estudo do sono foi realizado através do aparelho de polissonografia domiciliar (Watch-PAT 200®) e foi aplicado o questionário de Epworth. A avaliação do sistema autonômico foi feita por meio de um medidor de frequência cardíaca (Polar® RS800), a função endotelial foi avaliada pela reatividade microvascular e pela dilatação mediada por fluxo na arterial braquial. A análise oscilométrica das ondas de pulso e de rigidez arterial através do Mobil-O-Graph® e a medida da espessura médio-intimal da carótida foi avaliada com aparelho de ultrassonografia. A ingestão alimentar foi avaliada utilizando um questionário de frequência alimentar. Inicialmente 86 indivíduos foram selecionados e 76 foram incluídos e divididos em dois grupos, com base no índice de apneia-hipopneia (IAH): grupo AOS leve-ausente (LA; n=30), IAH < 15 eventos/h, e grupo AOS moderada-grave (MG; n=46), IAH ≥ 15 eventos/h. Na análise transversal, a média de idade foi de 52 ± 8 anos, IMC de $34,1 \pm 2,7$ kg/m² e IAH de 22 ± 16 eventos/h, sendo 75% do sexo feminino. Em relação aos dados basais, foi encontrada correlação positiva do IAH com a velocidade de onda de pulso ($r = 0,261$; $p = 0,024$) e com a razão LF/HF ($r = 0,396$; $p < 0,001$). Concluíram as primeiras 8 semanas de intervenção nutricional 70 participantes e observou-se que ambos os grupos reduziram a pressão arterial (PA), IMC, gordura corporal e frequência cardíaca (FC). Além disso, o grupo com AOS LA apresentou melhora dos parâmetros vasculares. Após 16 semanas, 60 participantes completaram o período de restrição calórica com perda de peso similar ($-5,0$ ($-5,2 - -1,7$) vs $-3,2$ ($-6,3 - -1,7$) %, $p = 0,532$). Os grupos apresentaram redução da PA e da composição corporal, e uma melhora da resistência à insulina e inflamatória. E o grupo com AOS MG apresentou uma melhora da qualidade e dos índices do sono, função endotelial, PA central e vascular. Em conclusão, indivíduos com obesidade e AOS MG precisaram de mais tempo maior de intervenção nutricional para obter mais benefícios na qualidade do sono e funções vasculares do que aqueles com AOS LA.

Palavras-chave: Obesidade. Apneia Obstrutiva do Sono. Perda de peso. Endotélio. Rigidez vascular.

ABSTRACT

MATTOS, Samanta. **Evaluation of the weight loss effect on endothelial function and arterial stiffness in individuals with obesity and obstructive sleep apnea.** 2022. 142 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Obesity is a chronic disease and considered one of the most evident and neglected public health problems. Obesity and obstructive sleep apnea (OSA) may have synergistic effects on the pathogenesis or progression of cardiovascular diseases. Although weight loss induced by negative energy balance is associated with improvement in metabolic, inflammatory and vascular parameters, it is not yet known whether these effects vary according to the presence and/or severity of OSA. The study aimed to evaluate the effect of weight loss through nutritional intervention on vascular function, sympathetic tone, metabolic and inflammatory biomarkers in individuals with obesity and moderate-severe OSA. Participants of both sexes, aged between 40 and 70 years and body mass index (BMI) ≥ 30 and < 40 kg/m² were followed up and instructed to follow a low-calorie diet (-800 kcal/day) for 16 weeks. Before and after the intervention, the participants were submitted to clinical, biochemical and nutritional (anthropometry and bioimpedance) evaluation, sleep study, autonomic, structural and functional vascular system. The sleep study was performed using a home polysomnography device (Watch-PAT 200®) and the Epworth questionnaire was applied. Assessment of the autonomic system was performed using a heart rate meter (Polar® RS800), endothelial function was assessed by microvascular reactivity and flow-mediated dilation in the brachial artery. Oscillometric analysis of pulse waves and arterial stiffness using the Mobil-O-Graph® and the measurement of carotid intima-media thickness were performed with an ultrasound device. Food intake was assessed using a food frequency questionnaire. Initially, 86 subjects were selected and 76 were included and divided into two groups, based on the apnea-hypopnea index (AHI): mild-absent (MA; n=30) OSA group, AHI < 15 events/h and moderate-severe (MS; n=46) OSA group, AHI ≥ 15 events/h. In the cross-sectional analysis, the mean age was 52 ± 8 years, BMI was 34.1 ± 2.7 kg/m² and AHI was 22 ± 16 events/h, with 75% being female. Regarding the baseline data, a positive correlation was found between the AHI and the pulse wave velocity ($r = 0.261$; $p = 0.024$) and with the LF/HF ratio ($r = 0.396$; $p < 0.001$). A total of 70 participants completed the first 8 weeks of nutritional intervention and both groups observed reduced in blood pressure (BP), BMI, body fat and heart rate (HR). Additionally, the group with AOS MA showed a reduction in vascular parameters. After 16 weeks, 60 participants completed the calorie restriction period with similar weight loss (-5.0 ($-5.2 - -1.7$) vs -3.2 ($-6.3 - -1.7$) %, $p = 0.532$), with no significant difference. The groups showed a reduction in BP and body composition, and an improvement in insulin resistance and inflammatory profile. The MS OSA group showed an improvement in the sleep quality and indices, endothelial function, central and peripheral BP. In conclusion, individuals with obesity and MS OSA required a longer time of nutritional intervention to obtain greater benefits in sleep quality and vascular functions than those with MA OSA.

Keywords: Obesity. Obstructive Sleep Apnea. Weight loss. Endothelium. Vascular stiffness.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Relação entre obesidade e AOS	33
Figura 2 -	Consequências cardiometabólicas na AOS	41
Figura 3 -	Mecanismo da obesidade e AOS	43
Figura 4 -	Desenho do estudo	50
Figura 5 -	Diagrama de fluxo do estudo	65
Figura 6 -	Índices de distúrbio respiratório, apneia-hipopneia e dessaturação de oxigênio no período basal, em cada grupo	69
Figura 7 -	Percentual de parâmetros adversos presentes de acordo com a presença/gravidade da AOS	73
Figura 8 -	Correlação entre o índice de apneia-hipopneia com a velocidade da onda de pulso (A) e a relação LF/HF (B).....	74
Figura 9 -	Correlação da velocidade da onda de pulso com relação LF/HF (A), relação SD2/SD1 (B) e com a espessura media-intimal média (C), e entre dilatação mediada pelo fluxo e pressão arterial sistólica central (D), no grupo AOS MG.....	75
Figura 10 -	Correlação do Δ frequência cardíaca casual com Δ índice do sistema nervosos parassimpático (A), Δ índice do sistema nervosos simpático (B), entre Δ pressão sistólica central e Δ condutância vascular cutânea - HRPO (C), e entre Δ idade vascular e Δ aumento da área sob a curva (D), no grupo AOS MG após 8 semanas de intervenção nutricional	81
Figura 11 -	Índices de distúrbio respiratório, apneia-hipopneia e dessaturação de oxigênio no período basal e após 16 semanas de intervenção nutricional, em cada grupo	86
Figura 12 -	Correlação do Δ velocidade da onda de pulso com Δ índice do sistema nervosos parassimpático (A), entre o Δ frequência cardíaca casual com Δ aumento da área sob a curva (B), entre o Δ índice do sistema nervosos parassimpático com Δ proteína C-reativa (C), e entre Δ intervalo RR com o Δ HOMA-Beta (D), no grupo AOS MG após 16 semanas de intervenção nutricional	91
Figura 13 -	Mudança nos níveis pressóricos periférico e central ao longo do estudo de acordo com a presença/gravidade da AOS	92
Figura 14 -	Mudança no índice sistema nervoso simpático ao longo do estudo de acordo com a presença/gravidade da AOS	93

Figura 15 - Mudança na velocidade da onda de pulso ao longo do estudo de acordo com a presença/gravidade da AOS	93
Figura 16 - Mudança no peso corporal ao longo do estudo de acordo com a presença/gravidade da AOS	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição dos parâmetros de domínio do tempo, domínio da frequência e não lineares comumente usados na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e sua associação com a função do sistema nervoso autônomo (SNA)	59
Tabela 2 - Variáveis clínicas, pressóricas e composição corporal no período basal de acordo com a presença/gravidade da AOS	67
Tabela 3 - Análise do sono no período basal de acordo com a presença/gravidade da AOS	68
Tabela 4 - Variáveis laboratoriais no período basal de acordo com a presença/gravidade da AOS	70
Tabela 5 - Variabilidade da frequência cardíaca sem betabloqueador no período basal de acordo com a presença/gravidade da AOS	71
Tabela 6 - Variáveis de função endotelial no período basal de acordo com a presença/gravidade da AOS	71
Tabela 7 - Percentual de parâmetros adversos presentes de acordo com a presença/gravidade da AOS	72
Tabela 8 - Regressão linear múltipla da média da espessura media-intimal da carótida, velocidade de onda de pulso e dilatação mediada pelo fluxo como variável dependente ajustadas por idade e sexo no grupo AOS MG	76
Tabela 9 - Variáveis antropométricas, pressóricas e composição corporal após 8 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS	77
Tabela 10 - Variabilidade da frequência cardíaca sem betabloqueador após 8 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS	78
Tabela 11 - Variáveis da função endotelial após 8 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS	79
Tabela 12 - Parâmetros hemodinâmicos centrais e rigidez arterial após 8 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS	80
Tabela 13 - Regressão linear múltipla do Δ da frequência cardíaca, pressão sistólica central e idade vascular como variável dependente ajustadas por idade e sexo no grupo AOS MG	82

Tabela 14 - Variáveis pressóricas e da composição corporal após 16 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS..	84
Tabela 15 - Análise do sono após 16 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS	85
Tabela 16 - Variáveis laboratoriais após 16 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS	87
Tabela 17 - Variabilidade da frequência cardíaca sem betabloqueador após 16 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS	88
Tabela 18 - Variáveis da função endotelial após 16 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS	89
Tabela 19 - Parâmetros hemodinâmicos centrais e rigidez arterial após 16 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS	90
Tabela 20 - Regressão linear múltipla do Δ da frequência cardíaca, velocidade da onda de pulso, índice do sistema nervosa parassimpático (SNP) e intervalo RR como variável dependente ajustadas por idade e sexo no grupo AOS MG	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
AF	Ângulo de fase
AGL	Ácidos graxos livres
AHEAD	Ação para a Saúde em Diabetes
Aix	Índice de incremento
Aix@75	Índice de incremento corrigido para 75bpm da FC
AOS	Apneia obstrutiva do sono
AP	Pressão de aumento
ASC	Área sob a curva
AU	Ácido úrico
BIA	Bioimpedância elétrica
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina
C	Colesterol
Cardiomet.	Cardiometabólica
CC	Circunferência da cintura
CHAMA	Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas
CIHR	<i>Canadian Institute for Health Research</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration</i>
CLINEX	Clínica de Hipertensão em Fisiopatologia Clínica e Experimental
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Circ.	Circunferência
CP	Circunferência do pescoço

CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
CQ	Circunferência do quadril
CT	Colesterol total
CV	Cardiovasculares
CVC	Condutância vascular cutânea
DBAB	Diâmetro basal da artéria braquial
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doenças cardiovasculares
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMF	Dilatação mediada por fluxo
DPOAB	Diâmetro pós-oclusão da artéria braquial
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
DXA	Absorciometria por raios X com dupla energia
EMI	Espessura médio-intimal
ERF	Escore de risco de Framingham
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ESE	Escala de Sonolência Epworth
EWGSOP2	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People 2</i>
FA	Fosfatase alcalina
FC	Frequência cardíaca
FPP	Força de preensão palmar
GC	Gordura corporal
GGT	Gama-glutamil transferase
GH	Hormônio do crescimento

HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HF	<i>High frequency</i>
HOMA-Beta	<i>Homeostatic Model Assessment Beta Cell Function</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance</i>
HRPO	Hiperemia reativa pós oclusiva
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IAC	Índice de adiposidade corporal
IAH	Índice de apneia-hipopneia
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAV	Índice de adiposidade visceral
IDO	Índice de dessaturação de oxigênio
IDR	Índice de distúrbio respiratório
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
Índice C	Índice de conicidade
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
INTERAPNEA	Intervenção interdisciplinar de perda de peso e estilo de vida para AOS
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
iRR	Intervalos RR
LA	Leve-ausente
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LF	<i>Low frequency</i>

LF/HF	Balanco simpatovagal
LSCI	<i>Laser speckle contrast image</i>
MIMOSA	Dieta mediterrânea/ Intervenção de estilo de vida para o manejo da AOS
MG	Moderada-grave
Não-REM	<i>Not fast eye movement</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PAT	Tonometria arterial periférica
PCR	Proteína C-reativa
pNN50	Porcentagem dos iRR adjacentes com diferença de duração > 50ms
PP	Pressão de pulso
PSc	Pressão sistólica central
QFCA	Questionário de frequência do consumo alimentar
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
RERA	Esforço respiratório associado ao despertar
RCE	Relação cintura/ estatura
RCQ	Relação cintura/ quadril
RI	Resistência à insulina
rMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iRR normais

ROI	Regiões circulares de interesse
RPE	Relação circunferência de pescoço/ estatura
SD1	Desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento do gráfico de Poincaré
SD2	Desvio padrão da variabilidade global do gráfico de Poincaré
SDNN	Desvio-padrão de todos os iRR
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
T	Telefone
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TG	Triglicerídeos
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
UAP	Unidade arbitrária de perfusão
VAS	Vias aéreas superiores
VET	Valor energético total
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
V	Visita
VOP	Velocidade de onda de pulso

SÍMBOLOS

%	Percentual
±	Mais ou menos
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
<	Menor
>	Maior
-	Menos
x	Vezes
/	Dividido
√	Raiz quadrada
°	Grau
°C	Grau Celsius
®	Marca registrada
Δ	Delta
β	Beta
bpm	Batimento por minuto
μUI/mL	Micro unidades internacionais por mililitro
μL	Microlitro
cm	Centímetro
h	Hora
Hz	Hertz
kcal/dia	Quilocaloria por dia
kg	Quilograma
kg/m ²	Quilograma por metro ao quadrado
mm	Milímetro
m ²	Metro ao quadrado
mm ³	Milímetro cúbico
min	Minuto
mg/dL	Miligrama por decilitro
MHz	Mega-hertz

ml	Mililitro
mmHg	Milímetro de mercúrio
mmol/L	Milimol por litro
m/s	Metro por segundo
ms	Milissegundo
mU/mL	Mili unidades internacionais por mililitro
ng/dL	Nanograma por decilitro
Pi	Símbolo matemático que corresponde a 3,14
rpm	Rotação por minuto
s	Segundos
UI/L	Unidades internacionais por litro
vs	Versus

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	22
1	REVISÃO DA LITERATURA	24
1.1	Obesidade	24
1.1.1	<u>Definição</u>	24
1.1.2	<u>Epidemiologia</u>	24
1.1.3	<u>Causas</u>	25
1.1.4	<u>Métodos de Avaliação</u>	26
1.1.5	<u>Consequências</u>	28
1.1.5.1	Hiperleptinemia	29
1.1.5.2	Hipertensão	29
1.1.5.3	Lesão Renal	30
1.1.5.4	Diabetes Tipo 2	30
1.1.5.5	Sarcopenia	31
1.1.5.6	Doenças Cardiovasculares	31
1.1.5.7	Câncer	31
1.1.5.8	Mortalidade	32
1.1.5.9	Apneia Obstrutiva do Sono	32
1.1.6	<u>Benefícios da Perda de Peso</u>	34
1.2	Apneia Obstrutiva do Sono	34
1.2.1	<u>Definição</u>	34
1.2.2	<u>Epidemiologia</u>	35
1.2.3	<u>Mecanismos Fisiopatológicos</u>	36
1.2.4	<u>Diagnóstico</u>	38
1.2.5	<u>Apneia Obstrutiva do Sono e Doenças Cardiometabólicas</u>	39
1.2.6	<u>Apneia Obstrutiva do Sono, Obesidade e Doenças Cardiovasculares</u>	42
1.2.7	<u>Tratamento</u>	43
1.3	Perda Ponderal e Apneia Obstrutiva do Sono	44
2	OBJETIVOS	47
2.1	Objetivo Geral	47
2.2	Objetivos Específicos	47
3	MÉTODOS	48

3.1	Casuística	48
3.2	Crêterios de Elegibilidade	48
3.2.1	<u>Crêterios de Inclusão</u>	48
3.2.2	<u>Crêterios de Exclusão</u>	48
3.3	Questões �ticas	49
3.4	Desenho do Estudo	49
3.5	Procedimento do Estudo	50
3.5.1	<u>Avalia�o das Características Demográficas, Clínicas e Estilo de Vida</u>	50
3.5.2	<u>Avalia�o Laboratorial</u>	51
3.5.3	<u>Avalia�o Nutricional</u>	52
3.5.3.1	Antropometria	52
3.5.3.1.1	�ndice de Adiposidade Corporal	53
3.5.3.1.2	�ndice de Adiposidade Visceral	53
3.5.3.2	Avalia�o da Composi�o Corporal pela Bioimped�ncia el�trica	54
3.5.4	<u>For�a de Preens�o Palmar</u>	54
3.5.5	<u>Avalia�o do Nível de Atividade Física</u>	55
3.5.6	<u>Determina�o da Pressão Arterial</u>	55
3.5.7	<u>Estratifica�o de Risco Cardiovascular Global</u>	55
3.5.8	<u>Idade Cardiometab�lica</u>	56
3.5.9	<u>Avalia�o do Sono</u>	56
3.5.9.1	Avalia�o Domiciliar da AOS	56
3.5.9.2	Escala de Sonolência Epworth	57
3.5.10	<u>Avalia�o da Atividade Auton�mica</u>	57
3.5.11	<u>Avalia�o da Fun�o Endotelial</u>	59
3.5.11.1	Dilata�o Mediada por Fluxo da Artéria Braquial	59
3.5.11.2	Avalia�o da Reatividade Microvascular	60
3.5.12	<u>Ultrassonografia de Carótida</u>	61
3.5.13	<u>Análise da Onda de Pulso por Oscilometria</u>	61
3.6	Interven�o Nutricional	62
3.6.1	<u>Análise do Padrão de Consumo Alimentar</u>	62
3.6.2	<u>Prescri�o Dietética</u>	62
3.7	C�culo Amostral	63
3.8	Análises Estatísticas	63

4	RESULTADOS	65
4.1	Resultado das Análises do Período Basal	66
4.2	Resultados após 8 Semanas de Intervenção Nutricional	76
4.3	Resultados após 16 Semanas de Intervenção Nutricional	82
5	DISCUSSÃO	95
5.1	Análise Transversal do Período Basal	95
5.2	Análise Prospectiva dos Resultados Evolutivos	97
	CONCLUSÃO	103
	REFERÊNCIAS	104
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	123
	APÊNDICE B – Artigos Publicados e Submetidos	124
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	130
	ANEXO B – Questionário Internacional de Atividade Física	133
	ANEXO C – Escore de Risco de Framingham para DCV em 10 anos e cálculo de idade vascular para homens	134
	ANEXO D – Escore de Risco de Framingham para DCV em 10 anos e cálculo de idade vascular para mulheres	136
	ANEXO E – Escala de Sonolência de Epworth	138
	ANEXO F – Questionário de Frequência Alimentar	139

INTRODUÇÃO

A obesidade é um dos problemas de saúde pública mais visíveis e negligenciados, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo definida como condição crônica, determinada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode prejudicar à saúde [1,2]. Segundo relatório da OMS, em 2016, 39% da população mundial adulta apresentava sobrepeso e 11% dos homens e 15% das mulheres apresentavam obesidade [3]. No Brasil, em 2019 a prevalência de sobrepeso atingia cerca de 60,3% e a de obesidade 25,9% da população adulta, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde [4].

O tecido adiposo é um órgão endócrino dinâmico e metabolicamente ativo, que sintetiza e secreta fatores inflamatórios, que desempenham inúmeros papéis no organismo [5]. Em indivíduos com obesidade as respostas inflamatórias a nível celular e molecular são mais exacerbadas favorecendo a ocorrência de alterações estruturais e funcionais vasculares, com aumento no risco cardiometabólico [6–8]. O aumento do tecido adiposo favorece a hipertrofia dos adipócitos, com o recrutamento dos macrófagos que liberam citocinas pró-inflamatórias, por meio do fator de transcrição nuclear kappa β que é um regulador principal dos processos inflamatórios [9,10]. Este estado pró-inflamatório é mediado pelo desequilíbrio na produção de citocinas e adipocinas, com aumento do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina (IL)-6, IL-1 β , leptina e resistina e redução da adiponectina e IL-10, promovendo desordens metabólicas como a resistência à insulina (RI) e podendo favorecer alterações vasculares e elevação da pressão arterial (PA) [11,12].

O aumento na prevalência de obesidade, observado nos últimos anos, é alarmante uma vez que esta condição está associada a efeitos metabólicos adversos e constitui importante fator de risco para doenças crônicas, como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão, doenças cardiovasculares (DCV), doenças da vesícula biliar, osteoartrite, apneia obstrutiva do sono (AOS) e algumas formas de câncer (endometrial, mamário, próstata e cólon), estando associada com maior risco de mortalidade [13]. Dessa forma, a obesidade desempenha impacto negativo na morbimortalidade, elevando o custo dos cuidados de saúde [14,15].

A obesidade é um fator de risco bem estabelecido para AOS, e a própria AOS pode promover ganho de peso [16]. Dentre os indivíduos diagnosticados com AOS cerca de 70% apresentam obesidade e 58% dos casos de AOS moderada à grave podem ser atribuíveis ao excesso de peso [17,18]. Vários fatores contribuem para o desenvolvimento da AOS em indivíduos com obesidade incluindo o estreitamento das vias aéreas superiores (VAS) pela deposição de gordura na região perifaríngea, e a liberação de mediadores humorais e citocinas

inflamatórias pelo tecido adiposo [19,20]. No entanto, os fatores de risco para AOS provavelmente atuam através de um ou mais mecanismos patogênicos [21].

Da mesma forma que a obesidade, a AOS está associada a diversas comorbidades e independentemente correlacionada a um risco aumentado de disfunção endotelial e rigidez arterial que pode predispor a eventos cardiovasculares (CV) [22,23]. A AOS está associada ao aumento da morbimortalidade por DCV, e a AOS e obesidade frequentemente coexistem [24]. A AOS e obesidade podem interagir favorecendo a patogênese ou progressão de muitas DCV [25].

No contexto atual de alta prevalência da obesidade e seu impacto na morbidade e mortalidade, a perda de peso consiste em uma alternativa eficaz para melhora metabólica, inflamatória, vascular, da AOS e da qualidade de vida [26]. O excesso de peso é um fator de risco comum e potencialmente modificável para a gravidade da AOS. Assim, a perda de peso é uma ferramenta terapêutica adjuvante no tratamento da AOS. De acordo com o último consenso internacional sobre AOS, os programas de perda de peso devem ser sugeridos para pacientes com excesso de peso e AOS, uma vez que estudos demonstram que a redução do peso corporal é eficaz na redução do IAH [27]. Dessa maneira, a intervenção no estilo de vida é uma estratégia que proporciona perda de peso associada à redução das consequências da obesidade e da AOS, podendo potencialmente reduzir a incidência de DCV [28,29].

A adesão de um estilo de vida saudável para o tratamento da obesidade com acompanhamento nutricional a partir de dietas hipocalóricas é recomendada pelas diretrizes para tratamento da obesidade [30–32]. Uma perda ponderal modesta, de 5% a 10% no peso corporal, está associada com benefícios clínicos importantes [33], já tendo sido observada melhora precoce das anormalidades estruturais e funcionais CV, o que pode reduzir o risco de DCV [34,35].

Até o presente momento, um número muito reduzido de estudos avaliou os efeitos da perda ponderal sobre alterações metabólicas, inflamatórias e vasculares em indivíduos com obesidade e AOS [36–38]. Entretanto, não foram encontrados estudos que comparassem esses efeitos de acordo com a presença e/ou gravidade da AOS em sujeitos com obesidade. A realização do presente estudo se justifica pela escassez de dados na literatura e pela importância da perda de peso em indivíduos com obesidade e AOS moderada à grave, para redução do risco de morbidade e mortalidade, através da intervenção nutricional.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Obesidade

1.1.1 Definição

A OMS define a obesidade como condição crônica, sendo determinada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode prejudicar à saúde [1]. As diretrizes de obesidade classificam o estado nutricional com base no índice de massa corporal (IMC). Este índice é calculado utilizando o peso corporal em quilogramas (kg) dividindo pelo quadrado da altura em metros (m^2) [39]. A OMS define como um intervalo de normalidade valores de IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 , enquanto $IMC \geq 25 kg/m^2$ é considerado sobrepeso e $IMC \geq 30 kg/m^2$ é classificado como obesidade, enquanto a obesidade grave é definida como $IMC \geq 40 kg/m^2$ [1,39]

1.1.2 Epidemiologia

A obesidade é um dos problemas de saúde pública mais visíveis e negligenciados, de acordo com a OMS, tendo apresentado um aumento na prevalência em aproximadamente três vezes desde 1975, alcançando proporções epidêmicas [1,39]. Conforme estimativa publicada pelo *Global Burden of Disease* o excesso de peso foi a quarta principal causa de mortalidade global em 2017, apresentando um aumento de 70,4% desde 1990 [40]. As regiões que apresentaram maior prevalência de sobrepeso e obesidade no decorrer dos anos foram as Américas e a Europa [41].

Nas Américas, a prevalência de excesso de peso aumentou de 45,3% para 64,2% e a de obesidade de 12,9% para 28,3%, no período entre 1980 e 2015. Na região europeia, a prevalência de sobrepeso aumentou de 48% para 59,6% e a de obesidade de 14,5% para 22,9%, no período entre 1980 e 2015 [41]. Em 2016 o sobrepeso atingiu mais de 1,9 bilhão de indivíduos (39%) e a obesidade mais de 650 milhões de indivíduos adultos (13%) no mundo[1].

No Brasil, em 2019 a prevalência de sobrepeso atingiu cerca de 60,3% e a de obesidade 25,9% da população adulta, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde [4]. De acordo com

estimativas mundiais, caso sejam mantidas essas tendências, até 2030 cerca de 38% da população adulta estará com sobrepeso e 20% com obesidade [42].

1.1.3 Causas

A obesidade é frequentemente causada pelo desequilíbrio entre a energia consumida, através da ingestão alimentar, em relação ao gasto energético que ocorre pela perda de energia via atividade metabólica e física[1,43]. O excesso de energia é armazenado nas células adiposas que aumentam em tamanho e número. A hiperplasia e hipertrofia das células adiposas são responsáveis pelo aumento da morbidade e mortalidade associados com a obesidade. A etiologia da obesidade resulta de uma combinação de causas e fatores contribuintes, incluindo fatores individuais como comportamento e genética, fisiológicos, psicológicos, sociais, econômicos e até políticos que interagem em graus variados para promover o desenvolvimento da obesidade. Os comportamentos podem incluir padrões alimentares, atividade física, sedentarismo, uso de medicamentos e outras exposições [44,45].

O ambiente alimentar atual favorece o consumo excessivo, além da alta disponibilidade de alimentos processados que geralmente são calóricos, ricos em gordura, açúcar e sódio, além de estarem disponíveis em grandes porções. A acessibilidade a esses produtos aumentou, podendo ser encontrados em inúmeros restaurantes do tipo *fast food*, máquinas de venda automática e supermercados, o que contribui para o aumento da ingestão calórica diária [46,47]. O consumo de energia excedente aos requisitos metabólicos leva à lipogênese e ao armazenamento de gordura no tecido adiposo branco, principal local de armazenamento de gordura no corpo. O consumo excessivo de gordura na dieta pode levar ao ganho de peso mais rápido, pois esse nutriente é metabolizado em ácidos graxos livres (AGL), substrato primário para triglicerídeos (TG) e, posteriormente, na síntese lipídica. No entanto, o consumo excessivo de todos os macronutrientes pode levar à síntese e acúmulo de gordura [48].

A redução do gasto energético resultante de um estilo de vida sedentário contribuiu para um aumento na prevalência de indivíduos com obesidade [49]. Os comportamentos sedentários excessivos, como assistir televisão, usar o computador, jogar videogame e usar telefones celulares e outros dispositivos eletrônicos estão associados a maior risco de obesidade e podem ser independentes da atividade física no lazer[50,51]. No estudo CARDIA, Chen e cols constataram que o tempo prolongado de exposição a televisão está associado com maior risco de obesidade, independentemente dos níveis basais de atividade física e dieta [52]. Entretanto,

estão bem estabelecidos os benefícios da atividade física na saúde que incluem menor risco de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (hipertensão, diabetes, câncer de mama e cólon e DCV), atenuação da demência e manutenção do peso [53]. De acordo com a OMS, cerca de 150 minutos por semana de atividade física aeróbica de intensidade moderada são recomendados para melhorar a aptidão cardiorrespiratória e muscular, a saúde óssea e reduzir o risco de DCNT e depressão [54].

Keith e cols analisaram outras possíveis causas da obesidade, além da alimentação e atividade física, entre elas os medicamentos, sono inadequado e desreguladores endócrinos [55]. Os medicamentos das classes de psicotrópicos, utilizados no tratamento para diabéticos, anti-hipertensivos, hormônios esteróides e contraceptivos, anti-histamínicos e inibidores de protease, apresentam efeitos deletérios para o ganho de peso, que paradoxalmente aumentam o risco para o desenvolvimento de outras doenças, como DM2, hipertensão e dislipidemia [46,56]. Estudos sugerem que a diminuição do tempo de sono é um fator predisponente para o aparecimento da obesidade [57,58].

Além disso, o desenvolvimento da obesidade e a disfunção do sistema simpático apresentam uma relação bidirecional. Estudos epidemiológicos longitudinais observaram uma maior ativação simpática prévia no desenvolvimento da obesidade [59,60]. Os mecanismos propostos são o aumento crônico no fluxo simpático causando uma RI e hiperinsulinemia. A regulação do peso corporal é mediada principalmente pela modulação da saciedade, através da distensão gástrica, devido à ativação de nervos aferentes vagais e liberação de hormônios intestinais. E a atividade vagal também está envolvida no controle exercido pelos hormônios intestinais na entrega de nutrientes ao intestino, regulando a ingestão alimentar e o esvaziamento gástrico [61]. A segunda causa ocorre por diminuição da resposta β -adrenérgica, através de uma regulação negativa dos seus receptores, que são responsáveis por mediar o gasto energético em repouso e após a ingestão de alimentos. Esse mecanismo pode resultar em uma capacidade reduzida de dissipar energia e, como consequência, uma tendência ao ganho de peso [62].

1.1.4 Métodos de Avaliação

A obesidade pode ser avaliada utilizando outras medidas antropométricas, além do IMC, que podem avaliar aspectos específicos como obesidade central ou abdominal, gordura visceral ou gordura subcutânea. Alguns estudos utilizam medidas que refletem a distribuição da gordura

corporal (GC), avaliando a adiposidade central, que em comparação com a adiposidade total, apresenta associação mais consistente com o risco de DCV e morte [63,64]. No estudo INTERHEART, Yusuf e cols constataram que a obesidade abdominal, definida pelo aumento da circunferência da cintura (CC) e da relação cintura/ quadril (RCQ) foi preditiva de risco de infarto agudo do miocárdio (IAM), enquanto o IMC não apresentou associação significativa [63].

A CC tem sido recomendada como um biomarcador adicional para risco CV, apresentando alta correlação com a gordura intra-abdominal. O acúmulo de gordura intra-abdominal está associado a maior risco de doença metabólica e CV [26,65]. Já foi demonstrado que, para qualquer valor de IMC, a variação na CC é considerável, e em qualquer categoria de IMC, adultos com valores mais elevados de CC apresentam maior risco de desfechos adversos [66]. A diretriz para o manejo do sobrepeso e obesidade da *American Heart Association* enfatiza a importância de incluir a CC como fator de risco para determinar a necessidade de perda de peso e define que os pontos de corte ≥ 88 cm para mulheres e ≥ 102 cm para homens estão associados com maior risco de DCV [32].

A circunferência do pescoço (CP) é uma medida antropométrica que reflete a distribuição de tecido adiposo subcutâneo, sendo obtida de forma simples e prática, refletindo a distribuição de GC associada à gordura visceral, componentes da síndrome metabólica e RI [67,68]. A deposição de gordura ao redor do pescoço contribui para o colapso da faringe, desta forma, contribuindo para a maior prevalência de AOS em pessoas com obesidade, sendo considerada como um dos fatores preditivos juntamente com valores elevados de IMC [69,70].

Os dados antropométricos podem ser utilizados em conjunto através de índices, que incluem os mais comuns como a RCQ e a relação cintura/ estatura (RCE). Existem evidências de que a RCQ seja um bom marcador de aterosclerose precoce em comparação com outros parâmetros que avaliam a obesidade [71]. Enquanto a RCE pode ser considerada como o melhor parâmetro para identificação do risco cardiometabólico [72]. Dentre os indicadores antropométricos, outros índices são utilizados para avaliar a adiposidade como o índice de conicidade (Índice C), o índice de adiposidade corporal (IAC) e o índice de adiposidade visceral (IAV). O Índice C é um indicador com a finalidade de detectar a obesidade e a distribuição da GC. Esse índice é baseado na deposição de gordura do corpo, considerando que as pessoas que acumulam gordura em volta da região central do tronco têm a forma parecida com um duplo cone (dois cones com uma base comum), enquanto aquelas com menor quantidade de gordura na região central têm aparência de um cilindro [73]. Evidências sugerem que o Índice C seja um bom preditor de complicações CV [74].

O IAC é calculado a partir da medida da circunferência do quadril (CQ) e da estatura, tem como objetivo a avaliação da adiposidade corporal total, foi desenvolvido usando a absorciometria por raios X com dupla energia (DXA) como método de referência [75]. O IAV é um indicador capaz de identificar a distribuição e função do tecido adiposo, expressando indiretamente o risco CV. Devido a inclusão de parâmetros físicos e metabólicos, este indicador pode refletir a produção alterada de adipocitocinas, aumento de lipólise e AGL no plasma [76].

A avaliação da composição corporal pode ser feita por diversas ferramentas que são capazes de estimar a GC, entre elas pode ser utilizada a pesagem hidrostática, DXA, diluição isotópica, bioimpedância elétrica (BIA) e dobras cutâneas [26]. O método que avalia a composição corporal por dobras cutâneas não é preciso em indivíduos com obesidade, pois a gordura subcutânea não separa corretamente do músculo, desse modo não apresenta uma leitura precisa e confiável [77].

A BIA é utilizada para a avaliação da composição corporal, baseada na medida da resistência total do corpo à passagem de corrente elétrica de baixa amplitude e alta frequência, permitindo avaliar a resistência e a reatância [78]. A relação entre reatância e resistência reflete diferentes propriedades elétricas dos tecidos, os resultados podem ser afetados de várias maneiras por doenças, estado nutricional e grau de hidratação. A partir dos valores obtidos de resistência e reatância, utilizam-se equações preditivas para estimar a porcentagem da GC e outros parâmetros [79].

A DXA tem a capacidade de avaliar os três principais componentes do corpo, como o conteúdo mineral ósseo, massa magra e massa gorda, tanto em todo o corpo quanto em nível regional, bem como estimar a quantidade de tecido adiposo visceral [80]. Desta forma, tem sido utilizada para investigar os efeitos de intervenções ou doenças na composição corporal e a extensão da obesidade, além de quantificar o acúmulo de gordura androide e ginoide para investigações de risco CV [81,82].

1.1.5 Consequências

O tecido adiposo é um órgão endócrino dinâmico e metabolicamente ativo, que sintetiza e secreta substâncias bioativas, denominadas adipocinas que podem funcionar como moduladoras da inflamação, desempenhando inúmeros papéis no organismo [5,7]. A hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos, que ocorre na obesidade, proporciona aumento na liberação de citocinas e proteínas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6, proteína C-reativa

(PCR) e leptina e diminuição de IL-10 e adiponectina, que têm ação anti-inflamatória. As alterações nas concentrações séricas de citocinas/adipocinas, observadas em indivíduos com obesidade, contribuem para a inflamação sistêmica de baixo grau, favorecendo o desenvolvimento de alterações metabólicas como a RI e de DCV [7,83]. Portanto, a obesidade está relacionada ao desenvolvimento de outras doenças, como DM2, hipertensão, DCV, doenças da vesícula biliar, osteoartrite, AOS, algumas formas de câncer (endometrial, mamário, próstata e cólon) e a mortalidade [8,13].

1.1.5.1 Hiperleptinemia

A leptina é uma citocina secretada pelos adipócitos em proporção aproximada aos estoques de gordura. Na obesidade ocorre a hiperplasia desses adipócitos e por consequência tem maior liberação de leptina [84]. Além de regular os estoques de energia [84], a leptina aumenta a atividade do sistema nervoso simpático (SNS) ao se ligar aos receptores de leptina no sistema nervoso central e contribui para a hipertensão induzida pela obesidade [85]. Na obesidade pode ocorrer a hiperleptinemia que está associada à resistência a leptina, especificamente resistência aos efeitos anorexígenos e de redução do peso corporal [86].

1.1.5.2 Hipertensão

A prevalência de hipertensão está associada com o sobrepeso e obesidade [87]. Alguns estudos têm demonstrado que o excesso de peso é um dos principais fatores relacionados ao aumento da incidência de hipertensão no mundo [88,89]. A patogênese da hipertensão relacionada à obesidade está associada com a acentuação da ativação do SNS [90]. Os mecanismos que têm sido propostos como responsáveis por um aumento da atividade simpática na obesidade incluem a função prejudicada da sensibilidade do barorreceptor, aumento dos níveis de AGL circulantes, AOS, angiotensina II, insulina e leptina [88,90].

Os níveis predominantemente altos de atividade da renina plasmática, angiotensinogênio plasmático e aldosterona que estão associados a obesidade, podem elevar a PA [91,92]. A síntese elevada de angiotensinogênio causa a hipertrofia de adipócitos e leva à elevação da PA por meio das ações de angiotensina II, que induzem vasoconstrição sistêmica, retenção direta de sódio e água, e aumento da produção de aldosterona [88]. O estado

inflamatório de baixo grau predispõe a disfunção endotelial com consequente elevação da PA [88].

A hipoxemia também pode ocorrer na obesidade sem AOS. Deste modo, a hipoxemia induzida pela obesidade pode estimular quimiorreceptores periféricos, causando aumento compensatórios na ventilação e no SNS que contribuem para a hipertensão. No entanto, a presença da AOS coexistindo com a obesidade pode agravar a hipertensão [90].

1.1.5.3 Lesão Renal

Na obesidade ocorre ativação do SNS que estimula a reabsorção tubular renal de sódio, promovendo a liberação de renina, que ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A ativação do SRAA leva a maior formação de angiotensina II e aldosterona, que estimulam a reabsorção tubular renal de sódio. O aumento da reabsorção renal de sódio leva à vasodilatação renal compensatória que, em combinação com a elevação da PA, causa inicialmente o aumento da pressão hidrostática glomerular e hiperfiltração glomerular, o que pode exacerbar ainda mais a lesão renal [90].

1.1.5.4 Diabetes Tipo 2

A obesidade é um dos fatores de risco mais potente e apresenta relação com o aumento da prevalência de DM2, em cerca de 90% dos indivíduos, o DM2 é atribuível ao excesso de peso [93,94]. Na obesidade há prejuízo na tolerância à glicose, apresentando altos níveis de insulina circulante e sensibilidade reduzida às ações metabólicas da insulina, determinando a RI [88]. A redução das ações metabólicas da insulina pode resultar em regulação desordenada dos níveis de glicose, levando a hiperglicemia, devido ao prejuízo em algumas das ações da insulina, como a supressão da produção hepática de glicose e a captação de glicose nos tecidos sensíveis à insulina. A diminuição da produção de insulina e a RI também podem prejudicar o metabolismo dos adipócitos, resultando em lipólise aumentada e níveis elevados de AGL. O que leva o aumento da RI e diminuição da função das células β pancreáticas [95]. O acúmulo de gordura intra-abdominal apresenta correlação com a RI [96]. A distribuição de GC avaliada pela CC ou pela RCQ é considerada um preditor independente do risco de diabetes [97,98].

1.1.5.5 Sarcopenia

A obesidade pode independentemente levar à perda de massa e função muscular, devido ao impacto negativo de distúrbios metabólicos dependentes do tecido adiposo, como estresse oxidativo, inflamação e RI, causando diminuição da massa muscular[99]. Além disso, indivíduos com obesidade apresentam alta prevalência de DCNT que impactam no metabolismo muscular, no anabolismo e catabolismo [100]. A RI e as alterações inflamatórias podem favorecer ao catabolismo muscular promovendo a perda de massa muscular associada ao ganho de massa gorda [101,102]. As alterações metabólicas incrementais ao longo do tempo promovem a deposição de gordura com uma cascata pró-inflamatória de eventos, em conjunto a interferência com o tecido muscular biologicamente ativo, leva a um ciclo de feedback negativo que promove ganho progressivo na massa gorda e perda de massa magra e força muscular. Essas alterações são os principais fatores biológicos subjacentes à obesidade sarcopênica [103].

1.1.5.6 Doenças Cardiovasculares

A obesidade foi associada positivamente a fatores de risco para doença arterial coronariana, bem como a taxas aumentadas de eventos adversos incidentes de doença cardíaca coronária [104]. O acúmulo excessivo crônico de GC provoca adaptações do sistema CV com o objetivo de manter a homeostase do corpo inteiro. A obesidade produz uma variedade de adaptações estruturais e funcionais, incluindo aumento do débito cardíaco e a alteração da resistência periférica, a progressão induz remodelação ventricular com aumento das cavidades cardíacas e da parede que pode levar a hipertrofia do ventrículo esquerdo. O espessamento do ventrículo é acompanhado por uma diminuição na complacência da câmara diastólica, resultando na disfunção do ventrículo esquerdo [105]. Estudos têm demonstrado que o IMC assim como a obesidade abdominal são fatores de risco para DCV, e o aumento do IMC tem relação com a prevalência, extensão e gravidade da doença arterial coronariana [106,107]. A DCV foi a principal causa de anos de vida ajustados por incapacidade relacionada ao IMC elevado [108].

1.1.5.7 Câncer

O câncer é uma doença causada por relações complexas entre fatores genéticos, clínicos, ambientais e de estilo de vida [109]. Existem evidências de que a obesidade está relacionada com maior risco de morte por diferentes tipos de câncer tanto em homens quanto em mulheres [110]. O câncer e a obesidade podem ser associados por vias fisiopatológicas compartilhadas, incluindo inflamação sistêmica, desregulação de adipocinas, RI com hiperinsulinemia e hiperglicemia, disbiose e alterações do sistema imunológico [111].

1.1.5.8 Mortalidade

A obesidade está associada à mortalidade por todas as causas [112]. O IMC apresenta associação em forma de J com a mortalidade geral, o IMC de sobrepeso e obesidade foi associado a redução da expectativa de vida, com a maior parte da carga absoluta de mortalidade causada pela obesidade [113]. O aumento de 5 kg/m² do IMC se associou com risco 30% maior de mortalidade por todas as causas, sendo 40% maior para mortalidade vascular, 60–120% para mortalidade por diabetes, renal e hepática; 10% para neoplásica e 20% para mortalidade por doenças respiratórias e por todas as outras causas de mortes [114].

1.1.5.9 Apneia Obstrutiva do Sono

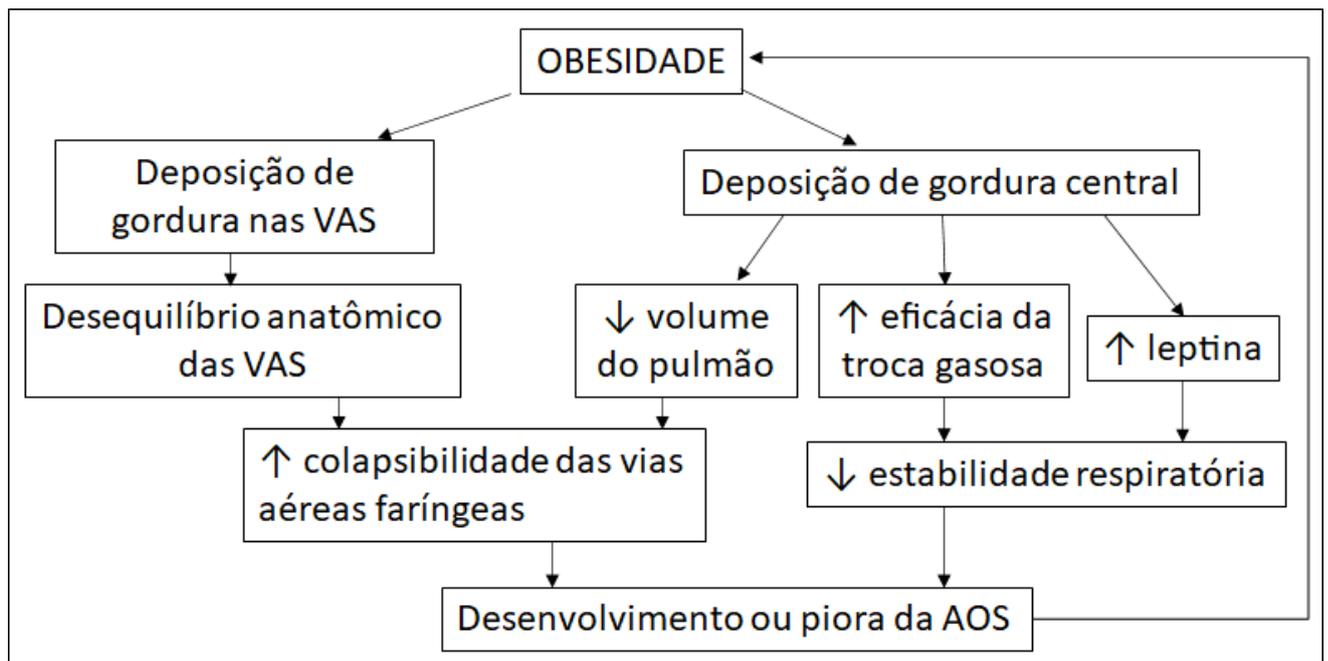
O excesso de peso corporal é o principal fator de risco para AOS, sendo responsável pela incidência e progressão do distúrbio respiratório do sono [18]. O IMC e a elevação da CC correlacionam-se com a gravidade da AOS [115]. Algumas condições que estão relacionadas à obesidade, como estresse oxidativo, inflamação sistêmica, acúmulo de gordura visceral, dislipidemia, RI e aumento da atividade simpática podem ocorrer como manifestações associadas à AOS [116,117]. A AOS e a obesidade além de serem importantes fatores de risco para distúrbios metabólicos, também podem atuar sinergicamente no prejuízo a saúde [116].

A obesidade é a principal causa de estreitamento da VAS, logo é um importante preditor de AOS [118]. A obesidade pode favorecer o desenvolvimento da AOS devido à excessiva deposição de gordura em dois lugares distintos. Pode ocorrer o aumento das estruturas de tecidos moles dentro e ao redor das vias aéreas, devido um excesso de deposição de gordura, principalmente na região perifaríngea, contribuindo significativamente para o estreitamento das

vias aéreas faríngeas [119,120]. A obesidade também está associada a uma redução significativa do volume pulmonar, como capacidade residual funcional e volume residual expiratório devido à diminuição da complacência da parede torácica [121]. O aumento da eficácia das trocas gasosas é devido a um baixo volume pulmonar, espaço morto, taxa metabólica e débito cardíaco, e alto dióxido de carbono arterial, que são comuns em pessoas com obesidade e AOS [122].

Na adiposidade central além de haver redução na complacência torácica e na capacidade residual funcional, pode ocorrer aumento na demanda de oxigênio, por conseguinte, aumenta a prevalência e a gravidade da AOS [123,124]. A figura 1 demonstra como as alterações fisiopatológicas da obesidade pode desenvolver ou agravar a AOS, da mesma forma como AOS pode acarretar a obesidade.

Figura 1 – Relação entre obesidade e AOS.



Nota: VAS, vias aéreas superiores; AOS, apneia obstrutiva do sono.
Fonte: Adaptada ISONO, 2012 [125].

O excesso de peso que ocorre por fatores ambientais e genéticos tem como consequência diversas patologias, dentre elas a DCV que é um dos problemas de saúde pública mais importantes do mundo, assim como a AOS associada com a obesidade aumenta o risco de morte por DCV [126,127]. A AOS também aumenta o risco de morte e está associado com aumento de 14% de morte súbita por causas CV [128].

1.1.6 Benefícios da Perda de Peso

O manejo e o tratamento da obesidade apresentam como objetivo a perda de peso, bem como a redução do risco e melhoria da saúde que são igualmente importantes. O tratamento da obesidade inclui o manejo das comorbidades, a melhoria da qualidade de vida e o bem-estar dos pacientes [30]. A redução na ingestão calórica é o componente essencial de qualquer intervenção no estilo de vida no tratamento da obesidade [31]. A perda de peso moderada tem múltiplos benefícios metabólicos e CV [129].

A perda de peso pode alterar o número de células mononucleares no sangue periférico, que são uma fonte de citocinas pró-inflamatórias [130]. A redução no tecido adiposo pode diminuir o volume de adipócitos e pré-adipócitos, e o número de células endoteliais e macrófagos. Além da redução dos mediadores pró-inflamatórios e níveis circulantes de leptina, pode aumentar a expressão de mediadores anti-inflamatórios, atenuando a inflamação crônica [130,131].

A função metabólica exibe benefícios com a perda de peso, sendo importantes modificações à saúde, incluindo diminuição do volume de tecido adiposo intra-abdominal, conteúdo de TG intra-hepáticos, PA sistólica (PAS) e concentração de TG no plasma e aumento da sensibilidade à insulina e função das células β , que são importantes na prevenção e controle da DM2 [129]. Além disso, a perda de peso reduz o risco de certos tipos de câncer e de diversas comorbidades com impacto positivo a longo prazo na mortalidade CV [132]. Um estudo observou que o risco de desenvolver câncer foi significativamente menor no grupo com perda de peso sustentada por um período de 10 anos para a taxa de câncer em mulheres e a relação foi semelhante para os cânceres relacionados à obesidade[133].

1.2 **Apneia Obstrutiva do Sono**

1.2.1 Definição

De acordo com a *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* e *Sleep Research Society*, o sono é essencial para a saúde e o bem-estar, além de ser importante para a função cognitiva, saúde mental, CV, cerebrovascular e metabólica [134]. O sono pode ser afetado por diversos distúrbios respiratórios, dentre várias causas, a mais prevalente é a AOS [135]. A AOS

é um distúrbio que consiste na respiração desordenada durante o sono, caracterizada por colapso intermitente completo ou parcial, das vias aéreas que levam à desordem dos gases sanguíneos, hipoxemia e hipercapnia, podendo ativar o sistema simpático [136,137]. A apneia é definida como uma interrupção do fluxo de ar inspiratório com duração de 10 segundos ou mais, enquanto na hipopneia ocorre redução no fluxo de ar por um período mínimo de 10 segundos, causando dessaturação de oxigênio e episódios de aumento do esforço respiratório devido a obstrução parcial das VAS [138,139].

As apneias podem ser classificadas em três tipos: centrais, obstrutivas e mistas. A apneia central do sono é caracterizada por uma retirada completa do impulso respiratório central para os músculos inspiratórios, incluindo o diafragma, e resulta na ausência simultânea de fluxo aéreo naso-oral e excursões toracoabdominais. Na AOS, os músculos inspiratórios torácicos incluindo o diafragma são ativos, portanto são vistas excursões toracoabdominais. A ausência de fluxo aéreo resulta da oclusão das VAS causada pela perda do tônus muscular do dilatador faríngeo, com conseqüente colapso faríngeo [140]. A apneia mista tem um componente central inicial seguido por um componente obstrutivo [140]. Os episódios de apneia-hipopneia podem causar uma queda na saturação de oxigênio no sangue que desencadeia a resposta neural autônoma levando a microdespertares com asfixia noturna e falta de ar [141]. Essas alterações podem causar manifestações diurnas como sono não reparador, sonolência excessiva, baixa concentração, cansaço e fadiga [141,142].

1.2.2 Epidemiologia

Recentemente foi estimado que a AOS afeta cerca de 1 bilhão de adultos entre 30 e 69 anos em todo o mundo, alcançando prevalência superior a 50% em alguns países[143]. Senaratna e cols. realizaram uma revisão sistemática e estimaram que 9 a 38% dos adultos, da população em geral, apresentam AOS (IAH ≥ 5 eventos/hora) com maior prevalência em homens, idosos e obesos [20]. A prevalência de AOS aumenta com a idade, com prevalência 2 a 3 vezes maior em idosos, acima de 65 anos, em comparação com os adultos de meia idade, 45 a 64 anos [144,145].

A prevalência e progressão da AOS difere por gênero. Nos homens a AOS é mais prevalente do que nas mulheres, porém nas mulheres a prevalência aumenta após a menopausa. As mulheres na pré-menopausa com AOS apresentam uma proteção das disfunções que ocorrem na apneia, sendo baseada nas diferenças mecânicas das VAS, proteção contra estresse

inflamatório e oxidativo, níveis mais elevados de hormônios sexuais, como estradiol e progesterona, além de deposição de tecido adiposo subcutâneo. Já os homens que apresentam maior prevalência de AOS está associada à maior suscetibilidade à RI, disfunção das células β pancreáticas e maior deposição de gordura visceral. Com o envelhecimento, a prevalência de AOS se torna semelhante entre os sexos, principalmente devido à perda da proteção dos hormônios sexuais nas mulheres e as alterações da secreção e ação da insulina [146].

Em um estudo realizado nos Estados Unidos, publicado em 2013, a prevalência de AOS moderada à grave (IAH ≥ 15 eventos/hora) foi estimada nos homens em 10% (30-49 anos) e 17% (50- 70 anos) e nas mulheres em 3% (30-49 anos) e 9% (50 – 70 anos). Essas estimativas são substancialmente mais altas do que há duas décadas atrás e refletem aumentos consideráveis na prevalência que variam de 14% a 55%, dependendo do subgrupo[147].

O Brasil está entre os dez países com maior número estimado de indivíduos com AOS, com prevalência estimada em 49,7% para apneia leve, moderada ou grave (IAH ≥ 5 eventos/h) e 26,0% para apneia moderada à grave (IAH ≥ 15 eventos/h) [143]. O estudo EPISONO realizado com indivíduos da cidade de São Paulo observou prevalência de AOS de 32,9%, sendo maior nos indivíduos com obesidade 64,1% [148]. O estudo ELSA observou que os participantes com AOS eram predominantemente do sexo masculino, mais velhos, apresentando maior frequência na raça mista e com maior excesso de peso, obesidade e comorbidades, incluindo hipertensão, DM2, dislipidemia, além dos indivíduos com consumo excessivo de álcool e que praticavam menos atividade física [149]. Estima-se que o excesso de peso seja responsável por 41% de todos os casos e 58% dos casos moderadas e graves de AOS, e um aumento de 10% no peso prevê um aumento de 6 vezes na probabilidade de desenvolver AOS [18,123].

1.2.3 Mecanismos Fisiopatológicos

A fisiopatologia da AOS é complexa e pode envolver quatro principais fenótipos, como o estreitamento/colapso da VAS, ineficiência dos músculos dilatadores das VAS, baixo limiar de excitação e controle ventilatório [150]. O colapso recorrente das VAS é a principal causa de AOS que ocorre durante o sono devido ao desbalanço entre a atividade dos músculos dilatadores da faringe e a pressão intraluminal negativa durante a inspiração [136,151]. A luz da faringe pode estreitar por diversos fatores, que incluem as forças adesivas da mucosa, o tônus vasomotor, a flexão do pescoço, a abertura e o deslocamento inferior da mandíbula, a força da

gravidade, a resistência nasal aumentada, a colapsabilidade faríngea e o aumento da complacência dinâmica. Entretanto, as forças que dilatam a faringe incluem a tração caudal torácica pelo aumento do volume pulmonar e a extensão do pescoço [136].

Diversos processos anatômicos podem comprometer a perviedade das VAS, incluindo alterações nas estruturas craniofaciais, amígdalas aumentadas, edema das VAS, diminuição do volume pulmonar e, principalmente, obesidade [21,152]. As alterações na estrutura craniofacial que podem ocorrer na AOS, diminuem o tamanho do lúmen das vias aéreas da faringe, levando a uma maior probabilidade de colapso da faringe. O calibre das VAS na região retropalatal e retroglossal em pacientes com AOS é menor, enquanto as paredes laterais da faringe são maiores, em relação aos indivíduos sem apneia [119].

O controle ventilatório instável da respiração é outra causa que predispõe a AOS, pois afeta o controle da permeabilidade das VAS durante o sono. Devido as grandes oscilações no controle ventilatório, há grandes oscilações na atividade do motoneurônio das VAS que são maiores do que as oscilações nos músculos da bomba da parede torácica, como o diafragma [153]. Esse desequilíbrio nas atividades de controle motor desses dois grupos musculares pode resultar em grandes flutuações no calibre das VAS ao ponto de oclusão [154].

Os fatores de risco para AOS provavelmente atuam através de um ou mais mecanismos patogênicos que podem predominar em cada paciente e dar origem ao distúrbio [21]. Durante a vigília, a via aérea é mantida aberta pela alta atividade dos numerosos músculos dilatadores da VAS. No entanto, após o início do sono a atividade muscular é diminuída, o que pode levar ao colapso repetitivo das VAS [155].

O colapso das VAS pode ocorrer no período de *rapid eye movement* (REM) e *non-rapid eye movement* (não-REM), a interrupção dos estímulos excitatórios noradrenérgicos e serotoninérgicos para os neurônios motores das VAS durante o sono REM reduz ainda mais a atividade da musculatura da faringe e aumenta substancialmente a propensão para esse colapso [156,157]. As apneias e hipopneias durante o sono REM duram mais e estão associadas a uma dessaturação de oxigênio significativamente maior [123]. O sono REM representa aproximadamente 20% do tempo total de sono e concentra-se principalmente na segunda metade do período de sono, está relacionado ao aumento da ativação simpática e à redução do tônus vagal de forma mais acentuada em indivíduos com AOS, desta forma induz além do aumento da frequência cardíaca (FC) e PA, também um aumento na demanda metabólica do miocárdio [158,159].

Os hormônios e citocinas relacionados à obesidade, como a leptina, podem prejudicar as interações neuro-anatômicas necessárias para uma respiração estável, aumentando assim a

frequência da AOS [125]. A leptina tem a capacidade de aumentar o controle neuromuscular da faringe, pode estar relacionada a um aumento do impulso ventilatório [160]. Polotsky e cols verificaram que a deficiência de leptina foi associada a diminuições acentuadas nas respostas neuromusculares faríngeas ativas [160].

1.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da AOS é realizado com base na avaliação abrangente do sono, que inclui história clínica completa que documenta sinais ou sintomas, como sonolência diurna excessiva, dores de cabeça pela manhã, ronco, apneia testemunhada ou dificuldade de concentração, episódios de engasgo ou asfixia durante o sono, exame físico e revisão do histórico médico para comorbidades relevantes e outros fatores de risco [161]. Os pacientes com suspeita de AOS após essa avaliação inicial são submetidos a avaliação do sono durante a noite, medindo vários sinais fisiológicos, particularmente o fluxo de ar e o esforço respiratório. Eventos respiratórios obstrutivos são designados como cessação completa ou redução significativa no fluxo aéreo, apneia e hipopneia, respectivamente [162].

O diagnóstico da AOS pode ser realizado com base no índice de apneia-hipopneia (IAH) que reflete o número total de apneias e hipopneias por hora de sono [163]. O índice de distúrbio respiratório (IDR) também tem sido utilizado e compreende o IAH e ao esforço respiratório associado ao despertar (RERA) por hora de sono [164]. O RERA ocorre com o achatamento da pressão nasal inspiratória por 10 segundos ou mais, causando despertar do sono, porém não atende aos critérios de apneia ou hipopneia [165].

A AASM com base na Terceira edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono, define a presença da AOS quando $IDR \geq 5$ eventos/h associado aos sintomas típicos da AOS como sonolência diurna, fadiga, ronco alto e apneias presenciadas ou $IDR \geq 15$ eventos por hora mesmo na ausência de sintomas [164]. A gravidade da AOS pode ser categorizada de acordo com o IAH (eventos/h) em leve (≥ 05 e < 15), moderada (≥ 15 e < 30) ou grave (≥ 30) [135,139]. Os eventos apneicos levam a reduções na saturação de oxigênio no sangue apresentando hipóxia intermitente [152]. A redução do oxigênio e as elevações no dióxido de carbono no sangue são detectadas pelos quimiorreceptores no cérebro e nos corpos carotídeos, que desencadeiam micro excitações breves e resultam em fragmentação do sono [166].

A polissonografia é considerada o exame padrão ouro para o diagnóstico da AOS, essa técnica avalia parâmetros fisiológicos do sono, incluindo a dinâmica cerebral da

eletroencefalografia, movimentos oculares, atividade muscular, fisiologia do coração e função respiratória [167]. No entanto, a polissonografia é limitada devido ao alto custo e o requisito de avaliação noturna em uma clínica de análise. Portanto, alguns outros dispositivos têm sido utilizados para o diagnóstico da AOS [168,169]. Métodos de diagnóstico mais simples usando medidas como fluxo aéreo, esforço respiratório e /ou eventos de dessaturação de oxigênio no sangue durante o sono também fornecem diagnósticos precisos [20].

Os dispositivos portáteis têm sido utilizados para rastrear e diagnosticar a AOS. A tonometria arterial periférica (PAT) é utilizada em um dispositivo portátil validado para parâmetros respiratórios do sono. O dispositivo Watch-PAT detecta de forma indireta a apneia e hipopneia através da avaliação das alterações do volume arterial periférico, mediadas por receptores α -adrenérgicos do músculo liso vascular, em conjunto com oximetria de pulso e actigrafia para avaliar distúrbios respiratórios [170].

A associação da impressão subjetiva, que inclui a história clínica com exame físico, com o resultado do IAH permite um diagnóstico mais fidedigno da AOS [136]. Os questionários de triagem têm sido utilizados para rastrear pacientes com suspeita de AOS que posteriormente podem ser submetidos a estudos do sono, visto que esse é mais oneroso. O teste de triagem ideal para avaliar pacientes com suspeita de AOS deve apresentar alta sensibilidade com especificidade aceitável para evitar casos ausentes [171]. Diversos questionários têm sido utilizados para avaliar a AOS, entre eles o questionário STOP-Bang e o questionário Berlim apresentam boa sensibilidade e especificidade, como ferramenta de triagem para AOS [172,173].

O questionário Berlim, apresenta sensibilidade de 0,77 e especificidade de 0,44, inclui perguntas sobre os fatores de risco AOS, como comportamento de ronco, sonolência ou fadiga no horário de trabalho e presença de obesidade ou hipertensão [161,174]. Outro questionário validado e frequentemente utilizado para rastrear distúrbios do sono é a Escala de sonolência de Epworth (ESE) que apresenta sensibilidade de 0,47 e especificidade de 0,62 [161,175]. A ESE é um questionário curto e autoaplicável que consiste em oito perguntas para avaliar a probabilidade de adormecer em situações cotidianas que envolvem baixos níveis de estimulação, relativamente imóvel e relaxado [176].

1.2.5 Apneia Obstrutiva do Sono e Doenças Cardiometabólicas

O sono normal, sem alterações, proporciona um período de tempo com baixo estresse fisiológico, sendo o ideal para o sistema CV. Durante o sono a atividade simpática diminui e a atividade parassimpática aumenta, com a diminuição da PA e da FC [177]. Os eventos da AOS à noite são acompanhados por alterações agudas nos parâmetros CV, que ocorre com o aumento da atividade simpática devido à estimulação quimiorreflexa, desencadeada pela redução da pressão de oxigênio arterial e pela hipercapnia, e representa um dos principais fatores responsáveis pelos aumentos da PA e da FC que acompanham a retomada da ventilação após cada episódio apneico [139]. Dentre as DCV associadas com a AOS, a hipertensão é a que apresenta associação mais consolidada [161].

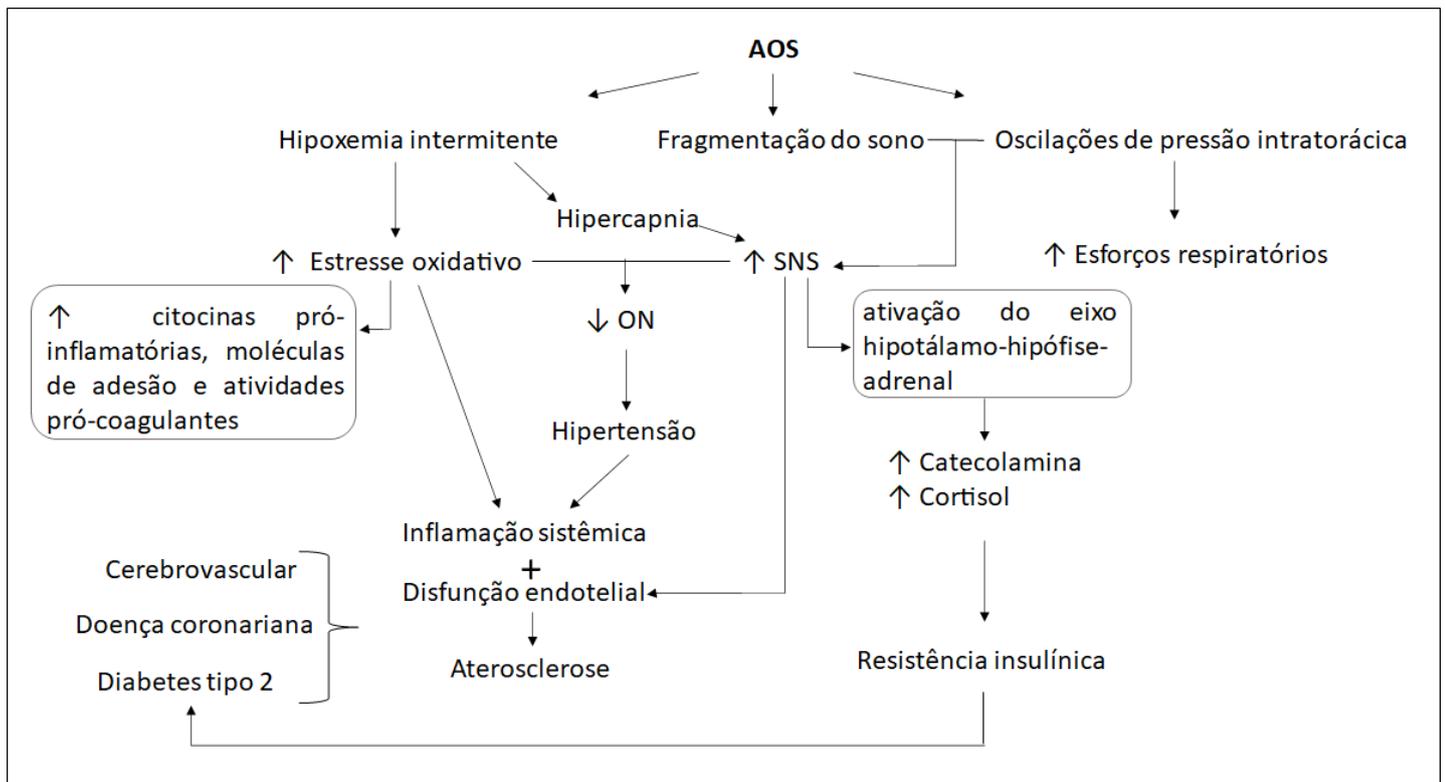
A AOS está associada ao aumento da sonolência diurna, maior probabilidade de acidentes de trânsito, prejuízo na qualidade de vida, no humor e no desempenho cognitivo, além de ser um fator de risco adicional e independente para DCV [178]. A AOS apresentam quatro consequências adversas agudas na saúde CV como (1) anormalidades dos gases sanguíneos arteriais com hipoxemia intermitente - reoxigenação e flutuações na pressão parcial de gás carbônico, (2) despertares excessivos, (3) diminuição da atividade parassimpática e (4) aumento da atividade simpática, e grandes oscilações de pressão intratorácica negativa [177]. Esses eventos iniciam uma cascata de processos interativos que contribuem para resultados adversos à saúde [179].

A AOS está associada ao remodelamento vascular e a disfunção endotelial que pode predispor a eventos CV [22,180]. Na AOS ocorre a hipóxia intermitente que aumenta a inflamação sistêmica e vascular, promove o estresse oxidativo pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e substâncias pró-coagulantes, fatores derivados de adipócitos, como adiponectina, leptina e resistina [181]. [182]. A hiperatividade simpática e a diminuição do óxido nítrico (ON) induzida pelo estresse oxidativo levam à hipertensão [183]. Tanto a hipertensão quanto a inflamação promovem desregulação metabólica, inflamação sistêmica e disfunção endotelial, favorecendo a aterosclerose e contribuindo para diversas morbimortalidades crônica de múltiplos órgãos [182].

A AOS de moderada à grave é associada a um risco aumentado de doença arterial coronariana, arritmias e acidente vascular cerebral, bem como alta prevalência de insuficiência cardíaca [184]. Os despertares recorrentes também ativam o SNS podendo levar a disfunção endotelial [183]. As oscilações de pressão intratorácica, que resultam de esforços respiratórios contra uma VAS obstruída, aumentam a pré-carga e a pós-carga cardíaca que também podem contribuir para a disfunção endotelial observada na AOS [179,183].

A inflamação sistêmica apresenta associação com a AOS, demonstrada por níveis aumentados de biomarcadores inflamatórios circulantes, como PCR, leptina, IL, TNF- α , molécula de adesão intercelular, fator de crescimento endotelial vascular [185]. A AOS é considerada uma doença inflamatória crônica de baixo grau [186]. E a fragmentação do sono ocorre devido ao aumento do esforço respiratório contra uma via aérea obstruída e a hipoxemia e hipercapnia, que também contribui para a atividade simpática e ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando a secreção de catecolaminas e aumentando a liberação de cortisol [179,187]. A AOS pode contribuir para o desenvolvimento da RI e do DM2, por levar a um efeito deletério nos componentes da regulação da glicose [188]. A figura 2 apresenta a AOS e algumas de suas consequências cardiometabólicas.

Figura 2 – Consequências cardiometabólicas na AOS.



Nota: AOS, apneia obstrutiva do sono; ON, óxido nítrico; SNS, sistema nervoso simpático.
Fonte: A autora, 2022.

As concentrações nos hormônios contrarreguladores como o hormônio do crescimento (GH) e o cortisol são elevadas na privação do sono e contribuem para alterações nos componentes da regulação da glicose. A exposição prolongada dos tecidos periféricos a níveis mais altos de GH pode afetar adversamente a regulação da glicose, induzindo uma rápida

diminuição na captação muscular de glicose, e concentrações elevadas de cortisol noturno resultando em redução da sensibilidade à insulina [188,189].

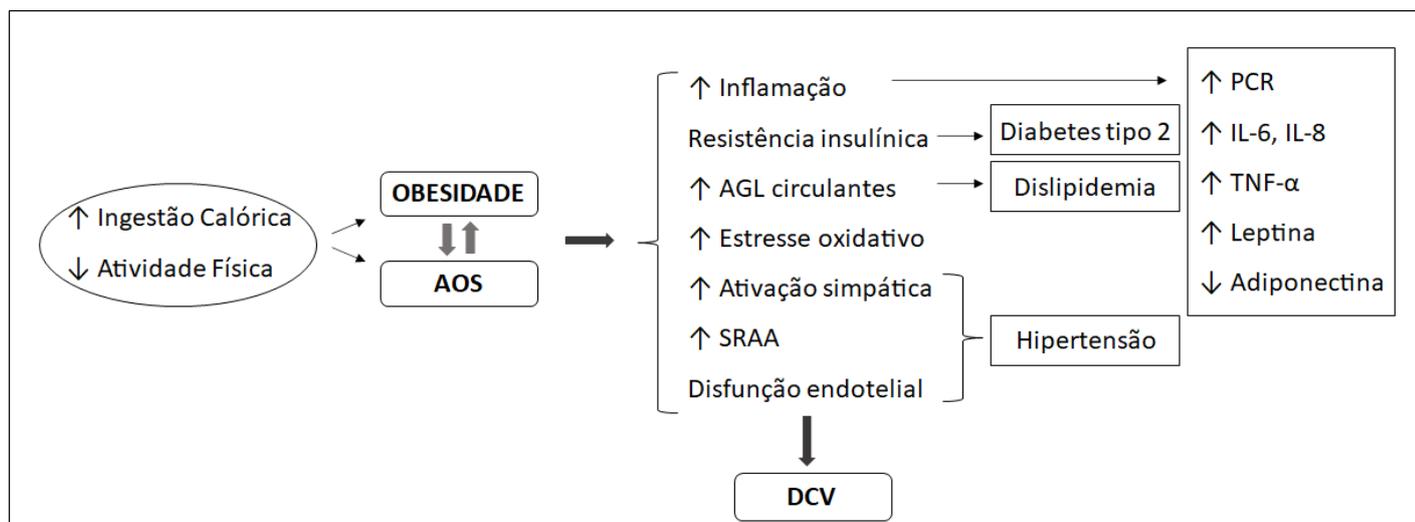
1.2.6 Apneia Obstrutiva do Sono, Obesidade e Doenças Cardiovasculares

As oscilações rápidas e repetitivas na desoxigenação /reoxigenação que ocorrem na AOS geram EROs e levam à peroxidação lipídica. A lipotoxicidade também pode gerar EROs e ativar vias pró-inflamatórias que levam à RI [152]. Pacientes com AOS tem maior predisposição para o ganho de peso [190]. Níveis plasmáticos de grelina e leptina são significativamente mais altos em pacientes com AOS [191]. A obesidade também apresenta níveis mais altos de leptina e exibe resistência à leptina [192]. A resistência à leptina pode contribuir para o desenvolvimento de distúrbios respiratórios do sono e as ações pró-inflamatórias da leptina associadas com a lesão oxidativa exercem efeitos deletérios na ativação do nervo simpático, a hipertensão e as complicações neurológicas e metabólicas CV na AOS [16,193].

Os distúrbios do sono são um fator de risco significativo para obesidade, hipertensão, DM2, IAM, acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana [194]. Indivíduos com AOS além de apresentar risco aumentado de desenvolver comorbidades CV, também apresentam piores resultados relacionados à DCV [161]. Evidências mostraram uma associação entre IAH maior que 30 eventos por hora e maior mortalidade por todas as causas [169].

A obesidade e a AOS estão associadas a inúmeras doenças comuns e afetam especialmente o sistema CV. A AOS e obesidade têm papéis interativos na patogênese ou progressão de muitas dessas condições [25]. A figura 3 apresenta o mecanismo da obesidade e da AOS, suas alterações metabólicas e o desencadeamento de DCV.

Figura 3 – Mecanismo da obesidade e AOS.



Nota: AOS, apneia obstrutiva do sono; AGL, ácidos graxos livres; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; PCR, proteína C-reativa; IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral.

Fonte: Adaptado Salman e cols[195]

A AOS por si só causa um remodelamento cardíaco com dilatação atrial, hipertrofia ventricular esquerda, aumento de volume, aumento de massa e redução da função sistólica [196]. Um estudo de coorte prospectivo observou que o índice de incremento (*augmentation index*, Aix) à noite apresentou associação com o IAH, também observou que Aix foi associado com a PCR. Essa inflamação sistêmica de baixo grau que ocorre nos pacientes com AOS pode potencializar a inflamação vascular, disfunção endotelial e conseqüentemente aterosclerose [197]. E quanto maior a gravidade da AOS proporciona uma maior elevação da pressão central, pressão de aumento (*augmentation pressure*, AP) e Aix [198]. E quando a AOS está associado à obesidade pode acelerar o enrijecimento arterial avaliado pelo Aix, AP e razão de viabilidade subendocárdica [23].

1.2.7 Tratamento

O principal tratamento para AOS tem sido a terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) [199]. Os dispositivos de CPAP consistem em uma máscara nasal ou oronasal conectada a um gerador de fluxo que é ajustado para uma pressão específica para produzir uma força suficiente para manter a permeabilidade das vias aéreas e superar os distúrbios respiratórios. A assistência ventilatória durante o sono reduz a fragmentação do sono e supera os sintomas de AOS. Esse método trata de forma efetiva a AOS levando a redução no escore de sonolência, depressão diurnas e melhora na qualidade de vida [199,200]. No entanto, a

eficácia pode ser limitada pela não adesão do paciente, o que não é incomum e pode ser causado por vários fatores [201].

Os aparelhos orais são outra forma de tratamento, são dispositivos mecânicos de avanço mandibular e dispositivos de retenção de língua, funcionam ampliando mecanicamente as VAS, deslocando a língua para frente e reduzindo a colapsibilidade retroglossal durante o sono [202]. Os aparelhos orais são capazes de reduzir o IAH que consecutivamente diminui a frequência e a intensidade do ronco, melhora a qualidade do sono e qualidade de vida. Os aparelhos orais são recomendados para o tratamento de ronco ou AOS leve a moderada. Assim como o tratamento com o CPAP, os aparelhos orais apresentam número substancial de desistência do tratamento, além de também ocasionarem efeitos colaterais [203].

A posição do sono pode afetar o tamanho e a perviedade das vias aéreas, com uma diminuição na área das VAS, particularmente na dimensão lateral. A terapia posicional consiste em um método que mantém o paciente em uma posição não supina. A terapia posicional é uma terapia secundária eficaz ou pode ser um complemento às terapias primárias para AOS em pacientes com baixo IAH [161,204]. Os tratamentos como CPAP, aparelhos orais e a terapia posicional são terapias crônicas que devem ter acompanhamento regular e contínuo para monitorar a adesão à terapia, efeitos colaterais, desenvolvimento de complicações médicas relacionadas à AOS e resolução contínua dos sintomas [204].

O excesso de peso está associado ao aumento da gravidade da AOS [18,123]. Contudo, a perda de peso fornece melhorias nos eventos respiratórios durante sono, qualidade do sono, sonolência subjetiva, sintomas de depressão e imagem corporal. Essas mudanças estão envolvidas na melhoria na qualidade de vida [205]. Estudos tem demonstrado que a perda de peso bem sucedida através da dieta e a redução da CC podem melhorar o IAH em pessoas com obesidade e AOS, sendo recomendada para todos os indivíduos com excesso de peso apresentando AOS [206,207]. Johansson e Cols verificaram que uma perda de peso induzida pela dieta produziu redução mais acentuada do IAH nos pacientes com AOS grave do que naqueles com AOS moderada, e observaram uma associação dose-resposta entre perda de peso e melhora no IAH [208].

1.3 Perda Ponderal e Apneia Obstrutiva do Sono

O gerenciamento e o tratamento da obesidade têm como objetivo a perda ponderal, além de reduzir o risco e gerar melhoria da saúde [30]. O IMC de obesidade está associado com

maior risco de DCV e mortalidade, desta forma as diretrizes recomendam que pessoas com excesso de peso e obesidade tenham uma redução de 5% a 10% no peso corporal [34]. Um estudo de coorte demonstrou que a perda de peso de 5 a 10% permite melhora clinicamente significativa na PA, lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein*, HDL)-colesterol (C), TG e glicemia de jejum, com uma melhora dos fatores de risco CV [209]. A perda de peso de pelo menos 5% e a modificação do estilo de vida apresentam benefícios clínicos importantes [30,210].

A perda de peso deve ser realizada com base no balanço energético negativo, as dietas podem funcionar se atingirem uma ingestão calórica reduzida em relação ao gasto energético. Várias abordagens dietéticas atingem a redução do peso, entre elas as que apresentam perda efetiva de peso são, os planos alimentares com ingestão ajustada para o peso corporal, déficit de energia ou dietas baseadas em evidências que restringe certos tipos de alimentos para criar um déficit de energia [211]. A perda de peso alcançada pela intervenção no estilo de vida apresenta inúmeros benefícios, como a melhora no perfil lipídico, redução ponderada da PAS e diastólica (PAD) de aproximadamente 3 e 2 mmHg, respectivamente, e conseqüentemente redução do risco de DCV [32].

A diretriz da *American Thoracic Society* sobre o papel do manejo do peso corporal no tratamento da AOS incentiva restrição calórica para todos os pacientes com AOS que apresentem IMC superior a 25 kg /m² [28]. A perda de peso está associada a melhora da AOS, pois induz diminuição na resistência do compartimento superior ou central das vias aéreas, seguida por melhorias nos parâmetros resistivos periféricos e mecânicos elásticos [212]. Foster e cols. observaram maiores benefícios na perda de peso, quanto maior a perda ponderal e mais grave a AOS [206]. Nos indivíduos com AOS a perda de peso está relacionada com uma melhora do IAH e a redução deste índice parece estar associada a uma diminuição no risco CV [206].

Um estudo de revisão sistemática e metanálise avaliou a estratégia de tratamento com intervenções dietéticas e de estilo de vida para perda de peso na AOS, e sugeriu que a redução do peso resulta em melhorias nos parâmetros de AOS como a diminuição no IAH. A redução do índice de dessaturação de oxigênio (IDO) de 4% também foi observada em parte dos estudos analisados [213]. Estima-se que a perda de peso de 10% produz um declínio de 26% no IAH [123]. O estudo Sleep AHEAD (Ação para a Saúde em Diabetes) realizou uma intervenção intensa no estilo de vida com dieta altamente restritiva (11 a 15 kcal por kg de peso) e 175 minutos de atividade física com intensidade moderada em pacientes com AOS e DM2, tendo verificado melhora na gravidade da AOS no período de 10 anos [214].

Georgoulis e cols. observaram que os eventos respiratórios e os índices de oximetria melhoraram com a perda de peso e as melhorias foram proporcionais ao grau de perda de peso. Portanto, uma perda de peso $<5\%$ pode reduzir os eventos respiratórios, mas uma perda de peso $\geq 5\%$ e principalmente $\geq 10\%$ foi necessária para reduzir a prevalência de AOS grave [215]. Uma meta-análise recente verificou que a modificação do estilo de vida em pacientes com AOS, resultando na diminuição do IMC, proporciona mudanças significativas em fatores de risco cardiometabólicos [216]. Hudgel e cols. observaram que a perda de peso e a modificação do estilo de vida, foram associadas com redução na concentração plasmática de fatores associados com aumento no risco de DCV e importantes mediadores inflamatórios [217].

A obesidade é uma epidemia global crescente e está associada com maior risco de doenças, como AOS e DCV, que também estão em ascensão. Portanto, a perda de peso é uma estratégia eficaz para melhora metabólica, inflamatória, vascular e da qualidade de vida [26,218]. No presente momento, utilizando uma ampla busca bibliográfica, foi encontrado um número muito reduzido de estudos nos quais foram avaliados os efeitos da perda ponderal sobre alterações metabólicas, inflamatórias e vasculares em indivíduos com obesidade e AOS [36,37]. Dessa forma, questiona-se se a perda ponderal em pessoas com obesidade e AOS moderada à grave traria mais benefícios vasculares, metabólicos e inflamatórios do que naqueles com AOS leve e ausente. A realização do presente estudo se justifica pela escassez de dados na literatura e pela importância da perda de peso em indivíduos com obesidade e AOS moderada à grave, para redução do risco de morbidade e mortalidade, através da intervenção nutricional.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito da intervenção nutricional com perda ponderal sobre a função endotelial e rigidez arterial em indivíduos com obesidade e apneia obstrutiva do sono.

2.2 Objetivos Específicos

Em indivíduos com obesidade e apneia obstrutiva do sono, avaliar os efeitos da perda ponderal com uma dieta hipocalórica sobre:

- a) Adiposidade corporal total e central
- b) Pressão arterial periférica
- c) Parâmetros hemodinâmicos centrais
- d) Sistema nervoso autonômico
- e) Resistência à insulina
- f) Marcadores inflamatórios
- g) Força de pressão palmar
- h) Comparar os indivíduos com AOS moderada ou grave e AOS leve ou ausente

3 MÉTODOS

3.1 Casuística

Estudo prospectivo de intervenção realizado na Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA), no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da sua inclusão no estudo (Apêndice A).

3.2 Critérios de Elegibilidade

3.2.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes ambulatoriais com idade entre 40 e 70 anos;
- Ambos os sexos;
- $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e $< 40 \text{ kg/m}^2$;
- Consumo alimentar habitual mantido por pelo menos quatro semanas.

3.2.2 Critérios de Exclusão

- Pressão arterial sistólica ≥ 160 e/ou diastólica ≥ 100 mmHg;
- Diabetes *mellitus* e/ou uso de insulina;
- Terapia de reposição hormonal;
- Evidências de hipertensão secundária;
- Alterações da função tireoidiana clinicamente evidentes;
- Doenças renais com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ou hepáticas agudas ou crônicas;
- História de câncer nos últimos 5 anos;
- Doença coronária clinicamente evidente com história prévia de IAM e/ou revascularização miocárdica, sinais clínicos de insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca ou doença valvar clinicamente significativa;
- Acidente vascular cerebral prévio;

- Evidências de obesidade primária (genética) e obesidade secundária (endócrina);
- Uso de medicamentos como agonista alfa-adrenérgico e suplementos;
- Gestantes, lactantes;
- Uso abusivo de álcool;
- Outras condições médicas consideradas pelos pesquisadores como inadequada a participação no estudo clínico

3.3 Questões Éticas

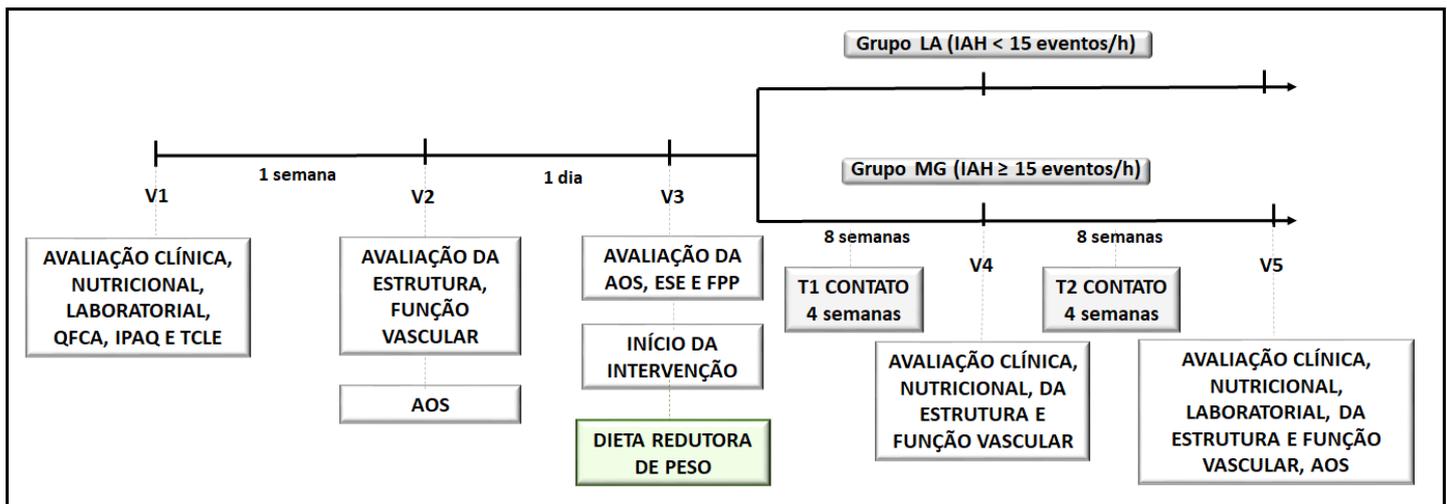
Todos os pacientes selecionados foram convidados a participar voluntariamente do estudo e foram informados sobre todos os exames e procedimentos. Os pacientes foram incluídos após leitura, compreensão e assinatura do TCLE antes de qualquer procedimento ser realizado. O presente estudo e o respectivo TCLE foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (CEP/HUPE) sob o registro 13035419.0.0000.5259 (Anexo A), encontrando-se dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Caracterizado como estudo de intervenção, este projeto foi registrado no Clinicaltrials.gov sob o número NCT04198519.

3.4 Desenho do Estudo

Estudo com participantes com obesidade grau I e II, com intervenção nutricional hipocalórica durante 16 semanas para a promoção de perda ponderal. Uma parte dos pacientes recrutados já faziam acompanhamento no CHAMA e outros foram funcionários do hospital, acompanhantes e familiares que se interessaram em participar da pesquisa. Os pacientes incluídos realizaram cinco visitas durante o estudo. Na primeira visita (V1) foram convidados a participar voluntariamente do projeto conforme preenchimento dos critérios de inclusão e após esclarecimento e assinatura do TCLE, sendo submetidos à avaliação clínica, laboratorial e nutricional incluindo preenchimento do questionário de frequência do consumo alimentar (QFCA) e questionário internacional de atividade física (IPAQ). Na segunda visita (V2), prazo máximo de uma semana, foi realizado a avaliação da estrutura e função vascular. Neste mesmo dia foram fornecidas todas as orientações e entregue o aparelho para avaliação da presença e

grau da AOS que foi realizada na mesma noite. Os pacientes retornaram no dia seguinte (V3) para devolução do aparelho, foi aplicado o questionário de ESE, teste de força de prensão palmar (FPP) e receberam a orientação quanto à intervenção nutricional hipocalórica. Com oito semanas de intervenção, os pacientes compareceram para uma nova avaliação clínica e nutricional (V4). A cada 4 semanas foram feitos contatos por telefone (T1) e (T2) para manter o paciente motivado e esclarecer possíveis dúvidas. Na última visita (V5), os pacientes realizaram nova avaliação clínica, laboratorial, nutricional, da AOS, da estrutura e função vascular e preencheram os questionários (Figura 4). Para análise comparativa dos dados, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o IAH. Os pacientes com IAH <15 eventos/h foram incluídos no grupo LA (AOS leve e ausente) e aqueles com IAH \geq 15 eventos/h no grupo MG (AOS moderada à grave).

Figura 4 – Desenho do estudo.



Nota: V, visita; T, contato telefônico; QFCA, questionário de frequência do consumo alimentar; IPAQ, questionário internacional de atividade física; TCLE, termo de consentimento livre e esclarecido; AOS, apneia obstrutiva do sono; ESE, escala de sonolência de Epworth; FPP, força de pressão palmar.

Fonte: A autora, 2022.

3.5 Procedimentos do Estudo

3.5.1 Avaliação das Características Demográficas, Clínicas e do Estilo de Vida

Na avaliação clínica foi utilizado uma ficha para anotar os dados coletados obtidos na anamnese como idade, história patológica, outras doenças associadas, menopausa, história

familiar de hipertensão arterial sistêmica, diabetes, IAM e acidente vascular cerebral, uso de medicamentos, tabagismo, ingestão de bebida alcoólica e prática de atividade física. A história familiar de hipertensão considerou familiares de primeiro grau, pais e irmãos. Foram considerados não-tabagistas aqueles que nunca fumaram ou que interromperam o ato de fumar há mais de dez anos [219]. Os pacientes que apresentaram ingestão diária de bebida alcoólica de 1 dose para mulheres e 2 doses para homens foram considerados etilistas [220].

3.5.2 Avaliação Laboratorial

As amostras de sangue venoso foram coletadas em uma sala refrigerada na CHAMA, estando os pacientes em jejum de 8h. Dois tubos com amostras em frasco de bioquímica foram centrifugados após a coleta do sangue, a 3000 rotações por minuto (rpm), durante 15 minutos, para a separação do soro. Demais alíquota pipetada foi levada ao Laboratório do CLINEX/HUPE sendo armazenada em freezer a -80°C , por período máximo de 30 dias, para posterior dosagem da PCR. As análises foram realizadas de acordo com o laboratório central e de endocrinologia do HUPE e laboratório Richet. Foram também avaliados os seguintes parâmetros:

- Hemograma foi determinado pelo método de contagem automatizada. A razão neutrófilo/linfócito foi definida como a contagem absoluta de neutrófilos (μL) dividida pela contagem absoluta de linfócitos (μL). A faixa de 2,3-3,0 da razão neutrófilo/linfócito pode servir como um alerta de processo patológico presente no organismo, como aterosclerose ou doença cardíaca isquêmica e/ou inflamação [221].

- Exames bioquímicos: A glicose foi dosada pelo método enzimático hexoquinase. O ácido úrico (AU) e creatinina foram dosados pelo método enzimático colorimétrico. A hemoglobina glicada foi dosada pelo método de inibição turbidimétrica.

- As enzimas hepáticas foram analisadas pelo método cinético UV. Os hormônios tireoidianos foram analisados pelo método eletroquimiluminescência.

- A insulina plasmática foi determinada por método de radioimunoensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA), utilizado o kit comercial (Roche Diagnostics, In, USA). O índice Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) [glicemia de jejum (mmol/L) x insulina de jejum (mU/mL) / 22,5] foi usado para estimar a sensibilidade à insulina

[222]. O ponto de corte utilizado para identificar sensibilidade à insulina é $\geq 2,71$ [223]. HOMA- β foi calculado como segue: $20 \times \text{insulina (mU/mL)} / (\text{glicose (mmol/L)} - 3,5)$ [222].

- No lipidograma foram obtidos os valores de colesterol total (CT), TG e HDL-c pelo método colorimétrico enzimático, sendo este considerado adequado quando $> 40\text{mg/dl}$ para homens e $> 50 \text{ mg/dL}$ para mulheres. A estimativa da lipoproteína de baixa densidade (*Low Density Lipoproteins*, LDL) foi calculada pela fórmula de Friedewald: $\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - (\text{TG}/5)$, se $\text{TG} < 400\text{mg/dL}$ [224].

- A determinação da concentração sérica da PCR foi realizada por método de turbidimetria (Látex de alta sensibilidade), utilizando o kit *C-reactive protein* ELISA (Helica Biosystems Inc, Fullerton, CA, USA), cujo valor para avaliação de risco CV foi $< 0,10 \text{ mg/dl}$ como baixo risco, $> 0,10 - 0,30 \text{ mg/dl}$ como risco intermediário e $> 0,30 \text{ mg/dl}$ como alto risco [225].

- A adiponectina foi analisada pelo método de ELISA, utilizando o kit Adiponectina Humana ACRP30 (EMD Millipore Corporation, Missouri, USA).

- A avaliação da função renal foi realizada através da TFGe utilizando a equação *Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) de 2009 com base na creatinina sérica [226].

3.5.3 Avaliação Nutricional

3.5.3.1 Antropometria

As medidas antropométricas foram realizadas por nutricionista experiente. A estatura foi medida em estadiômetro com precisão de $\pm 0,5 \text{ cm}$ e o peso corporal obtido em balança digital com precisão de $\pm 0,1 \text{ kg}$ (Filizola SA, São Paulo, SP, Brasil), de acordo com as técnicas recomendadas pela OMS. O IMC foi calculado usando a equação padrão (kg/m^2) [26].

Uma fita métrica flexível e inextensível foi usada para obter as circunferências da cintura, quadril, braquial e pescoço. A CC foi medida na posição de pé, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, no meio da expiração. A CQ foi medida no ponto mais largo sobre o quadril / nádegas, com a fita paralela ao chão [227]. A CP foi medida no meio do pescoço entre a coluna cervical média e o pescoço médio-anterior até $0,5 \text{ cm}$, se palpável, logo abaixo da proeminência laríngea [228]. A RCQ foi obtida dividindo-se a CC (cm) pela CQ (cm)

e RCE dividindo a CC (cm) pela altura (cm). A presença de obesidade abdominal foi caracterizada quando $CC \geq 90$ cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres [229], $RCQ > 0,90$ para homens e $> 0,85$ para mulheres [230], e a $RCE > 0,52$ para homens e $> 0,53$ para mulheres [231]. A CP foi considerada elevada quando seus valores foram $\geq 38,5$ cm para homens e $\geq 34,5$ cm para mulheres [228]. Percentual de aumento da CP = $[(CP \text{ aferido} / 38,5 \text{ ou } 34,5) - 1] \times 100$. A relação circunferência de pescoço (cm) / estatura (cm) (RPE) tem sido reconhecida como preditor eficaz do diagnóstico clínico da AOS. Uma razão $\geq 0,21$ está associada com IAH ≥ 15 eventos/h [232].

3.5.3.1.1 Índice de Adiposidade Corporal

O IAC foi calculado utilizando as medidas de medida da CQ e da estatura, a partir da equação [75]:

$$IAC = \frac{\text{Circunferência de quadril (cm)}}{\text{Altura (m)} \times \sqrt{\text{Altura (m)}}} - 18$$

3.5.3.1.2 Índice de Adiposidade Visceral

O cálculo do IAV foi determinado a partir da fórmula proposta por Amato e cols [76]. A fórmula é composta por duas medidas antropométricas (IMC em Kg/m^2 e CC em cm) e dois parâmetros metabólicos HDL e TG em mmol/L, levando em consideração as variações por sexo, conforme a equação abaixo:

Homens: $IAV = [CC / 39,68 + (1,88 \times IMC)] \times (TG / 1,03) \times (1,31 / HDL)$

Mulheres: $IAV = [CC / 39,58 + (1,89 \times IMC)] \times (TG / 0,81) \times (1,52 / HDL)$

Onde: CC = Circunferência de cintura (cm); IMC = Índice de Massa Corporal (kg/m^2); TG = Triglicerídeo (mmol/l); HDL = lipoproteína de alta densidade (mmol/l).

Os pontos de corte para IAV utilizados foram 4,11 para homens e 4,28 para mulheres como preditor de síndrome metabólica [233].

3.5.3.2 Avaliação da Composição Corporal pela Bioimpedância Elétrica

A BIA é um método não invasivo utilizado para avaliação da composição corporal (utilizando-se o aparelho *Biodynamics* modelo 310®). Os pacientes foram orientados ao jejum de pelo menos 4 horas, a não ingerirem alimentos ricos em cafeína, além de refrigerantes à base de cola e bebidas alcoólicas e não promoverem mudanças na intensidade ou frequência dos exercícios físicos nas 48 horas anteriores à realização desta avaliação. Antes do exame, os pacientes foram orientados a esvaziar a bexiga e retirar objetos de metal. O procedimento foi realizado com o paciente em decúbito dorsal sobre uma superfície isolante (colchonete) em uma sala com temperatura ambiente de 23°C. Como padronização, as medidas de BIA foram executadas no hemitórax direito com a colocação de quatro eletrodos. Os eletrodos distais foram afixados na base da segunda ou terceira articulação metacarpo-falângica e metatarso-falângica a pelo menos cinco centímetros de distância dos eletrodos proximais, colocados na superfície dorsal da articulação do punho, coincidindo o processo estilóide do rádio e da ulna, e do tornozelo de modo que a borda do eletrodo se alinhasse aos maléolos medial e lateral [234].

O ângulo de fase (AF) foi calculado a partir dos valores de resistência e reatância fornecidos pela BIA, pela fórmula: $AF = \arctan(\text{reatância} / \text{resistência}) \times 180^\circ / \pi$. Resistência é a oposição oferecida ao corpo pela alternância do fluxo da corrente elétrica, sendo inversamente relacionada ao conteúdo de água e de eletrólitos no tecido. Reatância é relacionada com as propriedades de capacitância da membrana celular e pode variar dependendo de sua integridade, função e composição [235]. As seguintes variáveis foram coletadas: GC, massa magra e AF. A partir do valor de GC foi calculado o percentual de adequação de gordura, utilizando os valores ajustados por etnia considerado branco não hispânico, sexo, IMC de 25 kg/m². Os pontos de corte para homens 25,4% e 28,0% e para as mulheres 37,4% e 39,9%, para idade entre 30 a 49 anos e 50 a 84 anos, respectivamente [236]. Percentual de adequação de GC = percentual gordura aferido x 100/ percentual gordura ideal para idade e sexo.

3.5.4 Força de Preensão Palmar

A força muscular foi avaliada pela FPP medida pelo dinamômetro manual hidráulico Saehan® (Saehan Corporation, 973, Yangdeok-Dong, Masan 630-728, Korea) com graduação

de 2 Kg e capacidade máxima de 90 Kg. O dinamômetro foi calibrado antes de cada medição. Para a realização do exame os indivíduos foram posicionados conforme recomendação da *American Society of Hand Therapists* [237]. O paciente permaneceu sentado numa cadeira sem apoio para os braços mantendo a coluna ereta, os joelhos devem estar em uma flexão de 90°, o ombro em adução e rotação neutra, o cotovelo fletido a 90° com a posição da mão podendo variar entre 0 a 30° de extensão. O braço deve estar suspenso e a mão posicionada no dinamômetro e a empunhadura ao nível das falanges médias dos dedos. A empunhadura foi padronizada na posição II (4,5cm) para ambos os sexos. As medições foram repetidas em intervalos de 1 minuto e foram obtidas 3 vezes do braço dominante. O valor mais alto de três medidas foi considerado para o estudo. O prejuízo na força muscular foi diagnosticado de acordo com EWGSOP2 como FPP < 27 kg nos homens e <16 kg nas mulheres [238].

3.5.5 Avaliação do Nível de Atividade Física

O nível de atividade física foi avaliado utilizando o IPAQ curto (Anexo B), validado no Brasil por Matsudo e cols (2001) e foi aplicado no início (V1) e no final do estudo (V5) [239].

3.5.6 Determinação da Pressão Arterial

As medidas da PAS e PAD foram obtidas com aparelho digital (modelo HEM-705CP, OMRON Healthcare Inc., Illinois) e manguito apropriado, colocado cerca de dois centímetros acima da dobra cubital. As aferições foram realizadas na sala de atendimento estando o paciente em posição sentada e após cinco minutos de repouso. Após seis medidas no intervalo de um minuto, as médias da PAS e PAD foram consideradas para análise. A pressão de pulso (PP) foi determinada a partir da diferença entre a PAS e PAD. A PA média (PAM) foi determinada pela equação: $PAM = PAD + PP/3$ [240].

3.5.7 Estratificação de Risco Cardiovascular Global

A estratificação do escore de risco Framingham (ERF) avalia o risco CV global e foi baseada no trabalho de D'Agostino e cols. que avaliaram o risco de DCV baseado no

Framingham Heart Study [241]. Esta avaliação considera o risco de desenvolver, em um período de 10 anos, doença coronária fatal ou não fatal, acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico, isquemia cerebral transitória, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca. De acordo com o número de pontos, em tabelas diferentes para homens (Anexo D) e mulheres (Anexo E), é obtido o percentual de risco de DCV em 10 anos e, com uma outra tabela de associação, a idade vascular.

3.5.8 Idade Cardiometabólica

A idade cardiometabólica foi obtida através do site <https://myhealthcheckup.com>, buscando-se o link para *Cardiometabolic Age*. Este calculador de risco de idade cardiometabólica é apoiado pelo *Canadian Institute for Health Research* (CIHR), foi desenvolvido por médicos e estatísticos na Universidade McGill, no Canadá. O cálculo foi validado em 2015 utilizando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2003–10 e comparando com expectativa de vida para Americanos com dados do *Framingham Heart Study* [242]. A estimativa de risco para diabetes e DCV leva em consideração sexo, idade, altura, peso, CC, CT, LDL-c, HDL-c, PAS e PAD, uso de medicação anti-hipertensiva, glicemia, história clínica de DCV, infarto ou ataque isquêmico transitório, doença vascular periférica, diabetes, história familiar de diabetes e DCV prematura, realização, duração e intensidade de atividade física, e tabagismo [243].

3.5.9 Avaliação do Sono

3.5.9.1 Avaliação Domiciliar da AOS

O Watch-PAT 200® (Itamar Medical, Caesarea, Israel) é um dispositivo portátil para avaliação domiciliar da AOS, sendo classificado de nível 3 pela AAMS [244] e possuindo 4 canais: PAT, oximetria de pulso, FC e actigrafia [245]. O sinal PAT mede a mudança no volume do pulso arterial regulada pela inervação alfa-adrenérgica no músculo liso da vasculatura do dedo, sendo, desta forma, a medida da atividade nervosa simpática [244]. O aparelho detecta indiretamente a apneia/hipopneia ao identificar o surgimento da atividade simpática (diminuição na amplitude do sinal PAT) associada à interrupção dos eventos respiratórios. Os

eventos respiratórios são detectados por uma combinação da queda de sinal PAT, aumento da FC e mudanças na saturação de oxigênio arterial, usando um algoritmo próprio capaz de diferenciar entre estado de sono e estado de vigília a cada 30 segundos e calcular o IDR usando o tempo total de sono. O algoritmo de actigrafia fornece uma medida precisa dos estados de sono e vigília em indivíduos normais e pacientes com AOS. Este dispositivo doméstico de 4 canais foi validado com polissonografia como dispositivo de monitoramento do sono [170,246].

Os pacientes foram orientados, antes de dormir, a colocar o aparelho no pulso da mão não dominante e pressionar o botão do Watch-PAT 200® para começar o estudo. Pela manhã, eles retornaram ao hospital com o aparelho. O cartão de memória contendo a informação foi transferido para o computador e analisado usando o programa ZZPAT®. A análise automática foi usada para pontuar os resultados. Os resultados mais importantes incluem o IAH, tempo total de sono estimado, percentagem de sono REM, IDO e IDR. O IAH foi classificado conforme a diretriz de AOS [135]. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o IAH: grupo leve à ausente (LA) ($IAH < 15$ eventos/h) e grupo moderada à grave (MG) ($IAH \geq 15$ eventos/h).

3.5.9.2 Escala de Sonolência Epworth

A ESE avaliou o grau de sonolência, sendo composta por 8 situações do cotidiano nas quais foi atribuída uma nota de zero a três para chance de cochilar durante tais situações (Anexo E). Sendo que zero denota nenhuma chance de cochilar, 1 se refere a uma pequena chance, 2 corresponde a chance moderada e 3 refere a alta probabilidade de cochilar. A pontuação pode variar de zero a 24 pontos, sendo uma pontuação ≥ 11 pontos identificam como sonolência diurna excessiva [150]. A ESE já foi traduzida para o português e validada para uso na população brasileira [247].

3.5.10 Avaliação da Atividade Autonômica

Os indivíduos foram avaliados seguindo os critérios de medida da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) preconizados pela Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Norte-Americana de Marca-Passos e Eletrofisiologia, em repouso na posição supina, utilizando-se um período de 15 minutos, sendo os 5 minutos iniciais de estabilização e 10

minutos seguintes de registro. Todos os dados foram processados utilizando o *software* livre Kubios HRV (Finlândia). A partir do registro do frequencímetro (Polar® RS800, Polar Electro OY, Kempele, Finland) foram identificados os intervalos entre cada batimento cardíaco (onda R), denominados intervalos RR (iRR) [248].

A análise da VFC pode ser realizada pelo domínio do tempo, da frequência e parâmetros não lineares, conforme descrito na tabela 1. No domínio do tempo, mede-se cada iRR normal (batimentos sinusais) durante determinado intervalo de tempo e, a partir daí, com base em métodos estatísticos ou geométricos, calculam-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos. A análise no domínio do tempo reflete a atividade autonômica de maneira global.

O domínio da frequência permite a caracterização quantitativa e qualitativa, individualizada e simultânea, das atividades simpática e parassimpática cardíacas, por meio das frequências das ondas e suas respectivas origens fisiológicas. Os índices do SNS e parassimpático (SNP) também foram interpretados como indicadores da atividade simpática e parassimpática, respectivamente [248]. O índice SNP foi calculado com base na média do iRR, raiz quadrada média de diferenças sucessivas de iRR (RMSSD) e SD 1. O índice SNS foi calculado com base na média da FC, índice de estresse de Baevsky e SD 2. O índice de estresse é uma medida geométrica da VFC que reflete o estresse do sistema CV [249]. A análise não linear foi realizada como complemento ao método linear devido ao seu mecanismo de controle subjacente na regulação autonômica.

A análise da VFC foi realizada apenas em pacientes que não faziam uso de betabloqueador, pois esse aumenta os índices da VFC que pode contribuir para um efeito protetor.

Tabela 1 – Descrição dos parâmetros de domínio do tempo, domínio da frequência e não lineares comumente usados na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e sua associação com a função do sistema nervoso autônomo (SNA).

Parâmetros VFC	(unidades)	Descrição	Associação à função SNA
Parâmetros do domínio de tempo			
Média da FC	(bpm)	Média da frequência cardíaca	SNS e SNP
Intervalo RR	(ms)	Média da série de intervalos RR batimento a batimento selecionada	SNP e SNS
SDNN	(ms)	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais (intervalos normais a normais, NN)	SNP e SNS
SDANN	(ms)	Desvio padrão das médias dos intervalos RR em todos os segmentos de 5 minutos de todo o registro	SNS
RMSSD	(ms)	Raiz quadrada média de diferenças sucessivas entre intervalos RR, demonstrando variação de batimento a batimento	SNP
pNN50	(%)	Número de pares consecutivos de intervalos NN diferindo mais de 50 ms (NN50) dividido pelo número total de todos os intervalos NN, demonstrando variação de batimento a batimento	SNP
Parâmetros do domínio de frequência			
LF	(ms ²)	Potência de baixa frequência (LF) (faixa de frequência 0,04–0,15 Hz) extraída do espectro de potência da série temporal do intervalo RR	SNS
HF	(ms ²)	Potência de alta frequência (faixa de frequência 0,15–0,4 Hz); estima a ativação parassimpática/vagal	SNP
LF/HF		Razão LF/HF – balanço simpátogaval	SNS vs SNP
Parâmetros não lineares			
SD1	(ms)	Desvio padrão da variabilidade instantânea de batimento a batimento, extraída do gráfico de Poincaré	SNP
SD2	(ms)	Desvio padrão da variabilidade geral, extraído do gráfico de Poincaré	SNP e SNS
SD2/SD1		Razão SD2/SD1 – balanço simpátogaval	SNS vs SNP

3.5.11 Avaliação da Função Endotelial

3.5.11.1 Dilatação Mediada por Fluxo da Artéria Braquial

Este método não invasivo utiliza a ultrassonografia de alta resolução para medir o diâmetro da artéria braquial em resposta à hiperemia reativa [250], que provoca aumento do fluxo sanguíneo e estresse de cisalhamento (*shear stress*), estimulando a liberação de ON que pode ser quantificada como um indicador da função vasomotora [251]. As imagens foram obtidas por aparelho de ultrassonografia bidimensional com Doppler colorido e espectral (Philips, Affinity 70®) e transdutor linear com frequência de 10 MHz. O paciente permaneceu deitado em decúbito dorsal com o braço direito ligeiramente abduzido. Depois de localizada a artéria braquial, o transdutor foi colocado na face ântero-medial do braço direito,

perpendicularmente ao eixo do braço, 5 a 10 cm abaixo da prega antecubital, sobre a artéria. Para atestar a boa localização e a qualidade do pulso arterial obtido, o Doppler foi acionado.

O diâmetro basal da artéria braquial (DBAB) e o diâmetro pós-oclusão da artéria braquial (DPOAB) foram medidos manualmente entre as interfaces íntima-luz ao final da diástole. Após a medida do DBAB, o local de contato do transdutor na pele foi marcado, a fim de que a aferição do DPOAB ocorresse no mesmo sítio. A oclusão ocorreu durante cinco minutos, através de manguito posicionado no antebraço, o qual imprimiu uma pressão 50 mmHg acima da PAS, confirmada pela ausência de pulso no Doppler. O DPOAB foi então medido 30, 45, 60, 75 e 90 segundos após a liberação do fluxo. Os testes foram realizados sempre pelo mesmo avaliador. A dilatação mediada por fluxo (DMF) foi calculada como o percentual de aumento do DPOAB em relação aos seus valores basais, ou seja, $DMF = [(DPOAB - DBAB) / DBAB] \times 100$.

3.5.11.2 Avaliação da Reatividade Microvascular

A reatividade microvascular foi avaliada utilizando o sistema de laser com contraste de imagem (*laser speckle contrast image* - LSCI) com um comprimento de onda do laser 785 nm (Sistema PSI Pericam, Perimed, Suécia), em combinação com a hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO) para avaliação fisiológica, não invasiva e contínua das alterações de perfusão microvascular cutâneas endotélio dependente expressas em unidades arbitrárias de perfusão [252]. A taxa de aquisição de imagem foi de uma imagem por segundo e a distância entre a cabeça do laser e a superfície da pele foi fixada em 20 cm.

O exame foi realizado no período da manhã, onde o paciente foi submetido a um período de aclimação por cerca de 20 minutos em uma sala com temperatura em torno de $22^{\circ}\text{C} \pm 1$. O laser foi localizado a uma distância de aproximadamente três centímetros na superfície ventral do antebraço esquerdo sem pelo, com pele íntegra, sem áreas de hiperpigmentação e veias visíveis. Um local da pele foi selecionado (regiões circulares de interesse – ROI) com medição acima de 250 mm³ de diâmetro determinado aleatoriamente.

Utilizou-se um esfigmomanômetro sobre a artéria braquial para aplicar uma pressão de 50 mmHg acima da PAS por 3 minutos. Após rápida descompressão, as alterações do fluxo foram gravadas para avaliar a HRPO. O fluxo foi então registrado durante os 3 min de oclusão e 3 min após o período de hiperemia reativa. O software do fabricante (PIMSoft, Perimed) foi utilizado para analisar as imagens. Através das análises, obtivemos resultados médios basais de

1 minuto, pico médio de PORH e a condutância vascular cutânea (CVC) foi obtida pela fórmula: $CVC = \text{perfusão basal (ou HRPO)} / \text{PAM periférica}$. A porcentagem de aumento de perfusão foi calculada pela fórmula: $[(\text{PORH pico de perfusão} - \text{perfusão basal}) / \text{perfusão basal}] \times 100$, e o aumento área sob a curva (ASC) obtido da seguinte forma: $[(\text{PORH ASC} - \text{ASC basal}) / \text{ASC basal}] \times 100$.

3.5.12 Ultrassonografia de Carótida

A possível presença de placas ateromatosas e a medida da espessura médio-intimal (EMI) da carótida foram analisadas em área sem placas ateromatosas, na artéria carótida comum. As artérias carótidas direita e esquerda foram examinadas com aparelho de ultrassonografia de alta resolução (Philips, Affinity 70®) equipado com transdutor linear de 10 MHz e os pacientes foram examinados na posição supina com a cabeça em leve rotação contralateral. O mesmo ultrassonografista treinado realizou todos os exames. A região localizada até 2 cm proximal do início do bulbo carotídeo foi utilizada para medida da EMI. As medidas foram feitas no final da diástole, identificada pelo registro eletrocardiográfico simultâneo. Os valores médios da EMI neste comprimento de 20 mm foram calculados. A mensuração da EMI foi realizada nas duas carótidas. Para determinar a presença de placas ateromatosas, foi considerada $EMI \geq 1,5\text{mm}$ [253]. A razão de media/luz foi calculada dividindo o EMI pelo diâmetro do lúmen.

3.5.13 Análise da Onda de Pulso por Oscilometria

A hemodinâmica central foi avaliada com o aparelho *Mobil-O-Graph* (I.E.M. GmbH, Stolberg, Alemanha). Este aparelho foi devidamente validado para uso em pesquisa científica pela *European Society of Hypertension*. Os parâmetros hemodinâmicos centrais foram obtidos através de um método não invasivo, que verifica simultaneamente a onda de pulso do fluxo sanguíneo arterial, permitindo a análise da PA, da pressão sistólica central (PSc), da velocidade de onda de pulso (VOP) e do Aix pelo método ARCSolver. Esse método determina a PSc com base em ondas de pulso braquial gravadas através de um manguito ligado ao aparelho oscilométrico *Mobil-O-Graph* que verifica a PA. Os registros são obtidos mantendo-se o manguito inflado por 10 segundos ao nível da PAD com utilização de braçadeiras

convencionais para adultos com obesidade e um sensor MPX50550 (Freescale Inc., Tempe, AZ, EUA) de pressão com alta fidelidade [254].

O *Mobil-O-Graph* é um dispositivo que permite medidas simultâneas da pressão central e periférica. O aparelho é capaz de oferecer uma série de resultados úteis da condição CV do paciente avaliada, pois as medidas de PA e VOP são correlacionadas com os dados de peso, altura e idade previamente fornecidos pelo programa do aparelho (software HMS Client-Server data management). As seguintes variáveis foram coletadas: PSc, PPc, ampliação da PP, AP, Aix, Aix@75 (índice de incremento corrigido para 75% da frequência cardíaca), VOP, VOP normalizada, adequação da VOP e idade vascular [255]. A mediana da VOP foi avaliada entre o mínimo e o máximo esperado para cada paciente de acordo com a idade e sexo, e a adequação da VOP foi calculada como: $VOP \text{ medida} - \text{mediana da VOP}$. A VOP normalizada foi calculada: $(VOP \text{ aferida} / PAM) \times 100$.

3.6 Intervenção Nutricional

3.6.1 Análise do Padrão de Consumo Alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada por meio de um QFCA, administrado por nutricionista. O QFCA (Anexo F) foi desenvolvido para a população brasileira e validado com métodos mais precisos para avaliar a ingestão alimentar [256]. Na visita (V1), a avaliação da ingestão foi usada para avaliar o consumo alimentar habitual e na última visita (V5), para avaliar a adesão à dieta. Na V1 o QFCA, avaliou o período de referência de seis meses precedentes à consulta e na V5 o período de intervenção.

3.6.2 Prescrição Dietética

O valor energético total (VET) da dieta restrita em energia prescrita para cada participante do estudo na V3 foi determinado subtraindo 800 kcal/dia do gasto energético total diário, que foi estimado usando as equações da ingestão da *Dietary Reference Intake* (DRI) com base no peso corporal atual [257]. A distribuição dos macronutrientes foi a seguinte: proteína 10 a 35% do VET, lipídios 20 a 35% do VET e carboidratos 45 a 65% do VET [258]. Na V4,

o VET da dieta foi ajustado de acordo com o peso corporal do participante nesta visita, como uma tentativa de manter a perda de peso.

Foi levado em consideração as variações por sexo conforme a equação abaixo para sobrepeso ou obeso > 19 anos:

Homem: $GET = 1086 - 10,1 \times idade [a] + atividade\ física \times (13,7 \times peso [Kg] + 416 \times altura [m])$

Mulher: $GET = 448 - 7,95 \times idade [a] + atividade\ física \times (11,4 \times peso [Kg] + 619 \times altura [m])$

O nível de atividade física (NAF) foi utilizado: 1,0 para sedentários em ambos os sexos, 1,12 e 1,16 para NAF baixo, 1,29 e 1,27 para NAF ativo e 1,59 e 1,44 para muito ativo para homem e mulher, respectivamente.

O planejamento dietético teve como objetivo uma melhora qualitativa e quantitativa, e também uma perda de peso no final de 16 semanas de 5 a 10% do peso inicial do paciente.

3.7 Cálculo Amostral

Até o presente, não há estudos com objetivos, métodos e desfechos semelhantes que possibilitem o cálculo mais preciso do tamanho da amostra. De fato, não há na literatura estudos que avaliem os efeitos da perda ponderal sobre a função endotelial medida através da HRPO por meio de laser com contraste de imagem. No entanto, para determinar o tamanho da amostra para este estudo, foi considerada a variação da DMF como desfecho primário da intervenção com base na redução de peso e nos resultados do estudo de Angelico e cols [259]. Assim, para um poder de estudo de 80%, um nível de significância de 5% e uma taxa de abandono de 10%, 53 pacientes foram indicados como mínimo necessário no estudo.

3.8 Análises Estatísticas

A análise estatística foi realizada por meio do Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, Illinois, EUA) versão 25.0. As variáveis foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. As diferenças entre os grupos foram analisadas por meio do teste t de Student para variáveis com distribuição normal, teste U de Mann-Whitney para variáveis

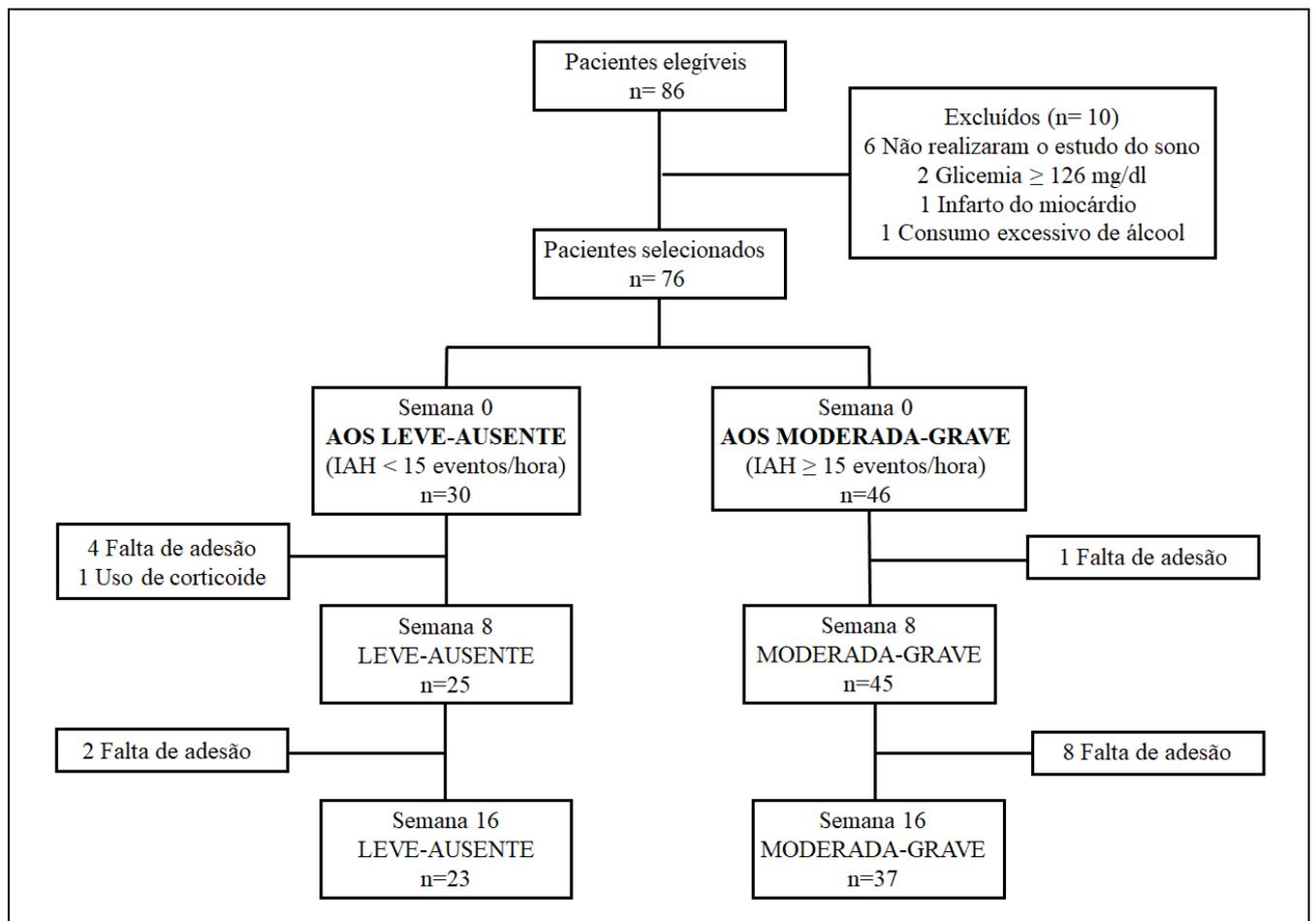
com distribuição não normal. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar as variáveis categóricas. Os resultados foram apresentados como média \pm desvio-padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e intervalos interquartis (25% e 75%) para as variáveis com distribuição não normal e as variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagens (%). Para análise intragrupo foi realizado o teste t pareado ou teste não-paramétrico de Wilcoxon pareado. O coeficiente de Spearman foi utilizado para analisar a correlação entre as variáveis contínuas. A regressão linear múltipla foi realizada entre as variáveis com correlação significativa, com ajuste para idade e sexo. Para todas as análises, foi adotado um intervalo de confiança de 95% e um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

.

4 RESULTADOS

Um total de 86 pacientes preencheram os critérios de elegibilidade, sendo os dados de dez sujeitos excluídos, seis por não terem sido submetidos à avaliação do sono, dois por apresentarem glicemia ≥ 126 mg/dl, um por infarto do miocárdio após a seleção e um paciente por consumo excessivo de álcool. Assim, 76 adultos com obesidade completaram todas as avaliações iniciais. Durante às 8 semanas de intervenção nutricional, 6 pacientes não continuaram no estudo e entre 8 e 16 semanas de acompanhamento 10 pacientes não concluíram o estudo. Os participantes não concluintes deixaram o estudo por desinteresse (n=15) e início de corticoide após a seleção (n=1) (Figura 5). Um total de descontinuação de 23% e 20% nos grupos LA e MG, respectivamente.

Figura 5 – Diagrama de fluxo do estudo.



Nota: AOS, apneia obstrutiva do sono; IAH: índice de apneia-hipopneia.

4.1 Resultado das Análises do Período Basal

A análise da presença e gravidade da AOS, de acordo com o IAH, revelou que 9,2% dos participantes do estudo não apresentavam AOS, 30,3% apresentavam AOS leve, 34,2% AOS moderada e 26,3% AOS grave.

As características clínicas, antropométricas, do estilo de vida e de composição corporal da população estudada foram apresentadas na Tabela 2. Não houve diferença significativa entre os grupos LA vs. MG em relação a idade cardiometabólica, IMC e dados antropométricos. Mesmo sem diferença estatística entre os grupos a CC, a CP, a RCE, o IAC e a RCQ, esse com exceção das mulheres no grupo LA, apresentaram valores elevados. O percentual de elevação da CP não houve diferença entre os dois grupos, para as mulheres (9 ± 6 vs 11 ± 8 %, $p=0,288$) e para os homens (14 ± 4 vs 16 ± 6 %, $p=0,666$). A idade, risco CV calculado pelo escore de Framingham, PAS, PP e a RPE foram significativamente maiores no grupo com AOS MG.

A classe anti-hipertensiva mais utilizada no grupo MG foi o inibidor da enzima conversora da angiotensina/bloqueador do receptor da angiotensina (IECA/BRA; 56,5%), seguido do diurético (26,1%), betabloqueador (17,4%) e antagonista do canal de cálcio (15,2%). O grupo LA apresentou maior uso de IECA/BRA (43,3%), seguido de diurético (30,0%) e betabloqueador (13,3%). Em relação as outras medicações, apenas o grupo MG fazia uso de estatina (15,2%; $p=0,038$). Em relação as classes anti-hipertensivas, não apresentaram diferença significativa entre os grupos, com exceção do antagonista do canal de cálcio ($p=0,038$), presente apenas no grupo MG. O consumo alimentar de forma qualitativa foi avaliado pelo QFCA, ambos os grupos apresentavam baixo consumo de frutas, legumes e verduras, e um consumo habitual de alimentos ricos em gordura e produtos processados.

Tabela 2 – Variáveis clínicas, pressóricas e composição corporal no período basal de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS		Valor-P
	LEVE-AUSENTE (n= 30)	MODERADA-GRAVE (n= 46)	
Idade, anos	50 (45 – 53)	52 (47 – 61)	0,037
Sexo feminino, n (%)	28 (93,3)	29 (63)	0,003
Idade cardiometabólica, anos	48 ± 6	52 ± 8	0,055
Δ-idade	4 ± 10	7 ± 11	0,206
ERF, %	4,8 (3,2 – 7,3)	7,7 (4,8 – 15,0)	0,005
PA sistólica, mmHg	119 ± 13	127 ± 15	0,030
PA diastólica, mmHg	78 (72 – 85)	79 (72 – 88)	0,570
Frequência cardíaca, bpm	72 ± 9	71 ± 10	0,528
Pressão de pulso, mmHg	41 ± 8	46 ± 10	0,026
PA média, mmHg	92 (83 – 99)	95 (87 – 104)	0,182
Peso, kg	89 (83 – 100)	94 (83 – 103)	0,706
IMC, kg/m ²	34 (32 – 36)	33 (32 – 36)	0,251
Circunferência Cintura, cm			
Mulheres	99 ± 8	101 ± 7	0,441
Homens	113 ± 6	109 ± 7	0,498
Circunferência Pescoço, cm			
Mulheres	37,5 ± 2,3	38,2 ± 2,9	0,286
Homens	44,0 ± 1,4	44,7 ± 2,3	0,667
RPE	0,23 (0,22 – 0,24)	0,24 (0,23 – 0,26)	0,010
Relação cintura-quadril			
Mulheres	0,82 ± 0,07	0,85 ± 0,07	0,125
Homens	0,92 ± 0,01	0,95 ± 0,04	0,281
Relação cintura-estatura			
Mulheres	0,62 (0,57 – 0,63)	0,62 (0,60 – 0,66)	0,255
Homens	0,64 ± 0,00	0,62 ± 0,04	0,544
Índice de Adiposidade visceral			
Mulheres	2,84 (2,30 – 3,67)	2,47 (1,97 – 3,24)	0,225
Homens	3,3 (1,6 – 3,5)	3,2 ± 1,4	1,000
Índice de Adiposidade Corporal, %			
Mulheres	40,8 ± 4,1	40,7 ± 3,5	0,887
Homens	34,5 ± 0,5	32,1 ± 2,9	0,284
Bioimpedância elétrica			
Gordura corporal, kg	36 (32 – 42)	34 (28 – 39)	0,167
Adequação gordura corporal, %			
Mulheres	105 ± 9	103 ± 6	0,456
Homens	121 (85 – 110)	116 (108 – 126)	0,749
Massa magra, kg	54 (50 – 59)	57 (49 – 65)	0,174
Ângulo de fase			
Mulheres	6,7 ± 0,2	7,1 ± 0,8	0,123
Homens	6,7 ± 0,2	7,5 ± 0,8	0,192

Nota: Dados expressos em média±desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; Δ-idade, idade vascular de Framingham - idade cronológica; ERF, Escore de risco de Framingham; PA, pressão arterial; IMC, índice de massa corporal; RPE, relação pescoço-estatura.

Fonte: A autora, 2022

A avaliação da composição corporal foi realizada pela BIA e não mostrou diferença entre os grupos em relação à GC, massa magra e adequação da GC. No entanto, os grupos mostraram valores elevados de tecido adiposo para ambos os sexos (Tabela 2). Na análise do AF por IMC não foi possível a realização do teste estatístico devido o número reduzido de indivíduos por classificação de IMC. Desta forma, foi dividido apenas entre os sexos e não apresentou diferença significativa entre os grupos. A história familiar de hipertensão (76,7 vs 84,8 %, $p= 0,384$), diagnóstico (56,7 vs 69,6 %, $p= 0,328$) e tempo de hipertensão (12 ± 11 vs 14 ± 9 anos, $p= 0,468$) foram maiores no grupo MG, porém sem significância estatística entre os grupos. Em relação ao estilo de vida, os grupos não apresentaram diferença significativa no consumo de bebida alcoólica (20,0 vs 30,4 %, $p= 0,426$) e tabagismo (6,7 vs 4,3 %, $p= 0,645$).

De acordo com o IPAQ, nenhum participante foi classificado como ativo, realizando ≥ 150 minutos/semana de atividade. A força muscular avaliada pela FPP, não apresentou diferença significativa entre os grupos considerando-se apenas as mulheres (24 ± 4 vs 23 ± 5 kg; $p= 0,306$). Em relação a FPP dos homens não foi possível realizar o teste estatístico devido ao número reduzido de participantes no grupo LA. Dessa forma, a FPP aferida foi de 38kg no grupo LA e o grupo MG apresentou uma média de 41kg.

O grupo MG apresentou IDR, IAH e IDO maiores, como esperado. No entanto, a frequência cardíaca média durante o sono foi menor no grupo MG. Enquanto, o tempo total de sono, percentual de sono REM e a ESE não diferiram entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3 – Análise do sono no período basal de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS	AOS	Valor-P
	LEVE-AUSENTE (n= 30)	MODERADA-GRAVE (n= 46)	
IDR, eventos/h	12 (7 – 14)	29 (22 – 38)	< 0,001
IAH, eventos/h	9 (5 – 11)	27 (20 – 34)	< 0,001
IDO, eventos/h	3 (1 – 5)	15 (9 – 19)	< 0,001
FC média, bpm	71 \pm 10	66 \pm 9	0,031
FC máxima, bpm	103 \pm 13	100 \pm 13	0,285
Tempo total de sono, min	343 \pm 89	354 \pm 65	0,538
Tempo de Sono REM, %	26 (21 – 30)	26 (18 – 30)	0,811
Escala de Sonolência de Epworth, pontos	9 \pm 6	10 \pm 6	0,435

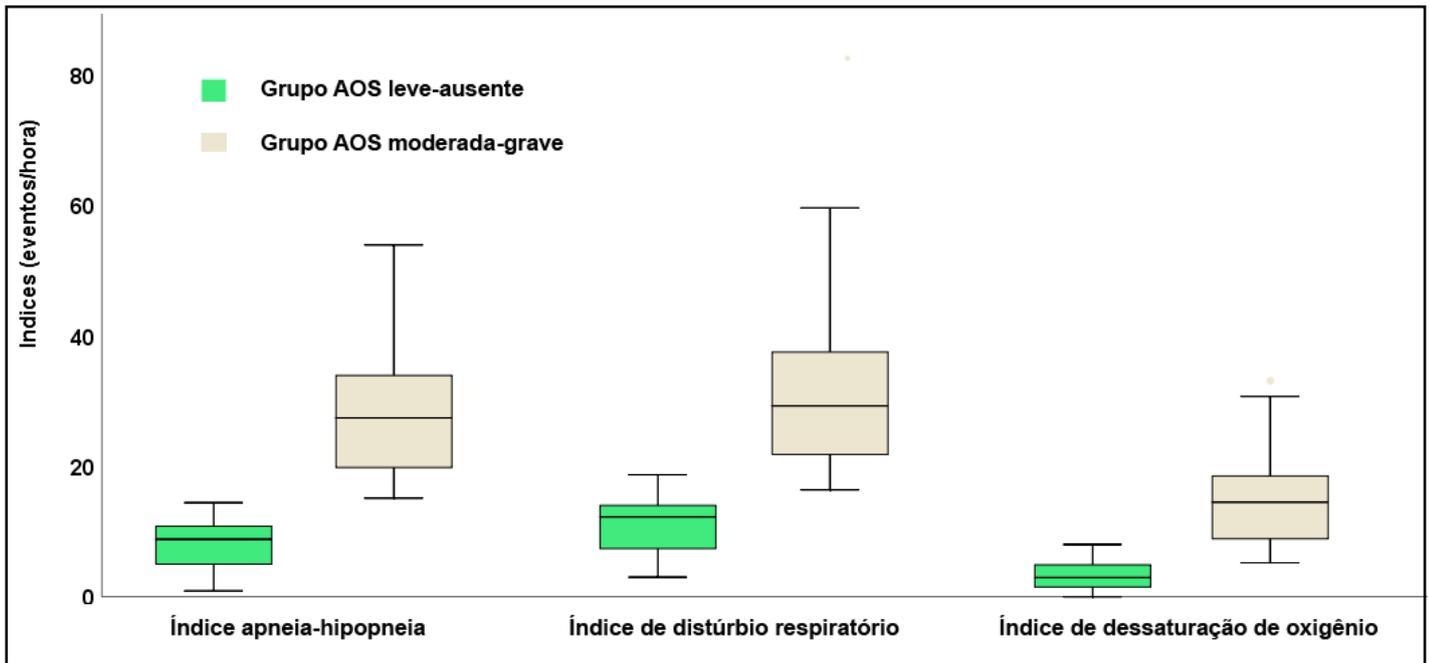
Nota: Dados expressos em média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; IDR, índice de distúrbio respiratório; IAH, Índice de apneia-hipopneia; IDO, Índice de dessaturação de oxigênio; FC, frequência cardíaca.

Fonte: A autora, 2022

A figura 6 apresenta os dados do estudo do sono, demonstrando que os valores não só do IAH, que foi utilizado para divisão dos grupos, e também do IDR e do IDO, foram superiores no grupo com apneia MG quando comparado ao grupo LA.

Figura 6 – Índices de distúrbio respiratório, apneia-hipopneia e dessaturação de oxigênio no período basal, em cada grupo.



Nota: Gráficos expressos em mediaa, intervalo interquartil, mínimo e máximo. $p < 0,05$ para a comparação entre os grupos dos 3 índices.

Fonte: A autora, 2022

O grupo MG apresentou valores mais elevados de AU e mais baixos TFGe, porém dentro dos valores de referência (Tabela 4). Em relação à função tireoidiana, avaliados pelo hormônio tireoestimulante (1,1 (1,0 – 1,2) vs 1,1 (1,0 – 1,2) $\mu\text{UI/mL}$, $p = 0,977$) e tiroxina livre (1,6 (1,0 – 2,3) vs 1,8 (1,2 – 2,6) ng/dL , $p = 0,668$) não houve diferenças entre os grupos. Os parâmetros hepáticos, como transaminase glutâmico oxalacética (TGO; 19 (17 – 24) vs 21 (18 – 26) UI/L , $p = 0,303$), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP; 21 (15 – 26) vs 20 (16 – 33) UI/L , $p = 0,503$), gama-glutamil transferase (GGT; 28 (21 – 39) vs 29 (23 – 45) UI/L , $p = 0,322$) e fosfatase alcalina (FA; 180 ± 60 vs 164 ± 81 UI/L , $p = 0,370$) também não diferiram estatisticamente entre os grupos. O perfil lipídico, glicídico e os parâmetros inflamatórios não mostraram diferença entre os grupos. No entanto, ambos os grupos apresentam níveis elevados de PCR. Em relação ao perfil glicídico, ambos os grupos apresentam uma resistência insulínica de acordo com os seus valores médios de HOMA-IR. A concentração sérica de adiponectina não apresentou diferença significativa entre os grupos.

Tabela 4 – Variáveis laboratoriais no período basal de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS	AOS	Valor-P
	LEVE-AUSENTE (n= 30)	MODERADA-GRAVE (n= 46)	
Glicose, mg/dl	86 (79 – 91)	88 (82 – 92)	0,328
Insulina, mU/ml	15 (12 – 24)	15 (10 – 19)	0,327
Hemoglobina Glicada, %	5,4 ± 0,3	5,5 ± 0,4	0,195
HOMA-β	277 (178 – 426)	228 (147 – 310)	0,139
HOMA-IR	3,1 (2,5 – 4,8)	3,2 (2,1 – 4,3)	0,475
Ácido úrico, mg/dl	4,3 ± 0,8	5,2 ± 1,5	0,002
TFGe, ml/min/1.73 m ²	99 ± 15	89 ± 13	0,003
Colesterol Total, mg/dl	199 ± 36	194 ± 28	0,488
LDL-colesterol, mg/dl	126 ± 30	120 ± 24	0,317
HDL-colesterol, mg/dl			
Mulheres	51 (42 – 56)	49 (45 – 61)	0,532
Homens	41 ± 6	39 ± 7	0,806
Triglicerídeos, mg/dl	99 (86 – 169)	112 (87 – 150)	0,953
Neutrófilo/ Linfócito	1,7 (1,4 – 2,3)	1,8 (1,3 – 2,3)	0,944
Proteína C-reativa, mg/dl	0,63 (0,14–0,86)	0,42 (0,13 – 0,92)	0,658
Adiponectina, ng/ml	18,5 ± 7,5	19,4 ± 11,7	0,809

Nota: Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; TFGGe, taxa de filtração glomerular estimada; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicérideo; HOMA: avaliação do modelo de homeostase; IR: resistência à insulina; HOMA-β: avaliação do modelo de homeostase da função da célula beta.

Fonte: A autora, 2022

Para avaliar os dados da VFC, excluímos os pacientes em uso de betabloqueadores nos dois grupos (Tabela 5). O grupo MG apresentou um maior intervalo RR e menor FC em comparação com o grupo LA. No entanto, as razões LF/HF e SD2/SD1 foram maiores no grupo MG.

Tabela 5 – Variabilidade da frequência cardíaca no período basal de acordo com a presença/gravidade da AOS sem uso de betabloqueador.

Variáveis	AOS		Valor-P
	LEVE-AUSENTE (n= 24)	MODERADA-GRAVE (n= 38)	
iRR, ms	890± 118	959 ± 125	0,034
Frequência cardíaca, bpm	68 ± 8	63 ± 9	0,040
SDNN, ms	27 (21 – 34)	25 (19 – 40)	0,745
rMSSD	32 (22 – 45)	28 (19 – 50)	0,322
pNN50, %	10 (3 – 29)	5 (1 – 28)	0,272
LF, ms ²	272 (150 – 400)	232 (157 – 517)	0,823
HF, ms ²	305 (175 – 649)	231 (123 – 706)	0,278
Razão LF /HF	0,7 (0,4 – 1,3)	1,1 (0,7 – 1,9)	0,018
Razão SD2/ SD1	1,3 (1,1 – 1,9)	1,6 (1,3 – 1,9)	0,032
Índice PNS	-0,15 ± 1,01	0,56 ± 1,27	0,679
Índice SNS	0,76 ± 1,14	0,56 ± 1,27	0,550

Nota: Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; Variáveis descritas na tabela 1.

Fonte: A autora, 2022

A função endotelial foi avaliada pela reatividade microvascular e pela dilatação mediada pelo fluxo. Dentre os parâmetros avaliados na reatividade vascular, os grupos não apresentaram diferença estatística (Tabela 6). O grupo MG apresentou menor dilatação mediada pelo fluxo, porém sem atingir significância estatística.

Tabela 6 – Variáveis de função endotelial no período basal de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS		Valor-P
	LEVE-AUSENTE (n= 30)	MODERADA-GRAVE (n= 46)	
Perfusão basal, UAP	42 ± 9	40 ± 10	0,210
HRPO - pico de perfusão, UAP	105 ± 18	97 ± 22	0,111
Aumento da perfusão, %	154 ± 48	152 ± 45	0,860
CVC basal, UAP/mmHg	0,47 ± 0,12	0,42 ± 0,13	0,107
CVC-HRPO, UAP/mmHg	1,16 ± 0,24	1,04 ± 0,29	0,059
ASC basal, UAP	2588 ± 587	2425 ± 650	0,271
ASC-HRPO, UAP	4068 ± 571	3779 ± 970	0,145
Aumento da ASC, %	63 (39 – 75)	62 (44 – 76)	0,949
Dilatação mediada pelo fluxo			
DBAB, mm	3,13 ± 0,47	3,45 ± 0,60	0,013
DMF, %	7,9 (6,2 – 11,4)	6,1 (3,7 – 9,9)	0,070
Tempo máx. DPOAB, s	45 (45 – 60)	60 (45 – 60)	0,255

Nota: Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; UAP, unidade arbitrária de perfusão; HRPO, hiperemia reativa pós-oclusiva; CVC, condutância vascular cutânea; ASC, área sob a curva; DBAB, diâmetro basal da artéria braquial; DMF, dilatação mediada pelo fluxo; DPOAB, dilatação pós-oclusão da artéria braquial.

Fonte: A autora, 2022

Os parâmetros vasculares e hemodinâmicos centrais são apresentados na tabela 7. A VOP e a idade vascular foram maiores no grupo MG. A adequação da VOP apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Na ultrassonografia de carótidas, os valores médio e máximo da EMI foram maiores no grupo MG, com significância estatística. Nenhum paciente apresentou placa ateromatosa, com $EMI \geq 1,5\text{mm}$.

Tabela 7 – Parâmetros hemodinâmicos centrais e ultrassonografia de carótida de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS LEVE-AUSENTE (n= 30)	AOS MODERADA-GRAVE (n= 45)	Valor- P
Parâmetros hemodinâmicos centrais			
Pressão sistólica central, mmHg	111 (104 – 118)	114 (104 – 129)	0,241
Pressão de pulso central, mmHg	31 ± 7	32 ± 9	0,412
Amplificação PP, mmHg	1,3 (1,2 – 1,3)	1,3 (1,2 – 1,4)	0,405
Aumento de pressão, mmHg	6,5 (4,0 – 9,3)	8,0 (4,0 – 12,8)	0,592
Aix, %	21 (15 – 35)	20 (13 – 42)	0,644
Aix@75, %	19 (11 – 30)	17 (8 – 34)	0,580
Velocidade de onda de pulso, m/s	6,8 (6,4 – 7,4)	7,6 (6,9 – 8,4)	0,004
VOP normalização, %	6,9 (6,5 – 7,6)	7,3 (6,7 – 8,6)	0,111
Adequação da VOP, m/s	-0,14 ± 0,42	0,07 ± 0,37	0,030
Idade vascular, anos	48 ± 6	53 ± 9	0,005
Ultrassonografia carótida			
EMI máxima, mm	0,62 (0,58 – 0,69)	0,71 (0,59 – 0,78)	0,018
EMI média, mm	0,57 (0,54 – 0,63)	0,64 (0,56 – 0,73)	0,011
Razão média-luz	0,11 (0,10 – 0,12)	0,11 (0,10 – 0,13)	0,403

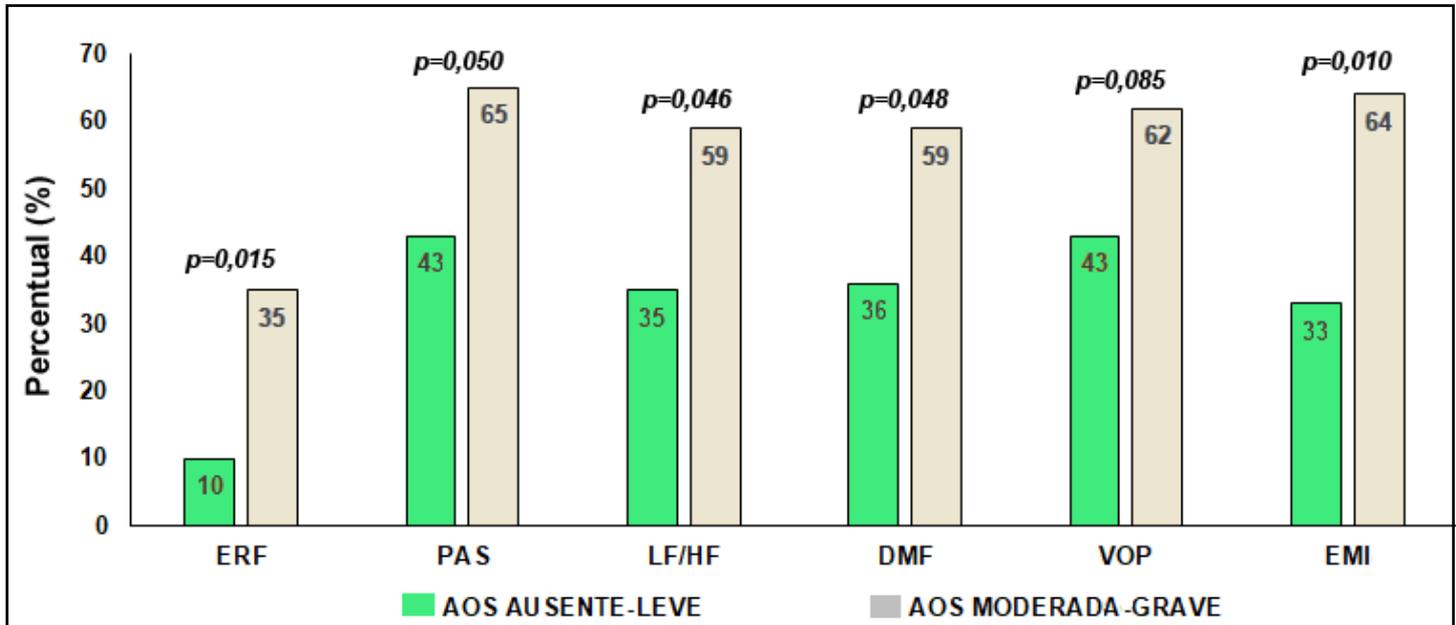
Nota: Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; Aix, *Augmentation Index* ou índice de incremento; PP, pressão de pulso; Aix@75, *Augmentation Index* corrigido para frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto; VOP, velocidade da onda de pulso; EMI, espessura médio-intimal.

Fonte: A autora, 2022

O percentual de adversidades presentes nos grupos está apresentado na figura 7. Foram considerados como adversos valores do $ERF > 10\%$, $PAS > 120\text{mmHg}$. E para a LF/HF, DMF, VOP e EMI, foram utilizadas as respectivas medianas.

Figura 7 – Percentual de parâmetros adversos presentes de acordo com a presença/gravidade da AOS.



Nota: Dados obtidos pela análise do qui-quadrado das variáveis categóricas.

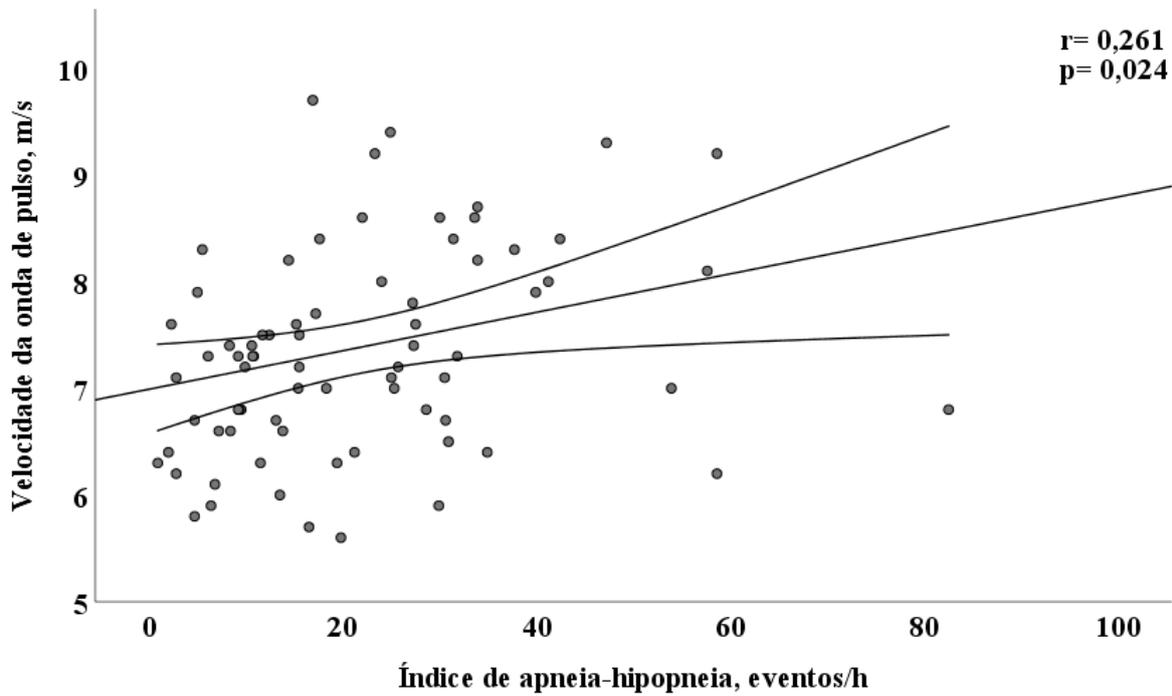
Legenda: ERF, escore de risco de Framingham; PAS, pressão arterial sistólica; LF/HF, balanço simpatovagal; DMF, dilatação mediada pelo fluxo; VOP, velocidade da onda de pulso; EMI, espessura médio-intimal. Pontos de corte utilizados: ERF (10%), PAS (120 mmHg), LF/HF (mediana 0,80), DMF (mediana 7,2%), VOP (mediana 7,2 m/s) e EMI (mediana 0,61 mm).

Fonte: A autora, 2022

Correlações positivas e significativas do IAH foram observadas com a VOP e com a relação LF/HF (Figura 8). Após ajuste para idade, sexo e PAS na regressão linear múltipla, manteve a correlação entre IAH e razão LF/HF ($p=0,030$), e a correlação entre IAH e VOP não atingiu significância estatística. No grupo MG, a VOP foi significativamente correlacionada com a relação LF/HF, relação SD2/SD1 e EMI média. No mesmo grupo, a DMF correlacionou-se inversamente com a PSc (Figura 9).

Figura 8 – Correlação entre o índice de apneia-hipopneia com a velocidade da onda de pulso (A) e a relação LF/HF (B).

A



B

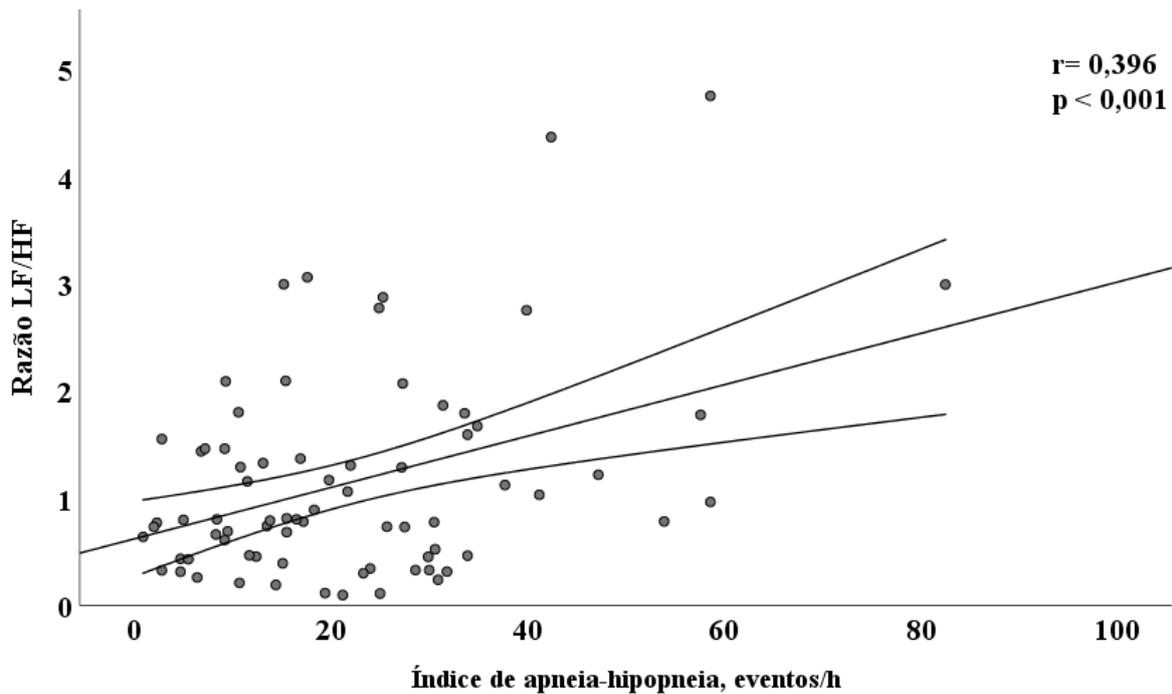
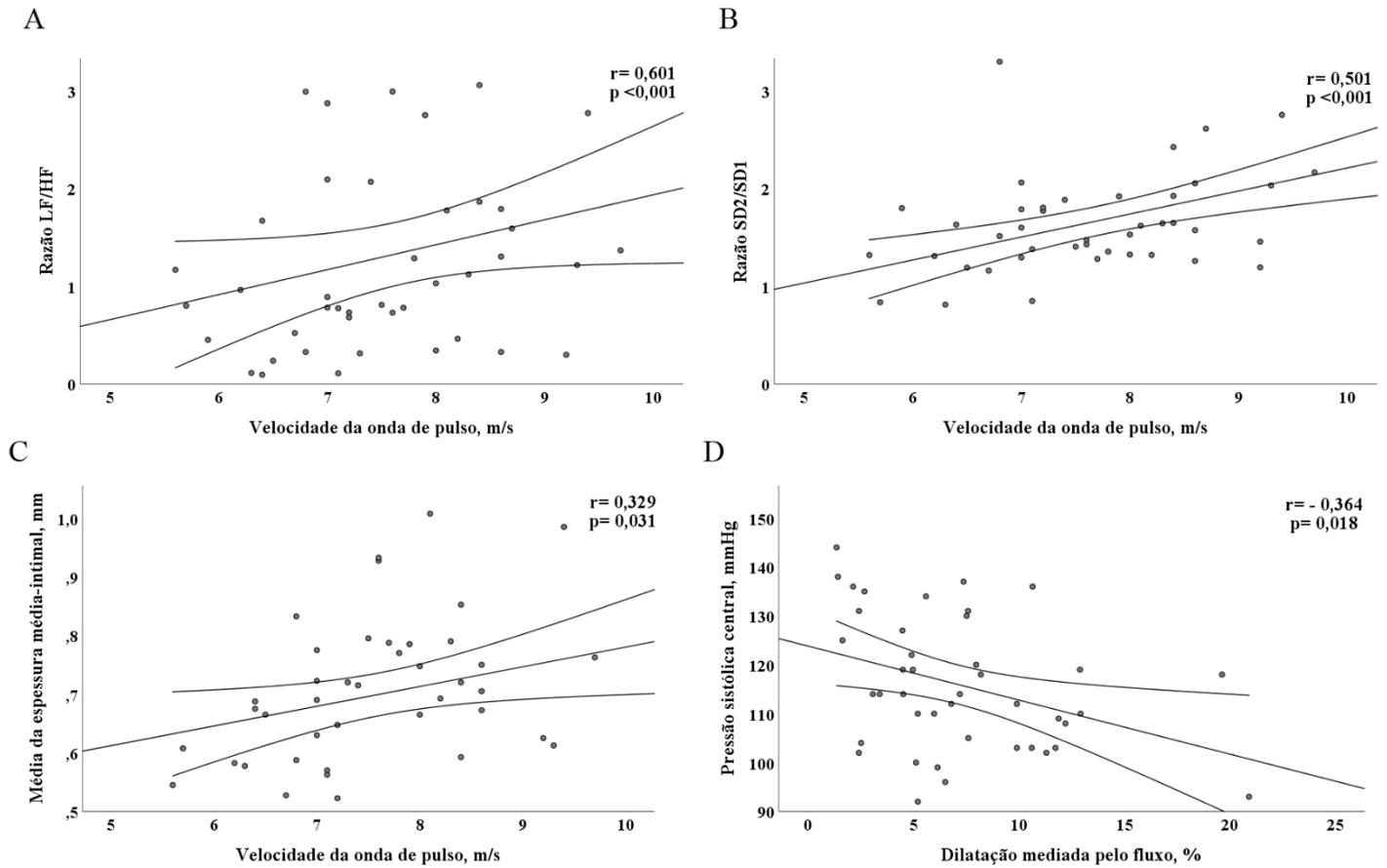


Figura 9 – Correlação da velocidade da onda de pulso com relação LF/HF (A), relação SD2/SD1 (B) e com a espessura média-intimal média (C), e entre dilatação mediada pelo fluxo e pressão arterial sistólica central (D), no grupo AOS MG.



A regressão linear múltipla foi realizada considerando as médias de EMI, VOP e DMF como variável dependente em diferentes modelos. As relações entre VOP e razão SD2/SD1 e entre DMF e PSc permaneceram significativas mesmo após ajuste por idade e sexo no grupo MG (Tabela 8).

Tabela 8 – Regressão linear múltipla da média da espessura media-intimal da carótida, velocidade de onda de pulso e dilatação mediada pelo fluxo como variável dependente ajustadas por idade e sexo no grupo AOS MG.

Variável dependente	Variáveis independentes	Coefficiente B não padronizado	IC 95%	Valor-P
EMI média	VOP	0,003	0,083; 0,689	0,866
VOP	SD2/SD1	0,839	0,419; 1,258	<0,001
DMF	PSc	-0,120	-0,218; -0,022	0,018

Legenda: EMI, espessura médio-intimal; VOP, velocidade de onda de pulso; DMF, dilatação mediada pelo fluxo; SD2, desvio padrão de longo prazo de intervalos R-R contínuos; SD1, desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; PSc, pressão sistólica central.

Fonte: A autora, 2022

4.2 Resultados após 8 Semanas de Intervenção Nutricional

Um total de 70 pacientes retornou após 8 semanas de intervenção com dieta restritiva em calorias, 6 pacientes descontinuaram sendo 5 por falta de interesse e 1 por iniciar o uso de corticoide. Ambos os grupos apresentaram perda de peso após 8 semanas de intervenção (-2,9 (-5,2 – -1,7) vs -3,0 (-4,7 – -1,4) %, $p=0,898$). A PA média, peso e IMC reduziram em ambos os grupos após intervenção (Tabela 9). No grupo LA houve redução significativa da CC, CP e RCE apenas nas mulheres. A PAS, FC, PP, CC, CP, RPE e RCE apresentaram redução estatisticamente significativa no grupo MG após intervenção.

Na tabela 9 estão apresentados os valores das variáveis antropométricas, pressóricas e de composição corporal após 8 semanas de acompanhamento. A avaliação da composição corporal pela BIA após 8 semanas demonstrou redução significativa de gordura corporal e da massa magra. O AF não apresentou modificação significativa após intervenção. Ao realizar a comparação entre as variações em cada grupo, não foi observada diferença significativa entre os grupos em relação a nenhuma das variáveis.

Tabela 9 – Variáveis antropométricas, pressóricas e composição corporal após 8 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS LEVE-AUSENTE (n= 25)			AOS MODERADA-GRAVE (n= 45)			
	Basal	8 semanas	P*	Basal	8 semanas	P*	P**
PA sistólica, mmHg	119 ± 13	114 ± 13	0,055	127 ± 15	122 ± 15	0,007	0,908
PA diastólica, mmHg	79 (69 – 84)	75 (71 – 80)	0,067	79 (72 – 89)	77 (72 – 85)	0,183	0,909
Frequência cardíaca, bpm	72 ± 9	71 ± 8	0,270	71 ± 9	68 ± 9	0,019	0,704
PP, mmHg	41 ± 8	39 ± 10	0,330	46 ± 11	43 ± 12	0,011	0,620
PA média, mmHg	92 (83 – 99)	88 (82 – 96)	0,044	95 (87 – 104)	91 (85 – 98)	0,038	0,856
Peso, Kg	90 (83 – 102)	88 (81 – 97)	< 0,001	94 (84 – 103)	92 (82 – 97)	< 0,001	0,946
IMC, Kg/m ²	34,3 (32,2–36,9)	33,5 (31,1–35,9)	< 0,001	33,3 (31,7–35,5)	31,6 (30,6–34,6)	< 0,001	0,821
Circ. Cintura, cm							
Mulheres	100 ± 8	97 ± 8	0,001	101 ± 8	98 ± 8	< 0,001	0,310
Homens	113 ± 6	107 ± 9	0,170	109 ± 7	106 ± 7	0,001	0,292
Circ. Pescoço, cm							
Mulheres	38 ± 2	37 ± 2	0,022	38 ± 3	37 ± 3	0,002	0,336
Homens	44 ± 1	43 ± 1	0,374	45 ± 2	44 ± 3	0,005	0,325
RPE	0,23 (0,22–0,25)	0,23 (0,22–0,24)	0,134	0,24 (0,23–0,26)	0,24 (0,23–0,25)	0,002	0,350
RCQ							
Mulheres	0,83 ± 0,07	0,83 ± 0,07	0,435	0,85 ± 0,07	0,91 ± 0,39	0,430	0,219
Homens	0,92 ± 0,01	0,91 ± 0,02	0,914	0,95 ± 0,04	0,96 ± 0,10	0,642	0,894
RCE							
Mulheres	0,63 (0,55–0,63)	0,59 (0,56–0,63)	0,007	0,62 (0,60–0,65)	0,60 (0,57–0,64)	0,005	0,734
Homens	0,64 ± 0,00	0,61 ± 0,02	0,258	0,62 ± 0,04	0,61 ± 0,04	0,002	0,134
Bioimpedância elétrica							
Gordura corporal, kg	36 (32 – 42)	35 (30 – 40)	0,004	34 (29 – 39)	32 (27 – 37)	<0,001	0,169
Adeq. GC, %							
Mulheres	104 ± 10	106 ± 11	0,307	103 ± 6	106 ± 22	0,482	0,926
Homens	121 (85 – 97)	117 (84 – 92)	0,503	116 (108–126)	112 (102– 123)	0,309	0,894
Massa magra, kg	54 (51 – 59)	52 (50 – 59)	0,005	57 (50 – 66)	57 (51 – 65)	0,005	0,173
Ângulo de fase							
Mulheres	6,8 ± 0,8	6,6 ± 0,7	0,082	7,1 ± 0,7	7,1 ± 1,0	0,917	0,605
Homens	6,7 ± 0,2	7,3 ± 0,5	0,205	7,5 ± 0,8	7,5 ± 1,0	0,885	0,261

Nota: Dados expressos em média±desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado.

* Análise intragrupo com teste t pareado. ** Análise intergrupos com teste t student para amostras independentes.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; PA, pressão arterial; PP, pressão de pulso; IMC, índice de massa corporal; Circ., circunferência; RPE, relação pescoço-estatura; RCQ, relação cintura-quadril; RCE, relação cintura-estatura; adeq., adequação; GC, gordura corporal.

Fonte: A autora, 2022

A tabela 10 apresenta os dados da VFC sem os pacientes que faziam uso de betabloqueador e ambos os grupos apresentaram redução significativa na FC após 8 semanas

de restrição calórica. No entanto, apenas o grupo LA apresentou aumento significativo do intervalo RR. As demais variáveis não se modificaram após a intervenção. Não observamos diferenças significativas nas variáveis da VFC na comparação entre os grupos.

Tabela 10 – Variabilidade da frequência cardíaca sem betabloqueador após 8 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS LEVE-AUSENTE (n= 21)			AOS MODERADA-GRAVE (n= 37)			
	Basal	8 semanas	P*	Basal	8 semanas	P*	P**
iRR, ms	879 ± 118	948 ± 130	0,016	961 ± 130	945 ± 194	0,582	0,057
FC, bpm	68 ± 8	64 ± 8	0,020	64 ± 9	62 ± 8	<0,001	0,092
SDNN, ms	26	29	0,968	25	29	0,232	0,835
	(21 – 34)	(19 – 39)		(19 – 41)	(22 – 43)		
rMSSD	32	35	0,936	30	33	0,290	0,808
	(21 – 46)	(25 – 49)		(19 – 50)	(23 – 48)		
pNN50, %	9,7	13,9	0,744	7,2	11,1	0,466	0,862
	(3,1– 30,2)	(2,9–32,5)		(0,6 – 29)	(1,6–28,3)		
LF, ms ²	271	302	0,809	241	293	0,466	0,612
	(125–345)	(152–434)		(160 – 522)	(145–609)		
HF, ms ²	303	353	0,968	257	381	0,509	0,921
	(165–635)	(150–834)		(128 – 714)	(223–707)		
Razão LF / HF	0,7	0,7	0,629	1,1	0,7	0,480	0,716
	(0,4 – 1,7)	(0,4 – 1,1)		(0,7 – 1,8)	(0,4 – 1,5)		
Razão SD2/ SD1	1,3	1,3	0,811	1,6	1,3	0,072	0,728
	(1,0 – 1,8)	(1,1 – 1,7)		(1,3 – 1,9)	(1,2 – 1,8)		
Índice PNS	-0,2 ± 1,1	0,1 ± 0,9	0,190	0,0 ± 1,0	0,1 ± 0,8	0,601	0,519
Índice SNS	0,8 ± 1,2	0,4 ± 1,2	0,158	0,5 ± 1,3	0,2 ± 1,1	0,275	0,548

Nota: Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado. * Análise intragrupo com teste t pareado. ** Análise intergrupos com teste t student para amostras independentes.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; Variáveis descritas na tabela 1.

Fonte: A autora, 2022

O grupo LA apresentou aumento significativo da CVC basal após intervenção. Já o grupo MG não apresentou modificação significativa com 8 semanas de intervenção nutricional (Tabela 11). A análise intergrupo não evidenciou diferença significativa entre os grupos nas variáveis da reatividade microvascular.

Tabela 11 – Variáveis da função endotelial após 8 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS LEVE-AUSENTE (n= 25)			AOS MODERADA-GRAVE (n= 44)			
	Basal	8 semanas	P*	Basal	8 semanas	P*	P**
Perfusão basal, UAP	43 ± 9	46 ± 9	0,144	39 ± 10	39 ± 10	0,778	0,163
HRPO - pico de perfusão, UAP	107 ± 18	111 ± 15	0,379	97 ± 22	98 ± 22	0,930	0,433
Aumento da perfusão, %	158 ± 50	149 ± 48	0,517	155 ± 43	158 ± 44	0,713	0,432
CVC basal, UAP/mmHg	0,48 ± 0,12	0,52 ± 0,12	0,035	0,41 ± 0,12	0,43 ± 0,13	0,530	0,165
CVC-HRPO, UAP/mmHg	1,19 ± 0,23	1,26 ± 0,19	0,078	1,03 ± 0,30	1,07 ± 0,30	0,253	0,415
ASC basal, UAP	2609 ± 593	2803 ± 559	0,155	2392 ± 638	2367 ± 597	0,800	0,181
ASC-HRPO, UAP	4156 ± 578	4441 ± 577	0,063	3771 ± 989	3795 ± 1115	0,864	0,213
Aumento da ASC, %	63 (39 – 77)	59 (43 – 77)	0,819	63 (43 – 77)	61 (46 – 72)	0,852	0,970

Nota: Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado.

* Análise intragrupo com teste t pareado. ** Análise intergrupos com teste t student para amostras independentes.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; UAP, unidade perfusão arbitrária; HRPO, hiperemia reativa pós-oclusiva; CVC, condutância vascular cutânea; ASC, área sob a curva.

Fonte: A autora, 2022

A PSc, VOP, adequação da VOP e idade vascular reduziram significativamente após 8 semanas de intervenção apenas no grupo LA. Já o grupo MG não apresentou mudanças significativas após 8 semanas de intervenção. A análise intergrupos não foram observadas diferenças significativas (Tabela 12).

Tabela 12 – Parâmetros hemodinâmicos centrais e rigidez arterial após 8 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS LEVE-AUSENTE (n= 25)			AOS MODERADA-GRAVE (n= 44)			
	Basal	8 semanas	P*	Basal	8 semanas	P*	P**
PSc, mmHg	111 (106 – 119)	108 (102–113)	0,006	114 (104–127)	114 (105– 118)	0,225	0,219
PPc, mmHg	32 ± 7	34 ± 12	0,565	32 ± 8	32 ± 8	0,985	0,770
Amplificação PP	1,3 (1,2 – 1,4)	1,3 (1,2 – 1,4)	0,444	1,3 (1,2 – 1,4)	1,3 (1,2 – 1,4)	0,498	0,484
AP, mmHg	8,0 (4,0 – 9,5)	5,0 (3,5–13,0)	0,876	8,0 (4,0–12,0)	6,0 (4,0– 13,8)	0,925	0,722
Aix, %	22 (14 – 35)	22 (11 – 38)	0,819	20 (13 – 41)	24 (13 – 41)	0,871	0,580
Aix@75, %	19 (11 – 30)	17 (7 – 33)	0,820	16 (8 – 32)	20 (10 – 35)	0,682	0,602
VOP, m/s	6,8 (6,4 – 7,4)	6,7 (6,2 – 7,1)	0,004	7,6 (6,9 – 8,4)	7,5 (6,6 – 8,6)	0,535	0,060
VOP n., m/s	6,8 (6,4 – 7,6)	7,0 (6,7 – 7,9)	0,012	7,2 (6,7 – 8,6)	7,5 (6,6 – 8,5)	0,772	0,174
Adequação da VOP, m/s	-0,1 ± 0,4	-0,3 ± 0,3	0,005	0,0 ± 0,4	-0,6 ± 4,1	0,303	0,179
Idade vascular, anos	48 ± 6	46 ± 6	0,020	53 ± 9	53 ± 9	0,415	0,135

Nota: Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado.

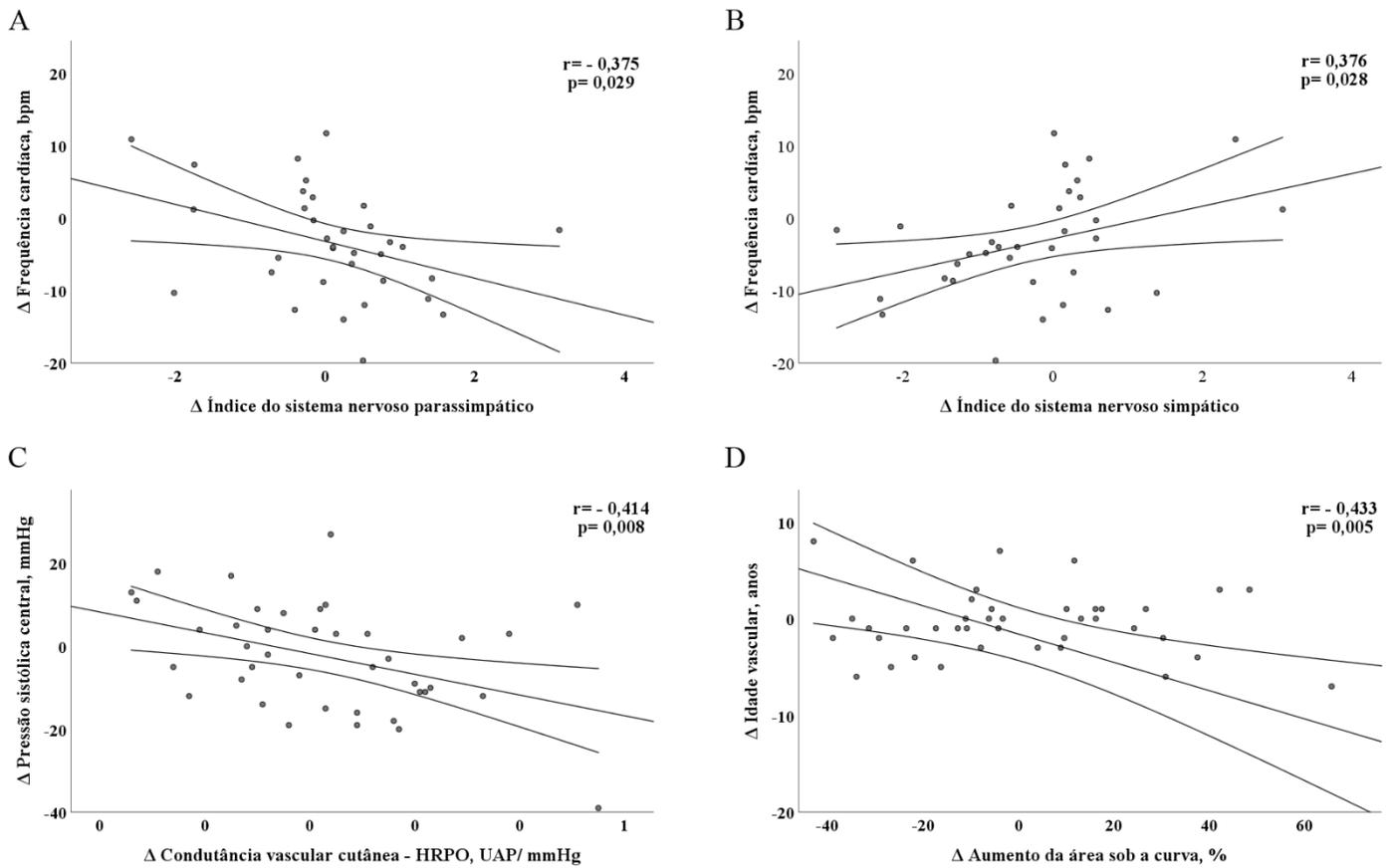
* Análise intragrupo com teste t pareado. ** Análise intergrupos com teste t student para amostras independentes.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; PS, pressão sistólica; PP, pressão de pulso; c, central; AP, aumento de pressão; Aix, *Augmentation Index* ou índice de incremento; Aix@75, *Augmentation Index* corrigido para frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto; VOP, velocidade da onda de pulso; n., normalizada.

Fonte: A autora, 2022

No grupo MG, houve correlação inversa e significativa do Δ FC casual com Δ índice SNP, e como esperado uma correlação positiva entre a Δ FC casual com Δ índice SNS (Figura 10). O Δ PSc e Δ da idade vascular se correlacionaram inversamente com Δ CVC-HRPO e Δ aumento da ASC-HRPO, respectivamente.

Figura 10 – Correlação do Δ frequência cardíaca casual com Δ índice do sistema nervoso parassimpático (A), Δ índice do sistema nervoso simpático (B), entre Δ pressão sistólica central e Δ CVC-HRPO (C), e entre Δ idade vascular e Δ aumento da ASC (D), no grupo AOS MG após 8 semanas de intervenção nutricional.



A regressão linear múltipla foi realizada considerando os Δ da FC casual, PSc e idade vascular como variáveis dependentes. Os Δ do índice SNP, índice SNS, CVC-HRPO e aumento ASC-HRPO mantiveram significância mesmo após ajuste por idade e sexo no grupo MG (Tabela 13).

Tabela 13 – Regressão linear múltipla do Δ da frequência cardíaca, pressão sistólica central e idade vascular como variável dependente ajustadas por idade e sexo no grupo AOS MG.

Variável dependente	Variáveis independentes	Coefficiente B não padronizado	IC 95%	Valor-P
Δ Frequência cardíaca	Δ Índice SNP	- 2,548	-4,817; -0,279	0,029
Δ Frequência cardíaca	Δ Índice SNS	2,252	0,253; 4,249	0,028
Δ Pressão sistólica central	Δ CVC-HRPO	-25,011	-43,094; -6,929	0,008
Δ Idade vascular	Δ Aumento área sob a curva	-0,146	-0,245; -0,047	0,005

Legenda: SNP, sistema nervoso parassimpático; SNS, sistema nervoso simpático; CVC-HRPO, condutância vascular cutânea da hiperemia reativa pós-oclusiva.

Fonte: A autora, 2022

4.3 Resultados após 16 Semanas de Intervenção Nutricional

Após 16 semanas, 60 pacientes completaram o período proposto de intervenção nutricional, 10 pacientes não retornaram por falta de adesão. O grupo LA permaneceu com 8,7% de homens e 91,3% de mulheres e o grupo MG com 40,5% de homens e 59,5% de mulheres. A perda de peso entre a semana 8 e a 16 do estudo foi menor do que nas primeiras 8 semanas do estudo ($-1,5 \pm 2,3$ vs $-0,7 \pm 2,0$ kg, $p=0,194$). A perda de peso entre os grupos após 16 semanas de intervenção ($-5,0$ ($-5,2 - -1,7$) vs $-3,2$ ($-6,3 - -1,7$) %, $p=0,532$), não apresentou diferença significativa. A taxa metabólica basal e as necessidades de micronutrientes foram atingidas para todos os pacientes. Apesar de não terem sido realizadas análises estatísticas, ao se comparar o QFCA obtido no período basal com o obtido após as 16 semanas de intervenção, foi possível observar um aumento na frequência e na variedade do consumo de frutas, verduras e legumes, além de redução no consumo de bebidas ricas em açúcar e de álcool. Apesar de não terem atingido a perda de peso estimada apresentaram uma melhora qualitativa na ingestão alimentar.

O ERF, idade cardiometabólica, PA sistólica e diastólica, PAM e IMC reduziram significativamente após as 16 semanas de intervenção nos dois grupos (Tabela 14). No grupo LA, apenas as mulheres apresentaram redução significativa da CC, RCE, IAV e IAC. O Δ -idade reduziu significativamente no grupo LA. No grupo MG, apresentaram redução da FC, e tanto mulheres como homens reduziram a CC, RCE, IAV e RPE significativamente. A CP

reduziu significativamente apenas nos homens e o IAC foi significativo apenas nas mulheres no grupo MG. Em relação à CP, a redução foi maior no grupo MG (61,1%) quando comparado ao grupo LA (54,5%) embora sem atingir significância estatística. Análise intergrupos não apresentou diferença significativa nas variáveis antropométricas e pressóricas.

A composição corporal avaliada pela BIA está descrita na tabela 14, tendo sido observada diminuição significativa de GC e massa magra nos grupos. Apenas no grupo MG o percentual de adequação da GC reduziu em ambos os sexos. Nas análises intergrupos, não houve diferença significativa. Foi possível analisar a FPP no grupo LA apenas nas mulheres, que não apresentaram perda de força muscular significativa (24 ± 4 vs 24 ± 4 , $p=0,909$) após 16 semanas de intervenção. No grupo MG, tanto as mulheres (22 ± 5 vs 23 ± 5 kg, $p= 0,648$) como os homens (45 ± 13 vs 43 ± 11 kg, $p= 0,448$) também não apresentaram modificações significativas na força muscular após a perda de peso. Ambos os grupos se mantiveram inativos após as 16 semanas de acompanhamento de acordo com a classificação do IPAQ.

Tabela 14 – Variáveis pressóricas e da composição corporal após 16 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS LEVE-AUSENTE (n= 23)			AOS MODERADA-GRAVE (n= 37)			P**
	Basal	16 semanas	P	Basal	16 semanas	P	
Idade cardiomet., anos	47 ± 5	46 ± 5	0,038	53 ± 8	52 ± 8	0,068	0,431
Δ-idade	3 ± 9	- 1 ± 8	0,029	6 ± 11	4 ± 11	0,131	0,355
ERF, %	4,7 (3,2 – 7,4)	4,1 (2,7 – 6,1)	0,039	8,0 (5,0 – 15,0)	6,7 (4,6 – 15,0)	0,003	0,185
PA sistólica, mmHg	121 ± 13	114 ± 13	0,047	125 ± 16	120 ± 17	0,005	0,677
PA diastólica, mmHg	79 (72 – 85)	76 (70 – 82)	0,042	79 (71 – 89)	76 (68 – 83)	0,002	0,923
Frequência cardíaca, bpm	72 ± 9	68 ± 11	0,096	71 ± 9	67 ± 11	0,012	0,954
PP, mmHg	41 ± 9	37 ± 9	0,101	46 ± 11	44 ± 12	0,168	0,360
PA média, mmHg	92 (86 – 100)	88 (81 – 97)	0,036	91 (87 – 104)	89 (81 – 97)	0,003	0,501
Peso, kg	91 (83 – 102)	86 (77 – 97)	<0,001	94 (83 – 105)	89 (81 – 97)	<0,001	0,721
IMC, Kg/m ²	34 (33 – 38)	33 (31 – 35)	<0,001	33 (32 – 36)	32 (30 – 34)	<0,001	0,469
Circ. Cintura, cm							
Mulheres	100 ± 8	97 ± 9	<0,001	101 ± 8	97 ± 9	<0,001	0,750
Homens	113 ± 6	107 ± 4	0,205	109 ± 7	106 ± 7	0,003	0,374
Circ. Pescoço, cm							
Mulheres	38 ± 2	36 ± 9	0,182	38 ± 3	38 ± 3	0,290	0,954
Homens	44 ± 1	43 ± 1	0,705	45 ± 2	44 ± 2	0,003	0,935
RPE	0,23 (0,22 – 0,25)	0,23 (0,22 – 0,25)	0,200	0,25 (0,23 – 0,26)	0,24 (0,23 – 0,25)	0,017	0,655
RCQ							
Mulheres	0,83 ± 0,07	0,83 ± 0,07	0,255	0,85 ± 0,07	0,84 ± 0,08	0,091	0,824
Homens	0,92 ± 0,01	0,91 ± 0,01	0,671	0,95 ± 0,04	0,93 ± 0,05	0,196	0,881
RCE							
Mulheres	0,63 (0,57–0,65)	0,59 (0,56–0,63)	0,001	0,62 (0,60–0,65)	0,59 (0,58–0,63)	0,001	0,773
Homens	0,64 ± 0,00	0,61 ± 0,01	0,090	0,62 ± 0,04	0,61 ± 0,04	0,009	0,310
IAV							
Mulheres	2,8 (2,3 – 3,6)	2,6 (2,1 – 3,1)	0,005	2,5 (2,0 – 1,5)	2,3 (1,8 – 2,9)	0,019	0,823
Homens	3,3 (1,6 – 3,8)	1,1 (0,8 – 1,3)	0,180	2,8 (2,5 – 3,0)	1,1 (1,0 – 1,1)	0,001	0,888
IAC, %							0,534
Mulheres	40,7 ± 3,7	39,2 ± 3,8	0,005	40,6 ± 3,6	39,1 ± 3,8	0,006	0,954
Homens	34,5 ± 0,5	32,1 ± 2,5	0,352	32,6 ± 2,8	31,6 ± 3,7	0,076	0,355
Bioimpedância elétrica							
Gordura corporal, kg	36 (32 – 43)	33 (31 – 35)	0,002	34 (28 – 39)	31 (27 – 36)	<0,001	0,244
Adequação GC, %							
Mulheres	103 ± 9	101 ± 9	0,228	103 ± 6	100 ± 7	0,009	0,096
Homens	121 (85 – 104)	112 (84 – 91)	0,180	115 (107 – 125)	110 (102 – 117)	0,030	0,868
Massa magra, kg	54 (51 – 60)	52 (49 – 60)	<0,001	57 (49 – 69)	56 (49 – 69)	0,004	0,567
Ângulo de fase							
Mulheres	6,8 ± 0,7	6,8 ± 0,6	0,775	7,3 ± 0,8	7,1 ± 1,2	0,417	0,093
Homens	6,8 ± 0,8	6,8 ± 0,6	1,000	7,1 ± 0,8	7,0 ± 1,3	0,667	0,083
Homens	6,7 ± 0,2	7,0 ± 0,1	0,090	7,5 ± 0,9	7,3 ± 1,0	0,353	0,150

Nota: Dados expressos em média±desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado ou em proporções quando indicado. * Análise intragrupo com teste t pareado. ** Análise intergrupos com teste t student para amostras independentes.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; Δ -idade, idade vascular de Framingham - idade cronológica; ERF, Escore de risco de Framingham; PAS, pressão arterial; PP, pressão de pulso; IMC, índice de massa corporal; Circ., circunferência; RPE, relação pescoço-estatura; RCE, relação cintura-estatura; IAV, índice de adiposidade visceral; IAC, índice de adiposidade corporal; GC, gordura corporal.

Fonte: A autora, 2022

O percentual de variação do IAH (+21 (+7 – +123) vs -12 (-40 – +7) %, $p < 0,001$) foi significativamente diferente entre os grupos. Essa redução do IAH foi maior no grupo MG (86,7%) quando comparado ao grupo LA (13,3%). O grupo MG apresentou uma melhora no IAH, o que resultou em mudança de classe em 25,7% dos participantes para < 15 eventos/hora. Cerca de 74,3% e 77,8% dos participantes se mantiveram na mesma classificação inicial do IAH nos grupos LA e MG, respectivamente.

Na tabela 15 estão os resultados da análise do sono. No grupo MG, tanto o IAH quanto o IDO reduziram significativamente após a intervenção nutricional. Assim como também houve redução na ESE e no tempo total de sono. As FC durante o sono não apresentaram modificações em ambos os grupos. Na análise intergrupos, o IDR (3 ± 5 vs -5 ± 14 eventos/h), o IAH (3 ± 5 vs -6 ± 15 eventos/h) e o IDO (2 ± 3 vs -5 ± 11 eventos/h) apresentaram redução significativamente maior no grupo MG.

Tabela 15 – Análise do sono após 16 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS.

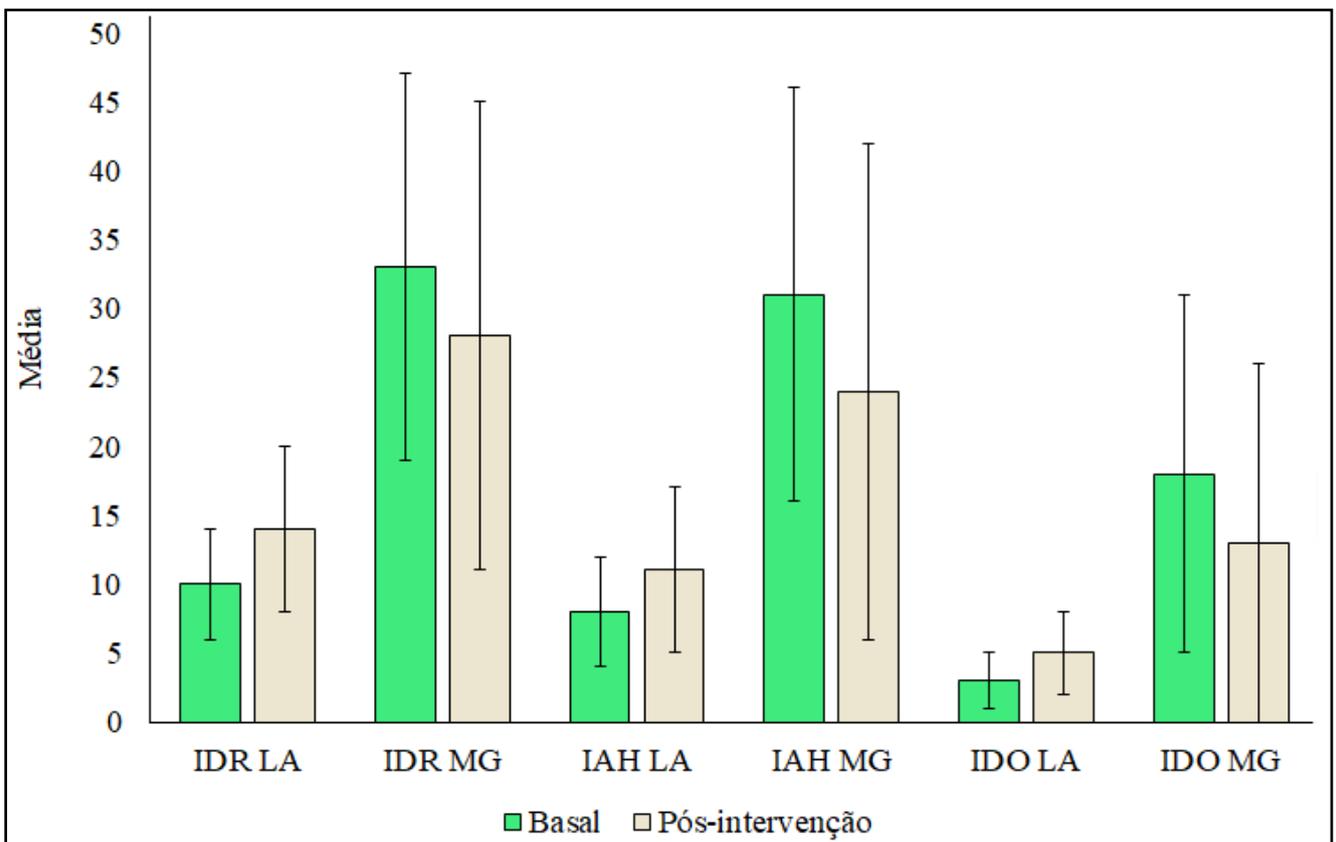
Variáveis	AOS LEVE-AUSENTE (n= 23)			AOS MODERADA-GRAVE (n= 37)			
	Basal	16 semanas	P	Basal	16 semanas	P	P
IDR, eventos/h	13 (6 – 14)	12 (9 – 19)	0,031	29 (22 – 38)	26 (18 – 30)	0,060	0,019
IAH, eventos/h	8 (5 – 11)	11 (7 – 15)	0,011	26 (18 – 34)	20 (12 – 25)	0,007	0,002
IDO, eventos/h	3 (1 – 4)	4 (2 – 6)	0,064	14 (9 – 19)	9 (6 – 14)	<0,001	<0,001
FC média, bpm	70 ± 13	68 ± 11	0,348	65 ± 9	65 ± 9	0,847	0,531
FC máxima, bpm	101 ± 12	108 ± 17	0,175	99 ± 13	96 ± 20	0,353	0,091
Tempo de sono total, min	319 ± 92	327 ± 87	0,651	357 ± 67	314 ± 69	0,011	0,108
Tempo de sono REM, %	25 (21–30)	27 (23 – 29)	0,896	26 (18 – 30)	23 (16 – 29)	0,832	0,815
ESE, pontos	9 ± 6	7 ± 5	0,165	10 ± 6	7 ± 6	<0,001	0,163

Nota: Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado. * Análise intragrupo com teste t pareado. ** Análise intergrupos com teste t student para amostras independentes.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; IDR, índice de distúrbio respiratório; IAH, índice de apneia-hipopneia; IDO, índice de dessaturação de oxigênio; FC, frequência cardíaca; ESE, Escala de Sonolência de Epworth.
Fonte: A autora, 2022

A figura 11 apresenta os dados do estudo do sono, demonstrando que os valores de IDR, IAH e IDO apresentaram diferença significativa entre os grupos no período basal e após 16 semanas de intervenção nutricional com perda de peso. Essas variáveis do sono apresentaram redução significativa que foi mais acentuada no grupo com AOS MG.

Figura 11 – Índices de distúrbio respiratório, apneia-hipopneia e dessaturação de oxigênio no período basal e após 16 semanas de intervenção nutricional, em cada grupo.



Nota: Gráficos expressos em média \pm desvio-padrão. * $p < 0,05$.

Legenda: IDR, índice de distúrbio respiratório; IAH, índice de apneia-hipopneia; IDO, índice de dessaturação de oxigênio.

Fonte: A autora, 2022

A insulina e a PCR reduziram significativamente nos dois grupos após a intervenção nutricional (Tabela 16). Os TG e o HOMA-IR reduziram significativamente apenas no grupo LA. O grupo MG apresentou redução do AU e do HOMA- β . Os parâmetros hepáticos no grupo LA reduziram após intervenção, TGO (19 (17 – 24) vs 18 (16 – 21) UI/L, $p = 0,107$), TGP (20 (15 – 29) vs 17 (15 – 23) UI/L, $p = 0,085$), GGT (28 (19 – 41) vs 23 (17 – 40) UI/L, $p = 0,840$)

e FA (187 ± 54 vs 184 ± 64 UI/L, $p= 0,809$), mas não alcançaram significância estatística. Já o grupo MG houve redução de parâmetros hepáticos após intervenção para perda de peso, sendo observada significância estatísticas em alguns destes parâmetros: TGO ($21 (17 - 25)$ vs $18 (16 - 23)$ UI/L, $p= 0,021$), TGP ($19 (16 - 31)$ vs $18 (15 - 24)$ UI/L, $p= 0,171$), GGT ($31 (23 - 43)$ vs $28 (21 - 34)$ UI/L, $p= 0,048$) e FA (161 ± 70 vs 157 ± 65 UI/L, $p= 0,532$). Na análise intergrupos a variação na redução na PCR ($-0,24 (-0,53 - 0,00)$ vs $0,07 (-0,23 - 0,00)$ mg/dl) e no aumento da adiponectina ($3,9 (0,6 - 7,9)$ vs $0,2 (-2,2 - 2,5)$) no grupo LA foi significativa em relação ao grupo MG.

Tabela 16 – Variáveis laboratoriais após 16 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS LEVE-AUSENTE (n= 23)			AOS MODERADA-GRAVE (n= 37)			
	Basal	16 semanas	P*	Basal	16 semanas	P*	P**
Glicose, mg/dl	88 (83 – 91)	85 (81 – 89)	0,052	88 (83 – 93)	86 (81 – 92)	0,180	0,830
Insulina, mU/ml	15 (12 – 27)	13 (9 – 22)	0,021	14 (10 – 19)	13 (10 – 17)	0,049	0,502
HbA1c, %	$5,4 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,4$	0,779	$5,5 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,4$	0,774	0,484
HOMA- β	270 (167 – 410)	215 (171 – 290)	0,201	227 (147 – 317)	193 (156 – 278)	0,033	0,504
HOMA-IR	3,1 (2,6 – 5,6)	2,5 (1,8 – 5,0)	0,014	3,2 (2,1 – 4,2)	2,7 (2,0 – 3,7)	0,055	0,388
AU, mg/dl	$4,4 \pm 0,7$	$4,3 \pm 1,3$	0,754	$5,2 \pm 1,5$	$4,9 \pm 1,7$	0,048	0,071
TFGe, ml/min/1.73 m ²	102 ± 15	95 ± 24	0,218	87 ± 12	87 ± 24	0,978	0,647
C. Total, mg/dl	200 ± 38	196 ± 38	0,463	193 ± 28	193 ± 34	0,919	0,631
LDL-c, mg/dl	126 ± 32	125 ± 31	0,818	119 ± 23	121 ± 29	0,481	0,793
HDL-c, mg/dl							
Mulheres	51	51	0,196	54	52	0,342	0,058
Homens	(43 – 57)	(43 – 60)	0,844	(45 – 63)	(45 – 62)	0,780	0,636
TG, mg/dl	41 ± 6	39 ± 5	0,002	40 ± 7	40 ± 7	0,075	0,153
	100 (86 – 166)	90 (69 – 138)		114 (89 – 150)	108 (72 – 143)		
Neutrófilo/ Linfócito, %	1,7 (1,4 – 2,3)	1,5 (1,3 – 2,4)	0,306	1,7 (1,1 – 2,2)	1,6 (1,2 – 2,1)	0,423	0,870
PCR, mg/dl	0,65 (0,15–0,89)	0,25 (0,10–0,51)	0,001	0,37 (0,15–0,92)	0,22 (0,10–0,72)	0,002	0,049
Adiponectina, ng/ml	$18,5 \pm 7,5$	$22,0 \pm 9,3$	0,022	$19,4 \pm 11,7$	$18,8 \pm 10,2$	0,677	0,025

Nota: Dados expressos em média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado. * Análise intragrupo com teste t pareado. ** Análise intergrupos com teste t student para amostras independentes.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; AU, ácu-di úrico; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; C., colesterol; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídeos; HbA1c, hemoglobina glicada; HOMA: avaliação do modelo de homeostase; IR: resistência à insulina; HOMA- β : avaliação do modelo de homeostase da função da célula beta; PCR, proteína C-reativa.

Fonte: A autora, 2022

Na avaliação da VFC, o iRR aumentou em ambos os grupos, porém apenas no grupo LA foi significativo, que também apresentou redução na FC (Tabela 17). Após 16 semanas de restrição calórica, o grupo MG apresentou redução das razões LF/HF e SD2/SD1, assim como do índice SNS, porém sem significância estatística. Na análise intergrupos foi observada uma diferença significativa na redução da variação da FC (-6 ± 8 vs -1 ± 7 bpm).

Tabela 17 – Variabilidade da frequência cardíaca sem betabloqueador após 16 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS LEVE-AUSENTE (n= 21)			AOS MODERADA-GRAVE (n= 37)			
	Basal	16 semanas	P	Basal	16 semanas	P	P
iRR, ms	884 ± 127	953 ± 137	0,020	966 ± 125	992 ± 145	0,194	0,100
FC, bpm	69 ± 9	63 ± 8	0,021	63 ± 9	62 ± 10	0,436	0,028
SDNN, ms	26 (19 – 35)	33 (19 – 42)	0,845	25 (19 – 39)	26 (21 – 36)	0,568	0,530
rMSSD	29 (21 – 47)	39 (22 – 50)	0,777	28 (19 – 51)	30 (19 – 47)	0,427	0,420
pNN50, %	7,4 (2,7 – 31,0)	18,4 (1,8 – 33,7)	0,948	5,4 (0,7 – 29,1)	8,0 (0,8 – 32,6)	0,487	0,495
LF, ms ²	271 (131 – 388)	317 (120 – 473)	0,811	250 (160 – 504)	218 (119 – 511)	0,501	0,729
HF, ms ²	294 (161 – 607)	470 (140 – 1186)	0,879	231 (126 – 683)	441 (109 – 675)	0,474	0,464
Razão LF /HF	0,7 (0,5–1,2)	0,8 (0,4 – 1,1)	0,586	1,1 (0,7– 1,8)	0,7 (0,4 – 2,1)	0,955	0,505
Razão SD2/ SD1	1,3 (1,0–1,9)	1,4 (1,1 – 1,5)	0,485	1,6 (1,3– 1,9)	1,5 (1,1 – 2,2)	0,974	0,675
Índice PNS	-0,19 ± 1,12	0,19 ± 0,91	0,132	-0,03 ± 0,93	0,20 ± 1,11	0,240	0,750
Índice SNS	0,80 ± 1,25	0,26 ± 1,09	0,090	0,51 ± 1,32	0,27 ± 1,22	0,385	0,374

Nota: Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado. * Análise intragrupo com teste t pareado. ** Análise intergrupos com teste t student para amostras independentes.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; Variáveis descritas na tabela 1.

Fonte: A autora, 2022

Na tabela 18 estão os resultados após 16 semanas de intervenção da função endotelial. O grupo LA não apresentou modificação significativa após esse período de intervenção na reatividade microvascular avaliada pelo Pericam®. Já o grupo MG apresentou um aumento significativo da CVC-HRPO. Ao realizar a análise intergrupos nenhuma variável da reatividade microvascular apresentou diferença estatística. Na avaliação da DMF da artéria braquial, o grupo LA apresentou aumento significativo após 16 semanas no tempo máximo da DPOAB. Já na análise intergrupos, as modificações na DMF ($-3,9 \pm 9,2$ vs $2,9 \pm 5,5$ %) e o tempo máximo da DPOAB (15 (4 – 15) vs 0 (-11 – 11) s) foram significativamente diferentes entre os grupos.

Tabela 18 – Variáveis da função endotelial após 16 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS LEVE-AUSENTE (n= 23)		P*	AOS MODERADA-GRAVE (n= 37)		P*	P**
	Basal	16 semanas		Basal	16 semanas		
Reatividade Microvascular							
Perfusão basal, UAP	43,0 ± 9,2	41,4 ± 9,8	0,419	39,5 ± 10,7	40,5 ± 10,7	0,512	0,556
HRPO - pico de perfusão, UAP	108 ± 17	105 ± 17	0,572	97 ± 23	101 ± 28	0,264	0,555
Aumento da perfusão, %	158 ± 51	162 ± 51	0,741	151 ± 46	154 ± 60	0,802	0,582
CVC basal, UAP/ mmHg	0,47 ± 0,12	0,50 ± 0,16	0,436	0,43 ± 0,14	0,46 ± 0,14	0,105	0,824
CVC-HRPO, UAP/ mmHg	1,17 ± 0,23	1,24 ± 0,30	0,318	1,04 ± 0,30	1,14 ± 0,39	0,028	0,919
ASC basal, UAP	2613 ± 614	2557 ± 610	0,648	2441 ± 668	2506 ± 647	0,502	0,761
ASC-HRPO, UAP	4187 ± 565	3883 ± 784	0,127	3763 ± 986	3954 ± 1098	0,104	0,133
Aumento da ASC, %	63 (38–77)	53 (36 – 65)	0,181	63 (41 – 76)	63 (42 – 77)	0,780	0,413
Dilatação mediada pelo fluxo							
DBAB, mm	3,20 ± 0,50	3,30 ± 0,50	0,106	3,50 ± 0,70	3,50 ± 0,70	0,814	0,120
DMF, %	9,0 (6,6–14,1)	7,1 (3,2–11,8)	0,236	5,9 (3,2 – 9,9)	7,5 (4,7– 12,3)	0,085	0,003
Tempo máx. DPOAB, s	45 (45 – 60)	60 (60 – 64)	0,030	60 (45 – 60)	60 (45 – 60)	0,767	0,006

Nota: Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado.

* Análise intragrupo com teste t pareado. ** Análise intergrupos com teste t student para amostras independentes.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; UAP, unidade arbitrária de perfusão; HRPO, hiperemia reativa pós-oclusiva; CVC, condutância vascular cutânea; ASC, área sob a curva; DBAB, diâmetro basal da artéria braquial; DMF, dilatação mediada pelo fluxo; DPOAB, dilatação pós-oclusão da artéria braquial.

Fonte: A autora, 2022

A PSc, VOP, adequação da VOP e idade vascular reduziram significativamente no grupo MG após 16 semanas de intervenção nutricional (Tabela 19). O grupo LA, no entanto, apresentou um aumento significativo Aix@75 e VOP normalizada. Na análise intergrupos, o AP ($2,8 \pm 7,7$ vs $-1,5 \pm 6,4$ mmHg) foi significativamente diferente.

Tabela 19 – Parâmetros hemodinâmicos centrais e rigidez arterial após 16 semanas de intervenção nutricional de acordo com a presença/gravidade da AOS.

Variáveis	AOS LEVE-AUSENTE (n= 23)			AOS MODERADA-GRAVE (n= 36)			P**
	Basal	16 semanas	P*	Basal	16 semanas	P*	
PSc, mmHg	113 (108–119)	111 (103–118)	0,253	114 (103– 130)	110 (102–118)	0,004	0,258
PPc, mmHg	32 ± 7	33 ± 11	0,658	32 ± 8	31 ± 10	0,781	0,336
Amplificação PP	1,3 (1,2–1,4)	1,3 (1,2–1,4)	0,738	1,3 (1,2 – 1,4)	1,3 (1,2 – 1,4)	0,421	0,418
AP, mmHg	8,0 (4,0– 9,0)	9,0 (5,0–16,0)	0,064	5,0 (4,0 – 11,0)	4,0 (3,0–13,0)	0,442	0,024
Aix, %	22 (13 – 34)	38 (13 – 45)	0,089	20 (13 – 40)	16 (10 – 38)	0,149	0,064
Aix@75, %	18 (10 – 29)	28 (11 – 36)	0,045	14 (6 – 31)	14 (5 – 29)	0,273	0,063
VOP, m/s	7,1 (6,4–7,4)	7,0 (6,4– 7,3)	0,663	7,7 (7,0 – 8,5)	7,3 (6,7 – 8,5)	0,015	0,187
VOP norm., %	6,8 (6,4–7,6)	7,0 (6,7–7,7)	0,012	7,6 (6,7 –8,8)	7,6 (6,8 – 8,8)	0,096	0,470
Adequação da VOP, m/s	-0,02 ± 0,38	-0,11 ± 0,48	0,364	0,05 ± 0,38	-0,13 ± 0,44	0,006	0,362
Idade vascular, anos	48 ± 5	47 ± 6	0,207	54 ± 9	52 ± 9	0,010	0,949

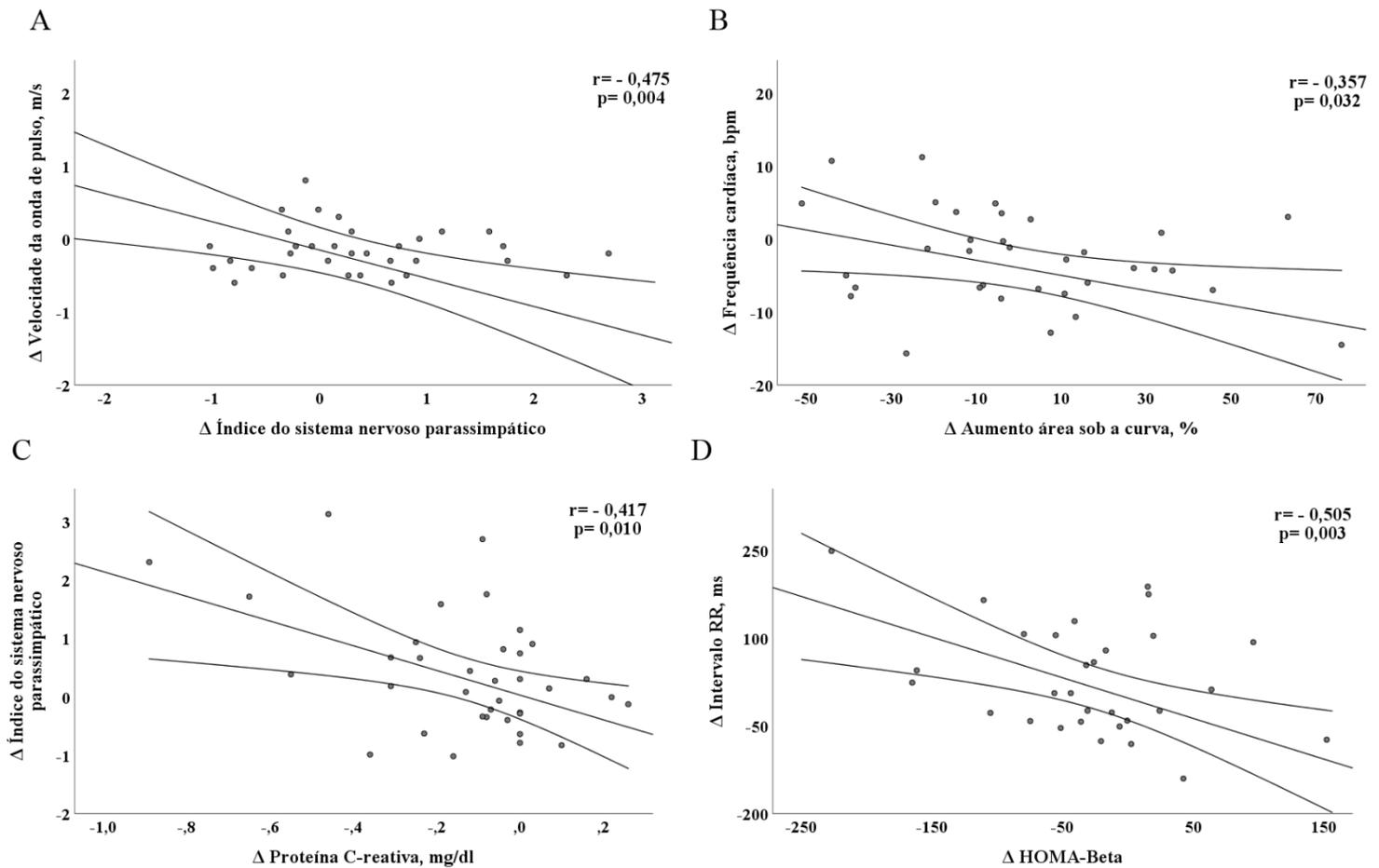
Nota: Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) quando apropriado. * Análise intragrupo com teste t pareado. ** Análise intergrupos com teste t student para amostras independentes.

Legenda: AOS, apneia obstrutiva do sono; PS, pressão sistólica; PP, pressão de pulso; c, central; AP, aumento de pressão; Aix, *Augmentation Index* ou índice de incremento; Aix@75, *Augmentation Index* corrigido para frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto; VOP, velocidade da onda de pulso; norm., normalizada.

Fonte: A autora, 2022

Após 16 semanas de intervenção nutricional o grupo MG apresentou correlação inversa do Δ VOP com Δ índice do SNP e do Δ FC casual com Δ aumento da ASC-HRPO (Figura 12). Também se correlacionou inversamente o Δ índice do SNP com Δ PCR e Δ iRR com HOMA- β .

Figura 12 – Correlação do Δ velocidade da onda de pulso com Δ índice do sistema nervoso parassimpático (A), entre o Δ FC casual com Δ aumento da ASC (B), entre o Δ índice do sistema nervoso parassimpático com Δ proteína C-reativa (C), e entre Δ intervalo RR com o Δ HOMA- β (D), no grupo AOS MG após 16 semanas de intervenção nutricional.



A regressão linear múltipla foi realizada considerando Δ da FC casual, VOP, índice do SNP e iRR como variáveis dependentes. O Δ aumento da ASC-HRPO, índice do SNP, PCR e HOMA- β mantiveram associação significativa mesmo após ajuste por idade e sexo no grupo MG (Tabela 20).

Tabela 20 – Regressão linear múltipla do Δ da FC, velocidade da onda de pulso, índice do sistema nervoso parassimpático (SNP) e intervalo RR como variáveis dependentes ajustadas por idade e sexo no grupo AOS MG.

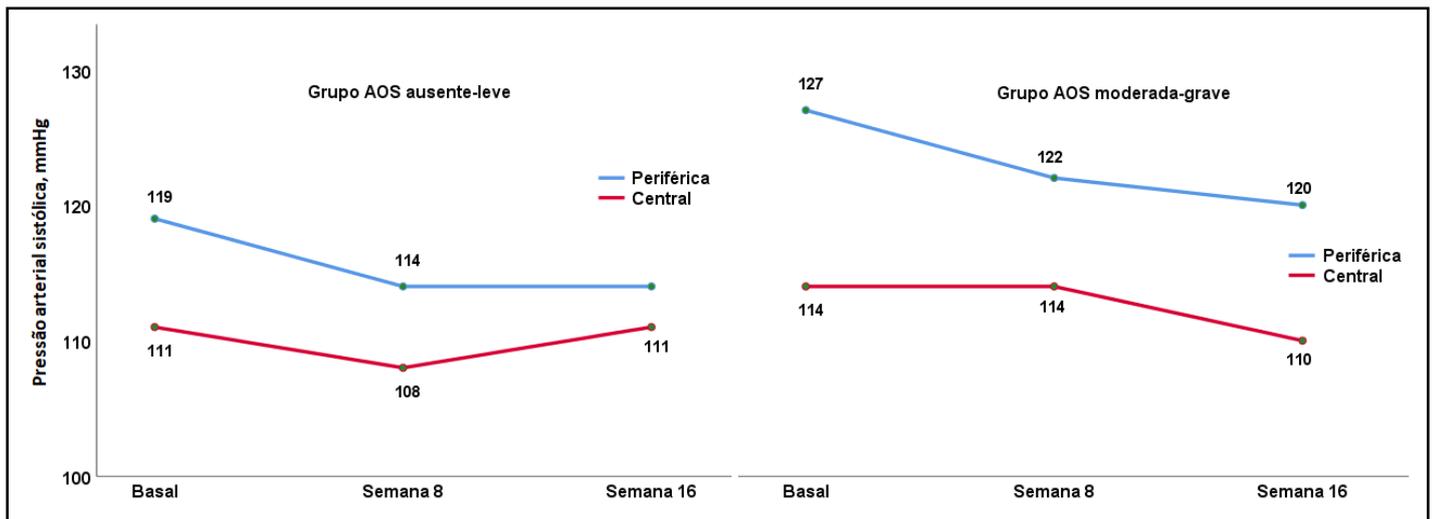
Variável dependente	Variáveis independentes	Coefficiente B não padronizado	IC 95%	Valor-P
Δ Frequência cardíaca	Δ Aumento área sob a curva	-0,103	-0,197; -0,009	0,032
Δ Velocidade da onda de pulso	Δ Índice SNP	-0,387	-0,641; -0,133	0,004
Δ Índice SNP	Δ Proteína C-reativa	-2,109	-3,686; -0,532	0,010
Δ Intervalo RR	Δ HOMA- β	-0,694	-1,137; -0,252	0,003

Legenda: HOMA- β : avaliação do modelo de homeostase da função da célula beta.

Fonte: A autora, 2022

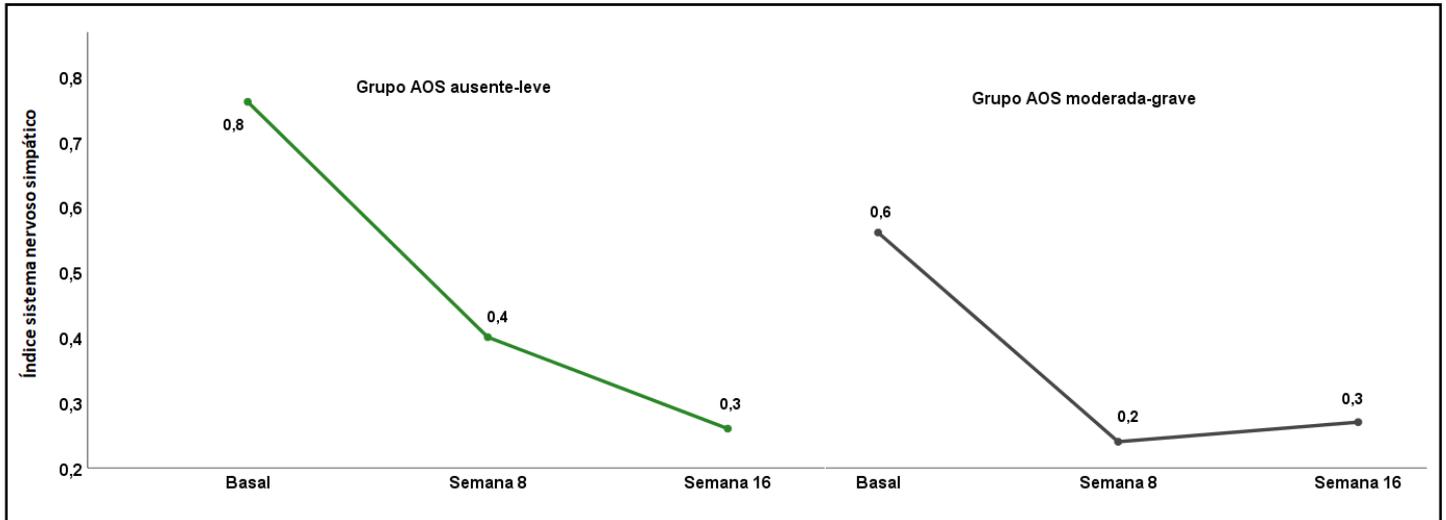
As figuras 13, 14, 15 e 16 refletem as mudanças entre o período basal e ao longo da intervenção nutricional em cada grupo nas médias dos valores de pressões arteriais periférica e central, do índice SNP, da VOP e peso corporal.

Figura 13 – Mudança nos níveis pressóricos periférico e central ao longo do estudo de acordo com a presença/gravidade da AOS.



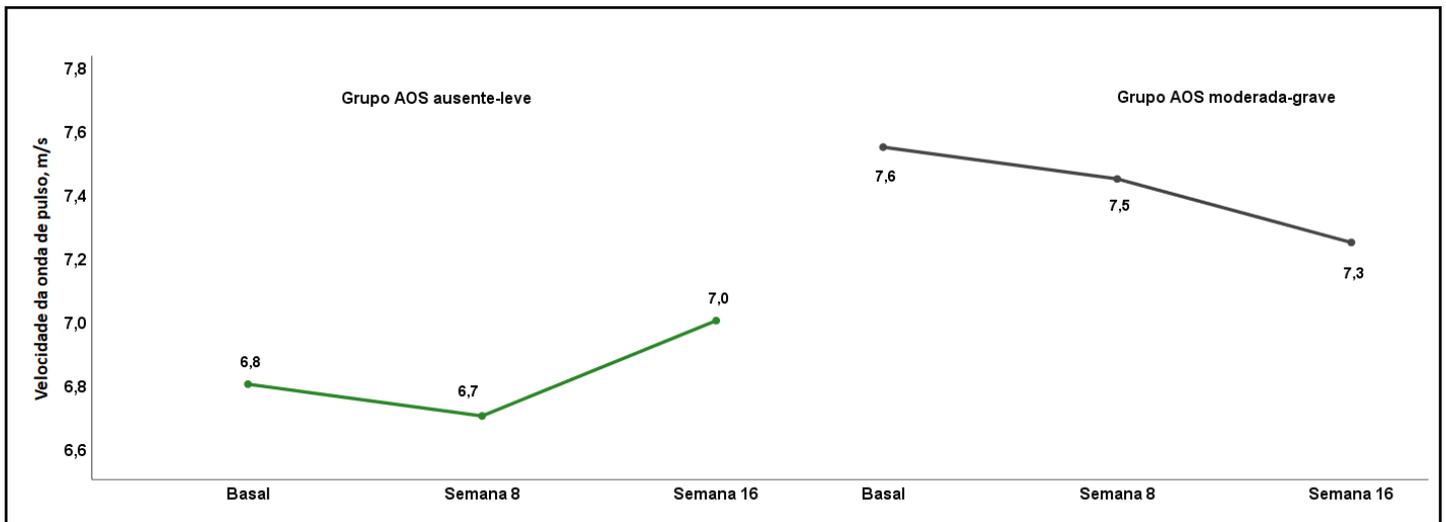
Fonte: A autora, 2022

Figura 14 – Mudança no índice sistema nervoso simpático ao longo do estudo de acordo com a presença/gravidade da AOS.



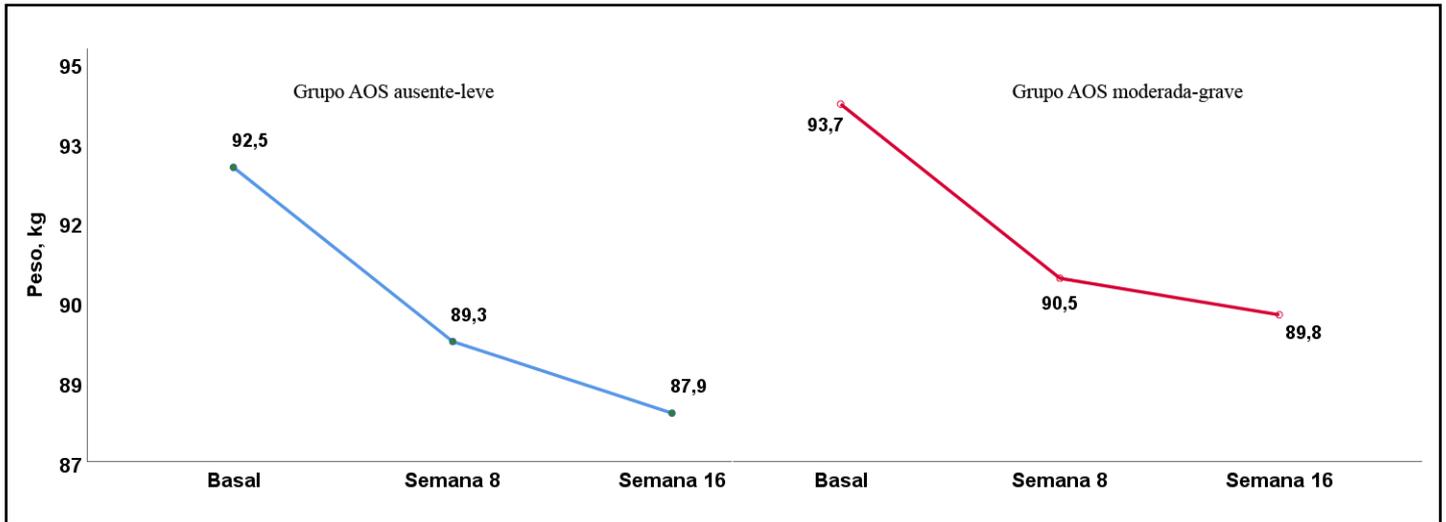
Fonte: A autora, 2022

Figura 15 – Mudança na velocidade da onda de pulso ao longo do estudo de acordo com a presença/gravidade da AOS.



Fonte: A autora, 2022

Figura 16 – Mudança no peso corporal ao longo do estudo de acordo com a presença/gravidade da AOS.



Fonte: A autora, 2022

5 DISCUSSÃO

5.1 Análise Transversal do Período Basal

Os resultados basais do presente estudo mostraram que indivíduos com obesidade e AOS MG apresentaram envelhecimento vascular acelerado com comprometimento da função endotelial e rigidez arterial associada à hiperatividade simpática em comparação com aqueles com AOS LA.

Vários estudos têm demonstrado a associação entre hipertensão e AOS, o que pode contribuir para o desenvolvimento de DCV [161,260]. Este estudo observou maior percentual de hipertensão prévia e elevação da PAS no grupo MG, embora valores médios da PA estavam na faixa de normotensão. Também foi observado que a CP apresentou maior associação com a gravidade da AOS em comparação com o IMC, indicando a maior relevância da obesidade central para essa relação. De fato, vários estudos observaram essa associação entre valores elevados da CP e a gravidade da AOS [261,262]. Já foi relatado que o aumento do tecido adiposo ao redor da VAS é um preditor de AOS [263], o que foi confirmado por um estudo realizado em uma população asiática[261]. A RPE foi mais elevada no grupo com AOS MG, mesmo sem apresentarem diferença do IMC entre os grupos. A RPE mede a adiposidade do pescoço, um fator de risco de colapso das VAS. Um estudo mostrou que a RPE pode representar melhor os padrões de obesidade que colocam os indivíduos em risco de AOS moderada à grave do que o IMC [232].

Neste trabalho não foi observada diferença na GC ao se comparar os grupos formados de acordo com o IAH. Estudo prévio também não demonstrou a associação direta entre as medidas de GC total e a evolução do distúrbio respiratório, quanto às mudanças na gravidade da AOS [264], sendo observada essa relação apenas com a gordura da região central [265]. O AF também não apresentou diferença entre os grupos, porém os valores encontrados foram superiores quando comparados com outro estudo que apresentou média do AF de 5,6° em indivíduos com obesidade e AOS [266]. Outra pesquisa observou diminuição do AF de forma significativa a partir do IMC de 40 kg/m², demonstrando relação entre o mau estado nutricional e a baixa integridade celular [267].

A gravidade global da AOS é determinada pelo IDR, quantidade de apneias, hipopneias e despertares relacionados a eventos respiratórios por hora de sono, o que é consistente com os achados do presente trabalho [268]. Como esperado, o IDO e o IDR foram maiores em pacientes com AOS MG. Outros estudos encontraram correlação entre IAH e IDO [269,270]

demonstrando a relevância da hipóxia noturna no desenvolvimento de diferentes complicações e na patogênese da AOS[271]. Apesar disso, ambos os grupos da presente pesquisa não apresentaram hipersonolência diurna, manifestação relevante na síndrome da AOS[272].

Estudos mostraram que a relação neutrófilos/linfócitos e os níveis séricos de PCR estão elevados em pacientes com AOS grave [273,274]. No entanto, neste trabalho esses achados não demonstraram diferenças nesses marcadores inflamatórios entre os grupos. De acordo com esse resultado, outros estudos sugeriram que a obesidade, em vez da AOS, pode ser o preditor de um nível elevado de PCR [275,276]. Além disso, as classes anti-hipertensivas mais utilizadas em ambos os grupos foram os inibidores do sistema renina-angiotensina, que possuem atividade anti-inflamatória [277] e podem ter colaborado com esses resultados. Na análise da adiponectina os seus valores não diferiram quanto a gravidade da AOS. Este resultado diverge com os achados de um estudo em indivíduos com obesidade e AOS no qual foi observado que os níveis plasmáticos de adiponectina diminuíram de forma gradual com o aumento da gravidade da AOS [278].

No presente estudo, não observamos diferença da reatividade microvascular em relação ao grau de IAH, em acordo com outro estudo que também não observou diferença da função endotelial na microcirculação quando comparou indivíduos com AOS moderada e sem AOS[279]. No entanto, quando a função endotelial foi avaliada pela DMF, observou-se menor DMF braquial no grupo MG e, embora sem alcançar significância estatística, pode apresentar relevância clínica e ser indicativo de comprometimento da função endotelial [280].

A VOP e a EMI da carótida foram maiores no grupo AOS MG, indicando aumento da rigidez arterial e arteriosclerose nesta população. Esses achados sugerem o desenvolvimento de um envelhecimento vascular precoce associado à gravidade da AOS. Uma metanálise recente revelou que a AOS grave estava independentemente associada a um risco aumentado de disfunção endotelial [22]. Um estudo de coorte descobriu que a AOS moderada à grave estava intimamente associada à VOP elevada em participantes sem hipertensão, independente da obesidade [281]. Por último, grandes estudos longitudinais observaram um aumento progressivo na EMI em paralelo com a elevação da gravidade da AOS[282,283].

O grupo com AOS MG apresentou maior atividade simpática quando comparado aos indivíduos com AOS LA, neste estudo. Achados semelhantes foram observados em uma revisão sistemática, que concluiu que pacientes com AOS apresentavam maior responsividade simpática e menor predomínio parassimpático [284]. No presente trabalho, a VOP esteve associada a alterações autonômicas apenas no grupo MG, o que pode ser explicado pela maior hipóxia intermitente durante a noite. A maior estimulação simpática pode influenciar na rigidez

das grandes artérias elásticas, aumentando a VOP [285]. No mesmo grupo, a VOP foi correlacionada com a EMI da carótida, e essas medidas estão relacionadas a alterações funcionais e estruturais responsáveis pelo desenvolvimento de aterosclerose e remodelação vascular [286]. Esses achados apontam maior risco de morbidade e mortalidade CV em indivíduos com AOS moderada à grave.

Neste estudo, a AOS manteve correlação significativa com a hiperatividade simpática no modelo ajustado, demonstrando que essa relação é independente da idade e PAS. Esse resultado está de acordo com um estudo anterior que mostrou correlação significativa entre a relação LF/HF e IAH, implicando um papel da gravidade da apneia na hiperatividade simpática em pacientes com AOS [287]. A AOS também foi correlacionada diretamente com a rigidez arterial apenas em um modelo não ajustado, indicando que a idade e a PAS são as principais variáveis associadas à rigidez arterial, o que foi confirmado em estudos recentes [288,289]. A PSc se correlacionou inversamente com a DMF no grupo MG. Um estudo anterior mostrou que a PA central, um preditor de mortalidade CV, está associada à diminuição da função endotelial [290].

Os achados da análise de regressão múltipla não mostraram associação entre EMI carótida e VOP após ajustes, o que implica que sexo e idade são fatores de risco mais fortes para DCV aterosclerótica. Além disso, esse resultado indica que a aterosclerose e o enrijecimento arterial podem ter mecanismos etiológicos diferentes. Este estudo fornece evidências de que o aumento da VOP, independentemente dos fatores de confusão, parece estar associado a uma maior atividade simpática em participantes com obesidade e AOS MG. Este achado pode ser atribuído aos mesmos sistemas regulatórios que estão envolvidos na homeostase vascular e do SNS [291]. A DMF e PSc foram correlacionadas de forma independente, demonstrando que a PSc está mais intimamente relacionada à função endotelial, o que pode indicar que o aumento da pressão central pode ser uma manifestação clínica de disfunção endotelial nessa população.

5.2 Análise Prospectiva dos Resultados Evolutivos

No presente estudo, os participantes com obesidade e AOS apresentaram perda ponderal após a intervenção baseada na restrição calórica no período total de dezesseis semanas, desta forma os dois grupos estudados obtiveram melhorias nos parâmetros antropométricos,

cardiometabólicos, CV e vascular. No entanto, o grupo MG com maiores benefícios nos parâmetros autonômicos, inflamatório, endotelial e vascular.

No estudo prospectivo a perda de peso levou à redução do IMC e outros parâmetros antropométricos em ambos os grupos. Um estudo avaliando a redução do peso em indivíduos com obesidade e AOS grave observou redução do IMC, circunferência do pescoço e RCE nos primeiros 3 meses de intervenção [292]. O estudo Sleep AHEAD acompanhou durante dez anos os pacientes e verificou que o grupo com intervenção intensa no estilo de vida apresentou maior perda ponderal, redução da CC, além da redução do IAH já no primeiro ano de acompanhamento e se estendeu ao longo de dez anos. E a gravidade geral da AOS ao longo do período de dez anos foi reduzida, e essa melhora foi relacionada à mudança no peso corporal, maior gravidade da AOS no início do estudo e intervenção no estilo de vida [214].

A perda ponderal levou à redução da GC e da massa magra, porém a perda de massa magra não foi clinicamente significativa. Corroborando com os nossos resultados, um estudo avaliou o efeito de um programa intensivo de perda de peso em indivíduos com obesidade e AOS grave e verificou em relação à composição corporal que o percentual de GC apresentou redução significativa aos 3 e 12 meses no grupo intervenção [292].

Após 16 semanas de acompanhamento uma redução do peso de 3 a 5% resultou em alterações significativas no risco CV e valores pressóricos. As diretrizes recomendam uma perda ponderal de 5 a 10% para observar melhorias clinicamente significativas na saúde do indivíduo [34]. No entanto, nosso estudo observou melhorias clínicas com perda de peso próximo a 3%. Um estudo de coorte de acompanhamento de dois anos também observou benefícios clínicos com perda ≥ 3 a $< 5\%$ na PAS e PAD, e a perda ponderal de 3% a 10% foi relacionada à redução de um alto risco em 10 anos de DCV fatal [209]. A redução do peso mostrou ser mais efetiva na diminuição do risco CV quando comparado ao tratamento com o CPAP na AOS [200]. Esses resultados mostram que a perda de peso é fundamental para reduzir a carga de fatores de risco CV em participantes com obesidade e AOS [293].

Após a redução de peso corporal, os pacientes com AOS apresentaram benefícios nos parâmetros cardiometabólicos, além dos valores pressóricos, também reduziram TG, PCR, melhora da sensibilidade insulínica e perfil hepático. A PCR inicialmente apresentou níveis elevados em ambos os grupos, na classificação de alto risco e após a intervenção nutricional reduziram para risco intermediário. O ensaio clínico randomizado “MIMOSA” (Dieta mediterrânea/ Intervenção de estilo de vida para o manejo da AOS) com pacientes com sobrepeso apresentando AOS moderada à grave, a intervenção para perda de peso também obteve melhorias nos parâmetros cardiometabólicos, com diminuição da RI, índices de perfil

lipídico, PA e perfil hepático [294]. Em relação ao perfil inflamatório, outro estudo avaliou a perda ponderal em pacientes com obesidade e AOS grave e verificou uma redução significativa da PCR no grupo intervenção [292]. Outro estudo também demonstrou que a perda de peso foi significativa para reduzir o risco cardiometabólico em pacientes com AOS moderada à grave [295], corroborando com uma metanálise que também encontrou relação entre essa redução de risco com a diminuição do IMC em pacientes com AOS [216]. No presente estudo, após a intervenção nutricional, os níveis séricos de adiponectina aumentaram no grupo com AOS LA. Um estudo avaliando indivíduos com obesidade e AOS verificou que indivíduos com AOS moderada após perda de peso > 3% apresentaram mudança de classificação da AOS e elevação nos níveis de adiponectina, porém não significativa [296]. Este achado pode sugerir que indivíduos com obesidade e AOS moderada à grave necessitam de uma perda ponderal maior para atingir benefícios clínicos nos valores plasmáticos de adiponectina.

Após perda de peso os pacientes com AOS LA reduziram o IDR, enquanto o grupo MG apresentou maiores benefícios no IAH, IDO e sonolência excessiva. Conforme nossos resultados, no estudo Sleep AHEAD após perda ponderal com intervenção no estilo de vida, os pacientes com AOS grave apresentaram redução significativa no IAH e após 10 anos, cerca de 61% dos participantes tiveram uma melhora em sua categoria de AOS [214]. O estudo INTERAPNEA (Intervenção interdisciplinar de perda de peso e estilo de vida para AOS) avaliou homens com sobrepeso e obesidade associado a AOS de moderada à grave com intervenção no estilo de vida durante oito semanas para redução do peso, tendo observado que após 8 semanas esses participantes apresentaram uma diminuição clinicamente significativa no IAH, IDO, sonolência excessiva e outros parâmetros da qualidade do sono [295].

No presente estudo, após a intervenção nutricional e perda de peso, o grupo com AOS MG apresentou diminuição da FC, aumento do iRR e atenuação da hiperativação simpática demonstrando uma melhora da VFC. Sabendo que a hiperatividade simpática está entre os principais fatores contribuintes para o desenvolvimento da DCV na AOS [297], a restrição calórica pode ser um fator importante no tratamento de pacientes com AOS. Uma revisão sistemática recente mostrou que a perda de peso por meio de mudanças no estilo de vida apresenta efeitos benéficos no controle autonômico cardíaco em indivíduos com sobrepeso e obesidade [298]. Outro estudo também mostrou que indivíduos com obesidade e AOS apresentaram melhora da VFC após redução do peso [299].

A função endotelial avaliada pela reatividade microvascular melhorou após a intervenção com redução do peso no grupo com maior gravidade da AOS, no presente trabalho. Um estudo prévio avaliando a função endotelial verificou que a expressão de uma enzima que

é a principal fonte de ON endotelial basal, a ON sintetase endotelial, sua fosforilação e a forma ativada estão reduzidas em pacientes com AOS [300]. Outro estudo verificou que os pacientes com AOS grave apresentavam disfunção endotelial na microcirculação [301]. Uma revisão sugere que a função endotelial microvascular pode ser um indicador precoce de risco de DCV [302]. Desta forma, a perda ponderal pode ser uma importante medida para reduzir o risco de desenvolvimento de DCV.

Neste estudo, a perda de peso obtida com a intervenção nutricional pode ter sido um dos possíveis mecanismos que levaram a maior redução da PSc, VOP e idade vascular nos indivíduos com AOS MG. Outros estudos demonstraram que a perda ponderal pode ser uma boa estratégia para induzir a melhora da função vascular [299,303]. Um relatório recente mostrou que o percentual de redução do peso por semana apresentou uma associação moderada e positiva com a redução da VOP [303]. Outro estudo recente verificou que uma pequena perda de peso foi capaz de promover efeitos benéficos na rigidez arterial de indivíduos com obesidade e AOS [299]. A AOS é um fator de risco CV e sabendo que a rigidez arterial é um preditor independente de risco CV, a redução ponderal parece ser uma medida importante para redução da carga de DCV nessa população.

No presente estudo, o grupo com AOS MG apresentou associação inversa entre a variação da FC casual e atividade parassimpática, e correlação positiva com atividade simpática, após oito semanas de intervenção nutricional. Quando realizado o ajuste para idade e sexo, mantiveram a significância estatística. Em consonância com os presentes resultados, uma revisão sistemática recente mostrou que a perda de peso melhora o controle autonômico cardíaco em indivíduos com excesso de peso [298]. A variação da PSc se associou inversamente com a função endotelial mensurada pela CVC-HRPO nos pacientes com AOS MG, após a restrição calórica e manteve a associação mesmo após ajustes para variáveis de confusão. Esse resultado do presente trabalho mostra que indivíduos com AOS MG, após a perda ponderal, se beneficiam com possível redução do risco de mortalidade CV por apresentarem melhora da função endotelial [290]. Após intervenção dietética, a variação da idade vascular também apresentou uma associação inversa com a função endotelial nesses pacientes com AOS MG e foi mantido após ajuste do modelo. Sabendo que a AOS grave está independentemente associada a um risco aumentado de disfunção endotelial e que a idade vascular é preditor de dano em órgãos-alvo [22,304], nossos resultados reforçam a importância da intervenção nutricional com perda de peso como medida para diminuir o risco de eventos CV.

A variação da VOP apresentou associação inversa com a atividade parassimpática após perda de peso no grupo MG e manteve significância estatística depois dos ajustes para sexo e

idade. Um estudo de coorte observou que a AOS moderada à grave foi um preditor da progressão da rigidez arterial [281] e sabendo que a rigidez das grandes artérias pode interferir na regulação autonômica prejudicando a sensibilidade do barorreflexo carotídeo [291]. Os achados do presente trabalho demonstraram o benefício da redução do peso na rigidez arterial e na homeostase do sistema autonômico de indivíduos com AOS MG. A perda ponderal nos pacientes com AOS MG apresentou associação inversa da variação da FC com a função endotelial mensurada pelo aumento da ASC, após 16 semanas de intervenção. Esse resultado condiz com a diminuição da PA, além da FC que pode estar associada com a diminuição da hipoventilação e melhora da qualidade do sono encontrados em outro estudo [139]. A FC também está intimamente associada à função endotelial e ao processo de aterosclerose [305], sugerindo que a perda de peso desempenha um papel importante nessa patogênese.

A variação da atividade simpática apresentou associação com PCR e manteve significativa após ajustes para idade e sexo no grupo com AOS MG. Uma metanálise verificou que indivíduos com AOS apresentaram maiores valores de PCR, e a associação da apneia com o IMC elevado aumentou ainda mais os níveis deste marcador de inflamação, confirmando o componente inflamatório da fisiopatologia da AOS [306]. Assim, a perda de peso parece reduzir o estado inflamatório em indivíduos com obesidade e AOS. Após a redução do peso, a variação do iRR apresentou correlação inversa com HOMA- β e manteve significância após ajustes para fatores de confusão. Estudos anteriores mostraram que a perda ponderal melhora a função das células beta e a modulação autonômica de pacientes com obesidade [61,307], corroborando com nossos resultados.

Algumas limitações devem ser consideradas neste estudo. Embora tenha sofrido com perda de seguimento, o tamanho da amostra foi suficiente para alcançar resultados significativos nos períodos basal, 8 e 16 semanas de intervenção nutricional, considerando os diversos métodos para avaliação das funções vasculares. A VOP foi avaliada pelo método oscilométrico que não é o método padrão-ouro. Entretanto, este dispositivo oscilométrico já foi validado em comparação com métodos invasivos e tem sido utilizado na prática clínica. A avaliação do SNA foi realizada em condições basais por um curto período de tempo e pode não refletir a condição real do paciente, porém a metodologia foi realizada da mesma forma em todos os indivíduos não interferindo no resultado final. A VFC também oferece a vantagem de fornecer diversos parâmetros relacionados às atividades simpáticas e parassimpáticas. O desenho prospectivo de intervenção permite uma inferência causal, que deve ser interpretada de forma ponderada, pois foi elaborado para uma população com obesidade e AOS, não podendo ser extrapolado para indivíduos sem obesidade. Embora esses achados sejam cruciais

para entender melhor a estrutura e função vascular em indivíduos com obesidade e AOS submetidos à perda ponderal, alguns resultados não foram bem esclarecidos.

CONCLUSÃO

Neste estudo, os indivíduos com obesidade e AOS MG apresentaram um maior risco CV pelo escore de Framingham, PA aumentada, alterações do sono, hiperatividade simpática, evidências de envelhecimento vascular acelerado com função endotelial reduzida e rigidez arterial quando comparado aos pacientes com AOS LA. A AOS, avaliada pelo IAH apresentou associação com a rigidez arterial e hiperatividade simpática.

A intervenção com dieta hipocalórica para perda de peso durante 16 semanas foi proposta para os dois grupos formados de acordo com o IAH. Após oito semanas de intervenção nutricional foram observadas perda de peso nos dois grupos com melhoras da composição corporal e valores pressóricos em ambos os grupos, sendo o grupo com AOS LA aquele com benefícios clínicos mais proeminentes, maior controle autonômico e redução da rigidez arterial. Ao completar as 16 semanas de intervenção, os grupos obtiveram perda ponderal similar com melhora pressórica, de composição corporal, parâmetros inflamatórios e de resistência insulínica. O grupo com AOS MG também apresentou maiores benefícios na qualidade do sono, na função endotelial e na rigidez arterial, mesmo mantendo o peso corporal, o que pode sugerir que a qualidade da dieta foi preponderante nos benefícios clínicos observados nesse grupo após 16 semanas de intervenção nutricional.

Esse é o primeiro estudo prospectivo com metodologia abrangente avaliando a perda de peso através da restrição calórica em pacientes com AOS. A perda ponderal foi abaixo do esperado, mas o suficiente para atingir resultados satisfatórios. Os achados deste estudo mostraram que os indivíduos com obesidade e AOS MG necessitaram um tempo maior de intervenção nutricional para obter mais benefícios na qualidade do sono e funções vasculares do que aqueles com AOS LA. Portanto, mais estudos são necessários, com tempo maior de intervenção nutricional, para avaliar maiores benefícios da perda de peso em indivíduos com AOS.

REFERÊNCIAS

- [1] WHO. Obesity and overweight. World Health Organization 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed June 16, 2022).
- [2] WHO. WHO | Controlling the global obesity epidemic. World Health Organization 2022. <https://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/> (accessed November 20, 2019).
- [3] WHO. WHO Global Health Observatory (GHO) data: Overweight and obesity. 2017.
- [4] IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Um em cada quatro adultos do país estava obeso em 2019; Atenção Primária foi bem avaliada | Agência de Notícias. Pesquisa Nacional Da Saúde 2020. <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29204-um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019> (accessed October 17, 2022).
- [5] Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: Adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*, vol. 144, 2003, p. 2195–200.
- [6] Després JP. Obesity and Cardiovascular Disease: Weight Loss Is Not the Only Target. *Canadian Journal of Cardiology* 2015;31:216–22.
- [7] Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circ Res* 2016;118:1786–807.
- [8] Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity Reviews* 2017;18:715–23.
- [9] Sabir JSM, El Omri A, Shaik NA, Banaganapalli B, Al-Shaeri MA, Alkenani NA, et al. Identification of key regulatory genes connected to NF- κ B family of proteins in visceral adipose tissues using gene expression and weighted protein interaction network. *PLoS One* 2019;14.
- [10] Malle EK, Zammit NW, Walters SN, Koay YC, Wu J, Tan BM, et al. Nuclear factor κ B-inducing kinase activation as a mechanism of pancreatic β cell failure in obesity. *Journal of Experimental Medicine* 2015;212:1239–54.
- [11] Katsuki S, Matoba T, Koga JI, Nakano K, Egashira K. Anti-inflammatory Nanomedicine for Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* 2017;4.
- [12] López-Domènech S, Martínez-Herrera M, Abad-Jiménez Z, Morillas C, Escribano-López I, Díaz-Morales N, et al. Dietary weight loss intervention improves subclinical atherosclerosis and oxidative stress markers in leukocytes of obese humans. *Int J Obes* 2019;1.
- [13] Lopes MFF. Obesity and Related Diseases. *Gastric Bypass* 2020:31–40.
- [14] Kahan S, Zvenyach T. Obesity as a Disease: Current Policies and Implications for the Future. *Curr Obes Rep* 2016;5:291–7.
- [15] Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Medical Clinics of North America* 2018;102:13–33.
- [16] Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: Implications for treatment. *Chest* 2010;137:711–9.
- [17] Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*, vol. 360, Elsevier Limited; 2002, p. 237–45.

- [18] Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005;99:1592–9.
- [19] 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.
- [20] Senaratna C V., Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2017;34:70–81..
- [21] Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *The Lancet* 2014;383:736–47.
- [22] Bironneau V, Tamisier R, Trzepizur W, Andriantsitohaina R, Berger M, Goupil F, et al. Sleep apnoea and endothelial dysfunction: an individual patient data meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2020:101309.
- [23] Seetho IW, Asher R, Parker RJ, Craig S, Duffy N, Hardy KJ, et al. Effect of CPAP on arterial stiffness in severely obese patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2015;19:1155–65.
- [24] Dobrosielski DA, Papandreou C, Patil SP, Salas-Salvadó J. Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease risk. *European Respiratory Review* 2017;26.
- [25] Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:869–94.
- [26] WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. World Health Organ Tech Rep Ser 2000.
- [27] Chang JL, Goldberg AN, Alt JA, Ashbrook L, Auckley D, Ayappa I, et al. International consensus statement on obstructive sleep apnea. *Int Forum Allergy Rhinol* 2022.
- [28] Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, Bartlett SJ, Bessesen DH, Coaker MA, et al. The role of weight management in the treatment of adult obstructive sleep apnea: An official American thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e70–87.
- [29] Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, et al. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord* 2017;1.
- [30] Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015;8:402–24.
- [31] Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice* 2016;22:1–203.
- [32] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985–3023.
- [33] Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep* 2017;6:187–94.
- [34] Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care—A systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obesity Reviews* 2019;20:1218–30.

- [35] de las Fuentes L, Waggoner AD, Mohammed BS, Stein RI, Miller B V., Foster GD, et al. Effect of Moderate Diet-Induced Weight Loss and Weight Regain on Cardiovascular Structure and Function. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2376–81.
- [36] Fernandes JFR, Da Silva Araújo L, Kaiser SE, Sanjuliani AF, Klein MRST. The effects of moderate energy restriction on apnoea severity and CVD risk factors in obese patients with obstructive sleep apnoea. *British Journal of Nutrition* 2015;114:2022–31
- [37] Gilardini L, Lombardi C, Redaelli G, Vallone L, Faini A, Mattaliano P, et al. Glucose Tolerance and Weight Loss in Obese Women with Obstructive Sleep Apnea. *PLoS One* 2013;8:e61382.
- [38] Lowe ASW, Ebrahim IO, J. Williams A. The Effect of Lifestyle Interventions on Obstructive Sleep Apnoea and the Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *J Sleep Disord Treat Care* 2014;03.
- [39] Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. *StatPearls* 2021.
- [40] Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392:1923–94.
- [41] Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* 2019;92:6–10.
- [42] Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* 2008;32:1431–7.
- [43] Panuganti KK, Nguyen M, Kshirsagar RK. Obesity. *Antenatal Disorders for the MRCOG and Beyond* 2022:135–8.
- [44] Aronne LJ, Nelinson DS, Lillo JL. Obesity as a disease state: A new paradigm for diagnosis and treatment. *Clin Cornerstone* 2009;9:9–29.
- [45] CDC. Centers for disease control and prevention. Overweight & Obesity. Causes of Obesity. 2022. <https://www.cdc.gov/obesity/basics/causes.html> (accessed June 18, 2022).
- [46] Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging* 2012;37:730–2.
- [47] Rolls BJ. The supersizing of america: Portion size and the obesity epidemic. *Nutr Today* 2003;38:1723.
- [48] Hydes T, Alam U, Cuthbertson DJ. The Impact of Macronutrient Intake on Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Too Much Fat, Too Much Carbohydrate, or Just Too Many Calories? *Front Nutr* 2021;8:42.
- [49] Panahi S, Tremblay A. Sedentariness and Health: Is Sedentary Behavior More Than Just Physical Inactivity? *Front Public Health* 2018;6:258.
- [50] Mejia, D., Berchtold, A., Belanger, R. E. et. al. Frequency and effects of meeting health behaviour guidelines among adolescents. *Eur J Public Health* 2012;23:8–13.
- [51] Owen N, Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW. Too much sitting: The population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev* 2010;38:105–13.
- [52] Chen C-Y, Pereira MA, Kim KH, Erickson D, Jacobs DR, Zgibor JC, et al. Fifteen-Year Prospective Analysis of Television Viewing and Adiposity in African American and Caucasian Men and Women. *Sage Open* 2015;5:215824401560048.

- [53] Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *Lancet Glob Health* 2018;6:e1077–86.
- [54] WHO. Physical activity. World Health Organization 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity> (accessed July 18, 2022).
- [55] Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, Boggiano MM, Hanlon EC, Benca RM, et al. Putative contributors to the secular increase in obesity: Exploring the roads less traveled. *Int J Obes* 2006;30:1585–94.
- [56] Aronne, Louis J.; Segal KR. *J Clin Psychiatry/Weight Gain in the Treatment of Mood Disorders* n.d. <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2003/v64s08/v64s0805.aspx> (accessed February 17, 2020).
- [57] Wu Y, Zhai L, Zhang D. Sleep duration and obesity among adults: A meta-analysis of prospective studies. *Sleep Med* 2014;15:1456–62.
- [58] Yang Y, Miao Q, Zhu X, Qin L, Gong W, Zhang S, et al. Sleeping Time, BMI, and Body Fat in Chinese Freshmen and Their Interrelation. *Obes Facts* 2020;13:179–90.
- [59] Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and Hypertension. *Hypertension* 2000;29:559–63.
- [60] Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum Uric Acid and Plasma Norepinephrine Concentrations Predict Subsequent Weight Gain and Blood Pressure Elevation. *Hypertension* 2003;42:474–80.
- [61] Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. *Front Physiol* 2017;8:665.
- [62] Russo B, Menduni M, Borboni P, Picconi F, Frontoni S. Autonomic Nervous System in Obesity and Insulin-Resistance—The Complex Interplay between Leptin and Central Nervous System. *Int J Mol Sci* 2021;22.
- [63] Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 2004;364:937–52.
- [64] Liu L, Wang Y, Zhang W, Chang W, Jin Y, Yao Y. Waist height ratio predicts chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis, 1998–2019. *Archives of Public Health* 2019;77:55.
- [65] Wang J. Waist circumference: a simple, inexpensive, and reliable tool that should be included as part of physical examinations in the doctor's office. *Am J Clin Nutr* 2003;78:902–3.
- [66] Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:177–89.
- [67] Joshipura K, Muñoz-Torres F, Vergara J, Palacios C, Pérez CM. Neck Circumference May Be a Better Alternative to Standard Anthropometric Measures. *J Diabetes Res* 2016;2016.
- [68] Kroll C, Mastroeni SSBS, Czarnobay SA, Ekwaru JP, Veugelers PJ, Mastroeni MF. The accuracy of neck circumference for assessing overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hum Biol* 2017;44:667–77.

- [69] Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *American Review of Respiratory Disease* 1993;148:462–6.
- [70] Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The rational clinical examination systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2013;310:731–41.
- [71] Eun Y, Lee SN, Jung J, Kim MS, Moon KW, Yoo KD. Association between waist-hip ratio and coronary artery calcification in postmenopausal women. *Menopause* 2020;27:1010.
- [72] Peer N, Lombard C, Steyn K, Levitt N. Waist-to-height ratio is a useful indicator of cardio-metabolic risk in South Africa. *Fam Pract* 2020;37:36–42.
- [73] Valdez R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol* 1991;44:955–6.
- [74] Pitanga FJG. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2011;13:238–41.
- [75] Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity* 2011;19:1083–9.
- [76] Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral adiposity index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33:920–2.
- [77] Lutoslawska G, Malara M, Tomaszewski P, Mazurek K, Czajkowska A, Keska A, et al. Relationship between the percentage of body fat and surrogate indices of fatness in male and female Polish active and sedentary students. *J Physiol Anthropol* 2014;33:10.
- [78] Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;24:310–4.
- [79] Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis - Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clinical Nutrition* 2012;31:854–61.
- [80] Micklesfield LK, Goedecke JH, Punyanitya M, Wilson KE, Kelly TL. Dual-energy X-ray performs as well as clinical computed tomography for the measurement of visceral fat. *Obesity* 2012;20:1109–14.
- [81] Yang Q, Zhang Y, Zeng Q, Yang C, Shi J, Zhang C, et al. Correlation between diabetic peripheral neuropathy and sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic foot disease: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:377–86.
- [82] Ponti F, Plazzi A, Guglielmi G, Marchesini G, Bazzocchi A. Body composition, dual-energy X-ray absorptiometry and obesity: the paradigm of fat (re)distribution. *BJR|case Reports* 2019;5:20170078.
- [83] Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017;18.
- [84] Pan WW, Myers MG. Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:95–105.
- [85] do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, Sessums PO, Ebaady SH, Wang Z, et al. Control of Metabolic and Cardiovascular Function by the Leptin–Brain Melanocortin Pathway. *IUBMB Life* 2013;65:692.
- [86] Dornbush S, Aeddula NR. Physiology, Leptin. *StatPearls* 2022.
- [87] Kuwabara M, Kuwabara R, Niwa K, Hisatome I, Smits G, Roncal-Jimenez CA, et al. Different risk for hypertension, diabetes, dyslipidemia, and hyperuricemia according to level of body mass index in Japanese and American subjects. *Nutrients* 2018;10.

- [88] Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension Research* 2010;33:386–93.
- [89] Stępień M, Stępień A, Banach M, Wlazeł RN, Paradowski M, Rizzo M, et al. New obesity indices and adipokines in normotensive patients and patients with hypertension: Comparative pilot analysis. *Angiology* 2014;65:333–42.
- [90] Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:367–85.
- [91] Ruano M, Silvestre V, Domínguez Y, Castro R, García-Lescún MCG, Rodríguez A, et al. Morbid obesity, hypertensive disease and the renin-angiotensin-aldosterone axis. *Obes Surg* 2005;15:670–6.
- [92] Jansen PM, Danser JAH, Spiering W, Van Den Meiracker AH. Drug mechanisms to help in managing resistant hypertension in obesity. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:220–5.
- [93] Hossain P, Kowar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world - A growing challenge. *New England Journal of Medicine* 2007;356:213–5.
- [94] Nianogo RA, Arah OA. Forecasting Obesity and Type 2 Diabetes Incidence and Burden: The ViLA-Obesity Simulation Model. *Front Public Health* 2022;10:818816.
- [95] Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840–6.
- [96] Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: Distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002;51:1005–15.
- [97] Mamtani M, Kulkarni H, Dyer TD, Almasy L, Mahaney MC, Duggirala R, et al. Waist Circumference Independently Associates with the Risk of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes in Mexican American Families. *PLoS One* 2013;8.
- [98] Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Silventoinen K. Comparison of Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist/Hip Ratio in Predicting Incident Diabetes: A Meta-Analysis. *Epidemiologic Reviews*, 29(1), 115–128.
- [99] Hong SH, Choi KM. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences. *Int J Mol Sci* 2020;21.
- [100] Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts* 2022;15:321–35.
- [101] Roubenoff R. Sarcopenic obesity: The confluence of two epidemics. *Obes Res* 2004;12:887–8.
- [102] Schragger MA, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol* 2007;102:919–25.
- [103] Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:513–37.
- [104] Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: A statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2004;110:2952–67.

- [105] Bornstein AB, Rao SS, Marwaha K. Left Ventricular Hypertrophy. StatPearls [Internet] Treasure Island (FL) 2022.
- [106] Labounty T, Gomes J, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman D. Body mass index and the prevalence, severity, and risk of coronary artery disease: an international multicentre study of 13 874 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:456–463.
- [107] Lee SI, Song DH, Shin DW, Kim JH, Lee YS, Hwang JW, et al. Efficacy and safety of atomoxetine hydrochloride in Korean adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Asia-Pacific Psychiatry* 2014;6:386–96.
- [108] Dai H, Alsalhe TA, Chalhaf N, Riccò M, Bragazzi NL, Wu J. The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990–2017: An analysis of the Global Burden of Disease Study. *PLoS Med* 2020;17.
- [109] Almendros I, Martinez-Garcia MA, Farré R, Gozal D. Obesity, sleep apnea, and cancer. *Int J Obes* 2020.
- [110] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *New England Journal of Medicine* 2003;348:1625–38.
- [111] Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:71–83.
- [112] Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories a systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2013;309:71–82.
- [113] Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:944–53.
- [114] MacMahon S, Baigent C, Duffy S, Rodgers A, Tominaga S, Chambless L, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet* 2009;373:1083–96.
- [115] Tom C, Roy B, Vig R, Kang DW, Aysola RS, Woo MA, et al. Correlations Between Waist and Neck Circumferences and Obstructive Sleep Apnea Characteristics. *Sleep Vigil* 2018;2:111–8.
- [116] Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal* 2012;39:746–67.
- [117] Lambert GW, Schlaich MP, Eikelis N, Lambert EA. Sympathetic activity in obesity: a brief review of methods and supportive data. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1454:56–67.
- [118] Eckert D. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea e New pathways for targeted therapy. *Sleep Med Rev* 2018;37:45–59.
- [119] Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:522–30.
- [120] Pahkala R, Seppä J, Ikonen A, Smirnov G, Tuomilehto H. The impact of pharyngeal fat tissue on the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing* 2014;18:275–82.

- [121] Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults: Pathophysiology and perioperative airway management. *Anesthesiology* 2009;110:908–21.
- [122] Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, Shewchuk W. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1181–90.
- [123] Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *J Am Med Assoc* 2000;284:3015–21.
- [124] NAIMARK A, CHERNIACK RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960;15:377–82.
- [125] Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: Mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology* 2012;17:32–42.
- [126] Adabag S, Huxley RR, Lopez FL, Chen LY, Sotoodehnia N, Siscovick D, et al. Obesity related risk of sudden cardiac death in the atherosclerosis risk in communities study. *Heart* 2015;101:215–21.
- [127] Ramar K, Caples SM. Cardiovascular Consequences of Obese and Nonobese Obstructive Sleep Apnea. *Medical Clinics of North America* 2010;94:465–78.
- [128] Blackwell JN, Walker M, Stafford P, Estrada S, Adabag S, Kwon Y. Sleep Apnea and Sudden Cardiac Death. *Circ Rep* 2019;1:568–74.
- [129] Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab* 2016;23:591–601.
- [130] Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* 2005;172:1199.
- [131] Thompson HJ, Sedlacek SM, Wolfe P, Paul D, Lakoski SG, Playdon MC, et al. Impact of weight loss on plasma leptin and adiponectin in overweight-to-obese post menopausal breast cancer survivors. *Nutrients* 2015;7:5156–76.
- [132] Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017;29:S3–14.
- [133] Craig Wood G, Bailey-Davis L, Benotti P, Cook A, Dove J, Mowery J, et al. Effects of sustained weight loss on outcomes associated with obesity comorbidities and healthcare resource utilization. *PLoS One* 2021;16.
- [134] Watson N, Badr M, Belenky G, Bliwise D, Buxton O, Buysse D, et al. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2015;11:591–2.
- [135] Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:479.
- [136] Zancanella E, Haddad FM, Oliveira LAMP, Nakasato A, Duarte BB, Soares CFP, et al. Apneia obstrutiva do sono e ronco primário: Diagnóstico. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014;80:1–16.
- [137] Laratta CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *CMAJ* 2017;189:E1481–8.
- [138] Drager LF, Lorenzi-Filho G, Cintra FD, Pedrosa RP, Bittencourt LRA, Poyares D, et al. 1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2018;111:290–340.

- [139] Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *European Respiratory Journal* 2013;41:523–38.
- [140] Khattak HK, Hayat F, Pamboukian S V., Hahn HS, Schwartz BP, Stein PK. Obstructive sleep apnea in heart failure: Review of prevalence, treatment with continuous positive airway pressure, and prognosis. *Tex Heart Inst J* 2018;45:151–61.
- [141] Jeyajothi ES, Anitha J, Rani S, Tiwari B. A Comprehensive Review: Computational Models for Obstructive Sleep Apnea Detection in Biomedical Applications. *Biomed Res Int* 2022;2022.
- [142] McNicholas WT, Krieger J, Levy P, de Backer W, Douglas N, Marrone O, et al. Public health and medicolegal implications of sleep apnoea. *European Respiratory Journal* 2002;20:1594–609.
- [143] Benjafield A v., Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7:687.
- [144] Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144–8.
- [145] Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608–13.
- [146] Martins FO, Conde S v. Gender Differences in the Context of Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Diseases. *Front Physiol* 2021;12:792633.
- [147] Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W., & Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *American Journal of Epidemiology* 2013;177:1006–14.
- [148] Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441–6.
- [149] Drager LF, Santos RB, Silva WA, Parise BK, Giatti S, Aiello AN, et al. OSA, Short Sleep Duration, and Their Interactions With Sleepiness and Cardiometabolic Risk Factors in Adults: The ELSA-Brasil Study. *Chest* 2019;155:1190–8.
- [150] Duarte RL de M, Togeiro SMGP, Palombini L de O, Rizzatti FPG, Fagundes SC, Magalhães-da-Silveira FJ, et al. Brazilian Thoracic Association Consensus on Sleep-disordered Breathing. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2022;48:e20220106.
- [151] Ong CW, O’Driscoll DM, Truby H, Naughton MT, Hamilton GS. The reciprocal interaction between obesity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2013;17:123–31.
- [152] Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O’Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47–112.
- [153] Hudgel DW, Hamilton HB. Respiratory muscle activity during sleep-induced periodic breathing in the elderly. *J Appl Physiol* 1994;77:2285–90.
- [154] Hudgel DW, Gordon EA, Thanakitcharu S, Bruce EN. Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1142–9.

- [155] Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking Genioglossal Electromyogram in Sleep Apnea Patients versus Normal Controls (a Neuromuscular Compensatory Mechanism). 1992.
- [156] Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, Young T, Hla KM, Van Cauter E, et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension: Results of the Wisconsin sleep cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1158–67.
- [157] Fenik VB, Davies RO, Kubin L. REM sleep-like atonia of hypoglossal (XII) motoneurons is caused by loss of noradrenergic and serotonergic inputs. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1322–30.
- [158] Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic Neural Mechanisms in Obstructive Sleep Apnea Key words: sympathetic nerve activity * blood pressure-hypertension hypoxia. vol. 96. 1995.
- [159] Alzoubaidi M, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep: Clinical relevance and therapeutic implications. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:545–54.
- [160] Polotsky M, Elsayed-Ahmed AS, Pichard L, Harris CC, Smith PL, Schneider H, et al. Effects of leptin and obesity on the upper airway function. *J Appl Physiol* 2012;112:1637–43.
- [161] Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, de Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: A review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. *J Am Heart Assoc* 2019;8.
- [162] Sutherland K, Almeida FR, de Chazal P, Cistulli PA. Prediction in obstructive sleep apnoea: diagnosis, comorbidity risk, and treatment outcomes. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:293–307.
- [163] K S, FR A, P de C, PA C. Prediction in obstructive sleep apnoea: diagnosis, comorbidity risk, and treatment outcomes. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:293–307.
- [164] Kapur VK, Donovan LM. Why a Single Index to Measure Sleep Apnea Is Not Enough. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2019;15:683–4.
- [165] Goyal M, Johnson J. Obstructive Sleep Apnea Diagnosis and Management. *Mo Med* 2017;114:120–4.
- [166] Framnes SN, Arble DM. The bidirectional relationship between obstructive sleep apnea and metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9.
- [167] Marino M, Li Y, Rueschman MN, Winkelman JW, Ellenbogen JM, Solet JM, et al. Measuring Sleep: Accuracy, Sensitivity, and Specificity of Wrist Actigraphy Compared to Polysomnography. *Sleep* 2013;36:1747–55.
- [168] Kinoshita T, Yahaba M, Terada J, Matsumura T, Sakurai Y, Nagashima K, et al. Impact of arterial stiffness on watchpat variables in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2018;14:319–25.
- [169] Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JEC, Shekelle P. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2014;161:210–20.
- [170] Yalamanchali S, Farajian V, Hamilton C, Pott TR, Samuelson CG, Friedman M. Diagnosis of obstructive sleep apnea by peripheral arterial tonometry: Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:1343–50.
- [171] Kim B, Lee EM, Chung YS, Kim WS, Lee SA. The utility of three screening questionnaires for obstructive sleep apnea in a sleep clinic setting. *Yonsei Med J* 2015;56:684–90.

- [172] Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Canadian Journal of Anesthesia* 2010;57:423–38.
- [173] Tan A, Yin JDC, Tan LWL, Van Dam RM, Cheung YY, Lee CH. Using the Berlin questionnaire to predict obstructive sleep apnea in the general population. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2017;13:427–32.
- [174] Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485–91.
- [175] Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
- [176] Fong SYY, Ho CKW, Wing YK. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Psychosom Res* 2005;58:55–60.
- [177] Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:841–58.
- [178] Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: Joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on Obstructive Sleep Apnea. *J Hypertens* 2012;30:633–46.
- [179] Gottlieb D, Punjabi N. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea. *JAMA* 2020;323:1389–400.
- [180] Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:613–8.
- [181] Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional association. *Lancet Respir Med* 2013;1:329–38.
- [182] Baltzis D, Bakker JP, Patel SR, Veves A. Obstructive Sleep Apnea and Vascular Diseases. *Compr Physiol* 2016;6:1519–28.
- [183] Lavrentaki A, Ali A, Cooper BG, Tahrani AA. MECHANISMS OF ENDOCRINOLOGY: Mechanisms of disease: the endocrinology of obstructive sleep apnoea. *Eur J Endocrinol* 2019;180:R91–125.
- [184] Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;113:350–8.
- [185] Aihara K, Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, et al. Analysis of systemic and airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing* 2013;17:597–604.
- [186] Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive sleep apnea and inflammation: Proof of concept based on two illustrative cytokines. *Int J Mol Sci* 2019;20.
- [187] Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovic S, Fernandez-Mendoza J, Liao D, et al. Sleep apnoea and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in men and women: effects of continuous positive airway pressure. *European Respiratory Journal* 2016;47:531–40.
- [188] Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: A novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005;99:2008–19.

- [189] Higgs JA, Quinn AP, Seely KD, Richards Z, Mortensen SP, Crandall CS, et al. Pathophysiological Link between Insulin Resistance and Adrenal Incidentalomas. *Int J Mol Sci* 2022;23:4340.
- [190] Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek CA, Dyken ME, Narkiewicz K, et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1999;17:1297–300.
- [191] Imayama I, Prasad B. Role of leptin in obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1607–21.
- [192] Zhang D, Pang X, Huang R, Gong F, Zhong X, Xiao Y. Adiponectin, Omentin, Ghrelin, and Visfatin Levels in Obese Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea. *Biomed Res Int* 2018;2018.
- [193] Berger S, Polotsky VY. Leptin and Leptin Resistance in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea: A Possible Link to Oxidative Stress and Cardiovascular Complications. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018.
- [194] Grandner MA, Jackson NJ, Pak VM, Gehrman PR. Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders. *J Sleep Res* 2012;21:427–33.
- [195] Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep* 2020;22.
- [196] Yu L, Li H, Liu X, Fan J, Zhu Q, Li J, et al. Left ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. *Herz* 2020;45:726.
- [197] Zdravkovic M, Popadic V, Klasnja S, Milic N, Rajovic N, Divac A, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Risk: The Role of Dyslipidemia, Inflammation, and Obesity. *Front Pharmacol* 2022;13:2103.
- [198] Theorell-Haglöw J, Hoyos CM, Phillips CL, Yee BJ, Melehan KL, Liu PY, et al. Associations Between Obstructive Sleep Apnea and Measures of Arterial Stiffness. *J Clin Sleep Med* 2019;15:201.
- [199] Giles T, Lasserson T, Smith B, White J, Wright J, Cates C. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
- [200] Hamilton, Garun S; Joosten SA. RACGP - Obstructive sleep apnoea and obesity. *The Royal Australian College of General Practitioners* 2017;46:460–3.
- [201] Wozniak DR, Lasserson TJ, Smith I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;2014.
- [202] Ferguson, K. A., Cartwright, R., Rogers, R., & Schmidt-Nowara W. Oral Appliances for Snoring and Obstructive Sleep Apnea: A Review. *Sleep* 2006;29:244–262.
- [203] Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al. Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: An update for 2015. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2015;11:773–828.
- [204] Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009;5:263–76.

- [205] Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Polysomnography before and after weight loss in obese patients with severe sleep apnea. *Int J Obes* 2005;29:1048–54.
- [206] Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, 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.
- [207] Tuomilehto HPI, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JOI, et al. Lifestyle intervention with weight reduction: First-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:320–7.
- [208] Johansson K, Hemmingsson E, Harlid R, Lagerros YT, Granath F, Rössner S, et al. Longer term effects of very low energy diet on obstructive sleep apnoea in cohort derived from randomised controlled trial: Prospective observational follow-up study. *BMJ* 2011;342.
- [209] Macek P, Terek-Derszniak M, Biskup M, Krol H, Smok-Kalwat J, Gozdz S, et al. A Two-Year Follow-Up Cohort Study—Improved Clinical Control over CVD Risk Factors through Weight Loss in Middle-Aged and Older Adults. *J Clin Med* 2020;9:1–16.
- [210] LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2018;320:1172–91.
- [211] Ryan D, Heaner M. Guidelines (2013) for managing overweight and obesity in adults. Preface to the full report. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22:S1–3.
- [212] Peters U, Dechman G, Hernandez P, Bhatawadekar S, Ellsmere J, Maksym G. Improvement in upright and supine lung mechanics with bariatric surgery affects bronchodilator responsiveness and sleep quality. *J Appl Physiol* 2018;125:1305–14.
- [213] Araghi MH, Chen Y-F, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, et al. Effectiveness of Lifestyle Interventions on Obstructive Sleep Apnea (OSA): Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep* 2013;36:1553–62.
- [214] Kuna ST, Reboussin DM, Strotmeyer ES, Millman RP, Zammit G, Walkup MP, et al. Effects of weight loss on obstructive sleep apnea severity ten-year results of the sleep AHEAD study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:221–9.
- [215] Georgoulis M, Yiannakouris N, Kechribari I, Lamprou K, Perraki E, Vagiakis E, et al. Dose-response relationship between weight loss and improvements in obstructive sleep apnea severity after a diet/lifestyle interventions: secondary analyses of the “MIMOSA” randomized clinical trial. *J Clin Sleep Med* 2022;18:1251–61.
- [216] Stelmach-Mardas M, Brajer-Luftmann B, Kuśnierczak M, Batura-Gabryel H, Piorunek T, Mardas M. Body Mass Index Reduction and Selected Cardiometabolic Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea: Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021;10:10.
- [217] Hudgel DW. Critical review: CPAP and weight management of obstructive sleep apnea cardiovascular co-morbidities. *Sleep Med Rev* 2018;37:14–23.
- [218] Sharma N, Lee J, Youssef I, Salifu MO, McFarlane SI. Obesity, Cardiovascular Disease and Sleep Disorders: Insights into the Rising Epidemic. *J Sleep Disord Ther* 2017;06.

- [219] Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Tratamento do tabagismo 2022. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/programa-nacional-de-controle-do-tabagismo/tratamento> (accessed October 7, 2022).
- [220] Markman Filho B, Carlos Sobral Sousa A, Felice Castro Issa A, Ramos Nascimento B, Correa Filho H, Luiz Campos Vieira M, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial-2020 Barroso et al. *Arq Bras Cardiol* 2021;116:516–658.
- [221] Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal* 2021;122:474–88.
- [222] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9.
- [223] Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population. IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:219–20.
- [224] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. vol. 18. 1972.
- [225] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
- [226] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
- [227] WHO. WHO STEPS Surveillance Manual. 2017.
- [228] Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clinical Nutrition* 2009;28:46–51.
- [229] Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.
- [230] World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio : report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. World Health Organization; 2008.
- [231] Haun DR, Pitanga FJG, Lessa I. Razão cintura/estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco coronariano elevado. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55:705–11.
- [232] Vana KD, Silva GE, Carreon JD, Quan SF. Using anthropometric measures to screen for obstructive sleep apnea in the Sleep Heart Health Study cohort. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2021;17:1635–43.

- [233] Baveicy K, Mostafaei S, Darbandi M, Hamzeh B, Najafi F, Pasdar Y. Predicting Metabolic Syndrome by Visceral Adiposity Index, Body Roundness Index and a Body Shape Index in Adults: A Cross-Sectional Study from the Iranian RaNCD Cohort Data. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:879.
- [234] Heyward VH. Evaluation of body composition. *Current issues. Sports Medicine* 1996;22:146–56.
- [235] Barbosa-Silva MCG, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005;82:49–52.
- [236] Heo M, Faith MS, Pietrobelli A, Heymsfield SB. Percentage of body fat cutoffs by sex, age, and race-ethnicity in the US adult population from NHANES 1999-2004. *American Journal of Clinical Nutrition* 2012;95:594–602.
- [237] Fess. Grip strength. In *Clinical assessment recommendations*. 2nd edition. Ed. Edited by: Casanova JS Chicago: American Society of Hand Therapists 1992:41–45.
- [238] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16–31.
- [239] Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D. Physical activity questionnaire (Ipaq): study of validity and reliability in brazil. *Atividade Física & Saúde* 2001;6.
- [240] SBC. 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. vol. 107. São Paulo: 2016.
- [241] D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation* 2008;117:743–53.
- [242] Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DCW, et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people : a modelling study. *The Lancet* 2015;3:114–22.
- [243] Merritt; QYYZMRMCCGR, Bowman YHMGGBA. Vital Signs: Predicted Heart Age and Racial Disparities in Heart Age Among U.S. Adults at the State Level 2015;64:950–8.
- [244] Bar A, Pillar G, Dvir I, Sheffy J, Schnall RP, Lavie P. Evaluation of a portable device based on peripheral arterial tone for unattended home sleep studies. *Chest* 2003;123:695–703.
- [245] Choi JH, Lee B, Lee JY, Kim HJ. Validating the Watch-PAT for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea in Adolescents. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2018;14:1741–7.
- [246] Gan YJ, Lim L, Chong YK. Validation study of WatchPat 200 for diagnosis of OSA in an Asian cohort. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:1741–5.
- [247] Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Portuguese-language version of the epworth sleepiness scale: Validation for use in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2009;35:877–83.
- [248] Akselrod, S, Gordon, D, Ubel, FA, Shannon, DC, Berger, AC, and Cohen R. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-to-Beat Cardiovascular Control. *Science (1979)* 1981;10:220–2.
- [249] HRV in evaluating ANS function – Kubios n.d. <https://www.kubios.com/hrv-ans-function/> (accessed November 9, 2022).

- [250] Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235–41.
- [251] Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257–65.
- [252] Mahé G, Humeau-Heurtier A, Durand S, Leftheriotis G, Abraham P. Assessment of skin microvascular function and dysfunction with laser speckle contrast imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:155–63.
- [253] Torres FS, Moreira CM, Vianna FF, Gus M. Medida da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas para avaliação do risco cardiovascular Intima-media thickness measurement for cardiovascular risk assessment. vol. 14. 2007.
- [254] Jardim PCBV, Souza WKS de, Lopes RD, Brandão AA, Malachias MVB, Gomes MM, et al. I RBH - First Brazilian Hypertension Registry. *Arq Bras Cardiol* 2016:93–8.
- [255] Souza CA de, Simões R, Borges KBG, Oliveira AN de, Zogeib JB, Alves B, et al. Arterial Stiffness Use for Early Monitoring of Cardiovascular Adverse Events due to Anthracycline Chemotherapy in Breast Cancer Patients. A Pilot Study. *Arq Bras Cardiol* 2018.
- [256] Sichieri R, Everhart JE. Pii so271-5317(98)00151-1 1998;18:1649–59.
- [257] DRI. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. THE NATIONAL ACADEMIES PRESS 2005:1324–5.
- [258] DRI. Dietary Reference Intakes: Macronutrients Nutrient Function Life Stage Group RDA/AI* g/d AMDR Selected Food Sources Adverse effects of excessive consumption. 2005.
- [259] Angelico F, Loffredo L, Pignatelli P, Augelletti T, Carnevale R, Pacella A, et al. Weight loss is associated with improved endothelial dysfunction via NOX2-generated oxidative stress down-regulation in patients with the metabolic syndrome. *Intern Emerg Med* 2012;7:219–27.
- [260] Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2018;8:10405.
- [261] Kim SE, Park BS, Park SH, Shin KJ, Ha SY, Park J, et al. Predictors for Presence and Severity of Obstructive Sleep Apnea in Snoring Patients: Significance of Neck Circumference. *Journal of Sleep Medicine* 2015;12:34–8.
- [262] Thompson C, Legault J, Moullec G, Baltzan M, Cross N, Dang-Vu TT, et al. A portrait of obstructive sleep apnea risk factors in 27,210 middle-aged and older adults in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Scientific Reports* 2022 12:1 2022;12:1–11.
- [263] Kezirian EJ, Schwab RJ. Upper Airway Imaging and Endoscopy. *Encyclopedia of Sleep* 2013:479–89.
- [264] saint Martin M, Roche F, Thomas T, Collet P, Barthélémy JC, Sforza E. Association of body fat composition and obstructive sleep apnea in the elderly: A longitudinal study. *Obesity* 2015;23:1511–6.
- [265] Degache F, Sforza E, Dauphinot V, Celle S, Garcin A, Collet P, et al. Relation of Central Fat Mass to Obstructive Sleep Apnea in the Elderly. *Sleep* 2013;36:501.

- [266] Kosacka M, Piesiak P, Jankowska R. Differences Between Overlap Syndrome and Severe Sleep Apnea Syndrome In BIA/ BIVa, Adiponectin Serum Levels and in Pro-Atherogenic Indices Medical Science 2014.
- [267] Brunani A, Perna S, Soranna D, Rondanelli M, Zambon A, Bertoli S, et al. Body composition assessment using bioelectrical impedance analysis (BIA) in a wide cohort of patients affected with mild to severe obesity. *Clinical Nutrition* 2021;40:3973–81.
- [268] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2012;8:597–619.
- [269] Temirbekov D, Güneş S, Yazıcı ZM, Sayın İ. The Ignored Parameter in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: The Oxygen Desaturation Index. *Turk Arch Otorhinolaryngol* 2018;56:1.
- [270] Nozawa S, Urushihata K, Machida R, Hanaoka M. The risk assessment by clinical background and cephalometry for obstructive sleep apnea with CPAP indication in Japanese. *Sleep Biol Rhythms* 2021;19:145–54.
- [271] André S, Andreozzi F, Van Overstraeten C, Ben Youssef S, Bold I, Carlier S, et al. Cardiometabolic comorbidities in obstructive sleep apnea patients are related to disease severity, nocturnal hypoxemia, and decreased sleep quality. *Respir Res* 2020;21:1–10.
- [272] Flemons WW, Buysse D, Redline S, Oack A, Strohl K, Wheatley J, et al. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667–89.
- [273] Rha MS, Kim CH, Yoon JH, Cho HJ. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:1–10.
- [274] Imani MM, Sadeghi M, Farokhzadeh F, Khazaie H, Brand S, Dürsteler KM, et al. Evaluation of blood levels of C-reactive protein marker in obstructive sleep apnea: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Life* 2021;11.
- [275] Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, Goel A, Sreenivas V, Gulati V, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep Med* 2008;9:149–56.
- [276] Suša R, Čupurdija V, Novković L, Ratinac M, Janković S, Đoković D, et al. Does the severity of obstructive sleep apnea have an independent impact on systemic inflammation? *Medicina (Lithuania)* 2021;57.
- [277] Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Butta C, Miceli S, Licata G, Pinto A. Effects of ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Inflammation. *Curr Pharm Des* 2012;18:4385–413.
- [278] Zeng F, Wang X, Hu W, Wang L. Association of adiponectin level and obstructive sleep apnea prevalence in obese subjects. *Medicine (United States)* 2017;96.
- [279] Ruzek L, Svobodova K, Olson LJ, Ludka O, Cundrle I. Increased microcirculatory heterogeneity in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS One* 2017;12.
- [280] Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C, Romeo S, Bosco D, Pujia A. Brachial artery diameter measurement: A tool to simplify non-invasive vascular assessment. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2012;22:8–13.

- [281] Kim J, Lee SK, Yoon DW, Shin C. Obstructive sleep apnoea is associated with progression of arterial stiffness independent of obesity in participants without hypertension: A KoGES Prospective Cohort Study. *Sci Rep* 2018;8.
- [282] 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;1549–57.
- [283] Zhao YY, Javaheri S, Wang R, Guo N, Koo BB, Stein JH, et al. Associations between sleep apnea and subclinical carotid atherosclerosis the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke* 2019;50:3340–6.
- [284] Sequeira VCC, Bandeira PM, Azevedo JCM. Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Sleep Science* 2019;12:214.
- [285] Świerblewska E, Hering D, Kara T, Kunicka K, Kruszewski P, Bieniaszewski L, et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. *J Hypertens* 2010;28:979–84.
- [286] Barroso WKS, Melo M de A, Vitorino PV, Gonçalves C, Berigó JA, Arantes AC, et al. Carotid Intima and Media Thickness Correlation with Central Blood Pressure Measurements by Tonometric and Oscillometric Methods: A Proof of Concept. *International Journal of Cardiovascular Sciences* 2020;34:22–9.
- [287] Kim J bin, Seo BS, Kim JH. Effect of arousal on sympathetic overactivity in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2019;62:86–91.
- [288] Joyeux-Faure M, Tamisier R, Borel JC, Millasseau S, Galerneau LM, Destors M, et al. Contribution of obstructive sleep apnoea to arterial stiffness: a meta-analysis using individual patient data. *Thorax* 2018;73:1146–51.
- [289] Saeed S, Romarheim A, Mancina G, Saxvig IW, Gulati S, Lehmann S, et al. Characteristics of hypertension and arterial stiffness in obstructive sleep apnea: A Scandinavian experience from a prospective study of 6408 normotensive and hypertensive patients. *The Journal of Clinical Hypertension* 2022;24:385.
- [290] Park KH, Park WJ, Han SJ, Kim HS, Jo SH, Kim SA, et al. Association between intra-arterial invasive central and peripheral blood pressure and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in stable coronary artery disease. *Am J Hypertens* 2019;32:953–9.
- [291] Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Dell’Oro R, Taddei S, Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol* 2012;3 JUL:1–15.
- [292] López-Adrós C, Salord N, Alves C, Vilarrasa N, Gasa M, Planas R, 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* 2020;16:503.
- [293] Marc J. Weight Loss Critical to Reduce Burden of Cardiovascular Risk Factors in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Obes Weight Loss Ther* 2022;12:1–1.
- [294] Georgoulis M, Yiannakouris N, Kechribari I, Lamprou K, Perraki E, Vagiakis E, et al. Cardiometabolic Benefits of a Weight-Loss Mediterranean Diet/Lifestyle Intervention in Patients with Obstructive Sleep Apnea: The “MIMOSA” Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 2020;12.
- [295] Carneiro-Barrera A, Amaro-Gahete FJ, Guillén-Riquelme A, Jurado-Fasoli L, Sáez-Roca G, Martín-Carrasco C, et al. Effect of an Interdisciplinary Weight Loss and Lifestyle Intervention on Obstructive Sleep Apnea Severity: The

- INTERAPNEA Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2022;5:e228212–e228212.
- [296] Iguchi A, Yamakage H, Tochiya M, Muranaka K, Sasaki Y, Kono S, et al. Effects of Weight Reduction Therapy on Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Arterial Stiffness in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2013;20:807–20.
- [297] Ucak S, Dissanayake HU, Sutherland K, de Chazal P, Cistulli PA. Heart rate variability and obstructive sleep apnea: Current perspectives and novel technologies. *J Sleep Res* 2021;30.
- [298] Mattos S, Rabello da Cunha M, Barreto Silva MI, Serfaty F, Tarvainen MP, Simas Torres Klein MR, et al. Effects of weight loss through lifestyle changes on heart rate variability in overweight and obese patients: A systematic review. *Clin Nutr* 2022;41.
- [299] Cunha M, Mattos S, Klein M, Neves M. Beneficial effects of weight loss on central pressure, arterial stiffness and sympathetic tone in obese subjects with obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2022;40:e270.
- [300] Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Repair Capacity of the Vascular Endothelium in Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2008;117:2270.
- [301] Azuma M, Chihara Y, Yoshimura C, Murase K, Hamada S, Tachikawa R, et al. Association between endothelial function (assessed on reactive hyperemia peripheral arterial tonometry) and obstructive sleep apnea, visceral fat accumulation, and serum adiponectin. *Circ J* 2015;79:1381–9.
- [302] Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The Assessment of Endothelial Function – From Research into Clinical Practice. *Circulation* 2012;126:753.
- [303] Syed-Abdul MM. Relationship between Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity and Diet-Induced Weight Loss. *Obesities* 2022, Vol 2, Pages 148-156 2022;2:148–56.
- [304] Kucharska-Newton AM, Stoner L, Meyer ML. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. *Clin Chem* 2019;65:108.
- [305] Inoue T, Ohya Y. Elevated Heart Rate, A Risk Factor and Risk Marker of Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rev* 2011;7:29–40.
- [306] Li K, Wei P, Qin Y, Wei Y. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea?: A meta-analysis. *Medicine* 2017;96.
- [307] Rothberg AE, Herman WH, Wu C, IglayReger HB, Horowitz JF, Burant CF, et al. Weight Loss Improves β -Cell Function in People With Severe Obesity and Impaired Fasting Glucose: A Window of Opportunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e1621–30.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

PROJETO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO DO EFEITO DA PERDA PONDERAL SOBRE A FUNÇÃO VASCULAR

Instituição: Departamento de Clínica Médica

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço: Av. Boulevard 28 de setembro, 77 – sala 329 – Hospital Universitário Pedro Ernesto – Vila Isabel

Telefone: (21) 2868-8484

Pesquisadores: Michelle Rabello da Cunha, Samanta de Souza Mattos, Marcia Simas Torres Klein, Mario Fritsch Toros Neves

Você está sendo convidado para participar de um estudo de pesquisa. Antes de decidir participar, é importante que você compreenda por que a pesquisa está sendo feita, quais as etapas do estudo, possíveis benefícios, riscos e desconfortos que pode haver. Leia com calma as informações abaixo e esclareça todas as dúvidas que tiver. Se depois de ler e compreender todas as informações, você decidir participar, favor assinar o termo de consentimento no local indicado. Você receberá uma cópia deste documento de consentimento.

Por que esta pesquisa está sendo feita? A Organização Mundial de Saúde aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Esse aumento no número de casos é alarmante uma vez que está associada a diversas alterações metabólicas como diabetes, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares. Dessa forma, é de grande importância a promoção da perda de peso, com melhora da qualidade de vida e saúde nesses pacientes com obesidade.

Como será a pesquisa? Você se compromete a participar das 5 visitas, previamente agendadas, conforme sua disponibilidade e da equipe que lhe acompanha, dos procedimentos a serem realizados e explicados a você neste termo e antes da assinatura dele, assim como com o compromisso de seguir as orientações nutricionais que serão dadas para o período de 16 semanas (4 meses de acompanhamento nutricional). A equipe se encontra a disposição para quaisquer dúvidas.

Quais exames serão realizados? Mobil-O-Graph: neste aparelho, será posicionado um manguito semelhante a um aparelho de pressão, no braço direito, quando estiver deitado após um período de repouso. O resultado desse exame informa o grau de rigidez da parede dos vasos sanguíneos, a pressão arterial central (que sai do coração) e a idade dos vasos. Quanto mais rígido e maior a pressão central, mais “doente” o vaso. DEXA: Neste exame será avaliada a gordura corporal, massa muscular e óssea. O paciente ficará deitado em uma maca, enquanto o aparelho realiza a análise dos dados citados anteriormente. Polar: neste aparelho, será posicionado um monitor preso a um elástico na altura do coração para monitorar, durante aproximadamente de 15 minutos, os batimentos cardíacos. Pericam: um manguito será posicionado no braço e com auxílio de um laser a função endotelial também será analisada. Nenhum desses exames provoca dor, furos ou queimação da pele. Também será realizado exame de sangue na primeira e na última visitas.

Confidencialidade: você está ciente de que todos os registros médicos e materiais de pesquisa que poderiam identificá-lo(a) serão mantidos confidenciais e que não estarão disponíveis publicamente. Você compreende que se os resultados deste estudo forem publicados na literatura, a sua identidade não será revelada. Com a assinatura deste formulário, você autoriza a coleta, o relato e a transferência de seus dados pessoais e amostras dentro e fora do Brasil para fins de pesquisa médica ou saúde.

Se você tiver dúvidas em relação aos seus direitos como participante da pesquisa entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto na Av. 28 de Setembro, 77 – Térreo e no telefone (21) 2868-8253.**

Nome do Paciente: _____

Assinatura do Paciente: _____ Data: ____/____/____

Nome da pessoa que apresentou o TCLE: _____

Assinatura: _____ Data: ____/____/____



Microvascular Reactivity in Hypertensive Patients with High Body Adiposity

Jenifer d'El-Rei,¹ Michelle Rabello Cunha,¹ Samanta de Souza Mattos,¹ Bianca Cristina Marques,¹ Viviane Prangiel de Menezes,¹ Ana Rosa Cunha,¹ Érica Monteiro França,¹ Wille Oigman,¹ Mario Fritsch Neves¹

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Clínica Médica,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brazil

Abstract

Background: Several anthropometric indexes have been proposed to determine the association between overweight and cardiovascular risk factors.

Objective: To evaluate the relationship between body adiposity and microvascular reactivity in hypertensive patients under antihypertensive therapy.

Methods: Treated hypertensive patients aged 40 to 70 were submitted to evaluation of anthropometric indexes: conicity (CI), body adiposity (BAI), visceral adiposity (VAI) and waist-to-height ratio (WHtR). Participants were divided by the terciles of fat percentage (%F) obtained by bioelectrical impedance. The patients underwent microvascular reactivity test (Laser Speckle Contrast Image) and pulse wave velocity (PWV) measurement. The p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: The variation of the area under the curve (AUC) of the skin perfusion was lower in the upper tercile ($97 \pm 57\%$ vs. $67 \pm 36\%$; $p=0.027$). %F showed significant correlation with WHtR ($r=0.77$; $p<0.001$), VAI ($r=0.41$; $p=0.018$), CI ($r=0.60$; $p<0.001$), BAI ($r=0.65$; $p<0.001$) in men and only with WHtR ($r=0.55$; $p<0.001$) and BAI ($r=0.60$; $p<0.001$) in women. In linear regression, AUC was independently associated with %F ($\beta=-3.15$; $p=0.04$) in women and with blood glucose ($\beta=-1.15$; $p=0.02$) in men. There was no difference in PWV measurements.

Conclusion: Anthropometric indices were more associated with %F in men. Higher body adiposity was associated with lower microvascular reactivity, which was more evident in women. There was no difference in arterial stiffness, which may have been influenced by antihypertensive treatment. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):896-904)

Keywords: Hypertension/drug effects; Adiposity; Endothelium; Capillary Permeability.

Introduction

The World Health Organization (WHO) considers obesity a major public health problem worldwide. In Brazil, obesity is growing increasingly, and epidemiological evidence shows that more than 50% of the population is overweight and obese.^{1,2}

Correct diagnosis of obesity or overweight requires some ways of quantifying body composition. Imaging techniques are alternatives that offer greater precision in the assessment of fat accumulation, but the simplicity of use emphasizes anthropometric methods as good tools for body fat assessment. Several anthropometric indices have been proposed to determine the association between overweight and cardiovascular risk factors.³

Body mass index (BMI) is the most widely reported indicator in studies, but it does not correlate with body fat distribution. Waist circumference (WC) and waist-hip ratio (WHR) measurements are the most commonly used markers for central distribution of adipose tissue. Other indicators that have been showing strong correlation with cardiovascular risk factors are: conicity index (CI), waist-to-height ratio (WHtR) and, more recently, body adiposity (BAI) and visceral (VAI) indices.³

In obesity, perivascular adipose tissue promotes inflammation and induces vascular dysfunction through increased secretion of vasoconstriction factors, such as the main components of the renin-angiotensin system and proinflammatory adipokines, which are important contributors to endothelial activation and vascular inflammation.⁴

In clinical practice, it is essential to identify parameters that may reflect the distribution of adipose tissue (visceral or subcutaneous) more accurately and feasibly, and its relationship with metabolic and inflammatory changes that lead to impaired vascular health and, consequently, increase cardiovascular risk. Thus, this study aimed to evaluate the relationship between body adiposity and microvascular reactivity in hypertensive patients under

Mailing Address: Mario Fritsch Neves •

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Clínica Médica
Av. 28 de Setembro, 77. Postal Code 20551-030, Rio de Janeiro, RJ - Brazil
E-mail: mariofneves@gmail.com

Manuscript received June 10, 2019, revised manuscript September 13, 2019, accepted October 29, 2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190364>



Research Article

Effects of Weight Loss on Vascular Function in Obese Individuals with Poor Cardiovascular Health: Design and Research Protocol of an Interventional Clinical Trial

Michelle Rabello Cunha^{1,✉}, Samanta Souza Mattos^{1,✉}, Marcia Regina Simas Torres Klein², Wille Oigman¹, Mario Fritsch Neves^{1,*}

¹Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro, Ave. Vinte e Oito de Setembro, 77 room 329, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ 20551-030, Brazil

²Department of Applied Nutrition, Nutrition Institute, State University of Rio de Janeiro, Rua São Francisco Xavier, 524, Pavilhão João Lyra Filho, 12th floor, room 12026D, Maracanã, Rio de Janeiro, RJ 20550-900, Brazil

ARTICLE INFO

Article History

Received 22 December 2019

Accepted 23 July 2020

Keywords

Obesity
 weight loss
 cardiovascular disease
 arterial stiffness
 endothelial function
 obstructive sleep apnea

ABSTRACT

Introduction: Excessive adipose tissue is associated with adverse metabolic effects and is an important risk factor for chronic diseases. According to the American Heart Association, most cardiovascular events can be prevented by adhering to healthy practices, reflecting cardiovascular health as poor, intermediate, and good.

Objective: To evaluate the effect of weight loss on vascular function, metabolic profile and inflammatory markers of obese subjects with poor cardiovascular health.

Methods: Obese individuals, both sexes, aged 40–70 years, will be instructed to follow a hypocaloric diet (–800 Kcal/day) for 16 weeks. Before and after intervention, participants will undergo clinical, nutritional (anthropometry and dual energy X-ray absorptiometry), biochemical, vascular and sleep evaluation. Patients will be submitted to sympathetic tone assessment using a frequency meter Polar® RS800 (Polar Electro OY, Kempele, Finland), oscillometric pulse wave analysis by Mobil-O-Graph® (IEM, Stolberg, Germany), post-occlusive microvascular reactivity by laser speckle contrast imaging, carotid ultrasound and degree of obstructive sleep apnea through the home polysomnography device (WatchPAT 200®). Serum levels of leptin, adiponectin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and C-reactive protein will be determined. Participants will be stratified in two groups according to cardiovascular health (poor vs. intermediate/ideal). Cardiovascular health is said to be ideal by the presence of optimal health behaviors (non-smokers, adequate body mass index, physical activity level and healthy eating pattern) and health factors (blood pressure, total cholesterol and blood glucose). Ideal cardiovascular health is considered for those with five or more metrics within this qualification, intermediate for presence of three or four metrics and poor for two or less metrics.

© 2020 Association for Research into Arterial Structure and Physiology. Publishing services by Atlantis Press International B.V. This is an open access article distributed under the CC BY-NC 4.0 license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

1. INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) points out obesity as a major public health problem worldwide [1,2]. According to the WHO report, 39% of adults aged 18 years and over were overweight in 2016, and 13% were obese [3]. This increase in obesity prevalence is alarming since it is associated with adverse metabolic effects and could enhance the risk for chronic diseases such as type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia [4,5]. The risk of ischemic heart disease and cerebrovascular events increases with the rise in Body Mass Index (BMI). In addition, BMI can predict global mortality, given that survival reduces as BMI increases [6]. Thus, obesity has a negative impact on morbidity and mortality, increasing the cost of healthcare [2,7].

Body fat is currently seen as an endocrine organ, producing several bioactive substances known as adipokines and containing various cell types including adipocytes, pre-adipocytes and macrophages. Inflammatory responses at the cellular and molecular levels are more exacerbated in obese patients, favoring the occurrence of structural and functional vascular alterations, leading to an increase in cardiometabolic risk [8,9]. This inflammatory state is mediated by imbalance in cytokine and adipokine production, with increased expression of proinflammatory factors, such as leptin, Interleukin-6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), and reduced levels of anti-inflammatory factors, including adiponectin and IL-10, promoting metabolic disorders and supporting vascular changes and blood pressure elevation [10].

It is well known that Obstructive Sleep Apnea (OSA) is related to elevated BMI and is considered an independent risk factor for Cardiovascular Disease (CVD) [11]. Several factors contribute to the development of OSA in obese subjects including narrowing of the upper airways by fat deposition in the peripheral region, and the release of humoral mediators and inflammatory cytokines by

*Corresponding author. Email: mariofneves@gmail.com

Peer review under responsibility of the Association for Research into Arterial Structure and Physiology

Data availability statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, MFN, upon reasonable request.



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>



Meta-analyses

Effects of probiotics on body adiposity and cardiovascular risk markers in individuals with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials



Karine Scanci da Silva Pontes^a, Marcella Rodrigues Guedes^a, Michelle Rabello da Cunha^b,
 Samanta de Souza Mattos^b, Maria Inês Barreto Silva^{c,d}, Mario Fritsch Neves^b,
 Bianca Cristina Antunes Alves Marques^{b,e}, Márcia Regina Simas Torres Klein^{c,*}

^a Post-Graduation Program in Clinical and Experimental Pathophysiology, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Av. Professor Manuel de Abreu, 444, Têrreo – Rio de Janeiro, RJ, 20550-170, Brazil

^b Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Av. Vinte e Oito de Setembro, 77 Sala 329, Rio de Janeiro, RJ, 20551-030, Brazil

^c Department of Applied Nutrition, Nutrition Institute, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rua São Francisco Xavier, 524 – Pavilhão João Lyra Filho, 12º Andar, Bloco D, Rio de Janeiro, RJ, 20559-900, Brazil

^d Department of Applied Nutrition, Nutrition School, Federal University of the State of Rio de Janeiro (UNIRIO), Av. Pasteur, 296, Botafogo, 3º Andar, Rio de Janeiro, RJ, 22290-250, Brazil

^e Department of Nutrition and Dietetics, National Cancer Institute (INCA), Av. Binário do Porto, 831, Rio de Janeiro, RJ, 20081-250, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 April 2021

Accepted 23 June 2021

Keywords:

Probiotics
 Microbiota
 Obesity
 Overweight
 Adiposity
 Cardiovascular diseases

SUMMARY

Background & aims: Evidence suggests that gut microbiota is a potential factor in the pathophysiology of both obesity and related metabolic disorders. While individual randomized controlled trials (RCTs) have evaluated the effects of probiotics on adiposity and cardiovascular disease (CVD) risk factors in subjects with overweight and obesity, the results are inconsistent. Thus, this systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the effects of probiotic supplementation on body weight, body adiposity and CVD risk markers in overweight and obese subjects.

Methods: A systematic search for RCTs published up to December 2020 was conducted in MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Scopus and LILACS. Meta-analysis using a random-effects model was chosen to analyze the impact of combined trials.

Results: Twenty-six RCTs ($n = 1720$) were included. Data pooling showed a significant effect of probiotics in reducing body weight (MD: -0.70 kg; 95%CI: -1.04, -0.35 kg; $P < 0.0001$), body mass index (BMI) (MD: -0.24 kg/m²; 95%CI: -0.35, -0.12 kg/m²; $P = 0.0001$), waist circumference (WC) (MD: -1.13 cm; 95%CI: -1.54, -0.73 cm; $P < 0.0001$), fat mass (MD: -0.71 kg; 95%CI: -1.10, -0.32 kg; $P = 0.0004$), tumor necrosis factor- α (MD: -0.16 pg/ml; 95%CI: -0.24, -0.08 pg/ml; $P = 0.0001$), insulin (MD: -0.85 mU/ml; 95%CI: -1.50, -0.21 mU/ml; $P = 0.010$), total cholesterol (MD: -0.16 mmol/l; 95%CI: -0.26, -0.05 mmol/l; $P = 0.003$) and LDL (MD: -0.09 mmol/l; 95%CI: -0.16, -0.03 mmol/l; $P = 0.006$) compared with control groups. There was a significant decrease in body weight, BMI and WC in studies using both single and multi-bacterial species. Decreases in body adiposity parameters were only observed in studies using a probiotic dose of $\geq 10^{10}$ CFU and for ≥ 8 weeks duration.

Conclusions: The present meta-analysis suggests that probiotics consumption may be helpful for improving body weight, body adiposity and some CVD risk markers in individuals with overweight and obesity. The review was registered on PROSPERO (International prospective register of systematic reviews): CRD42020183136.

© 2021 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

* Corresponding author. Av 28 de Setembro, 87 – salas 363 and 361, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ, Postal Code: 20551-030, Brazil. Fax: +55 21 2334 2063.

E-mail addresses: karinescanci@gmail.com (K.S.S. Pontes), marcella.rg@hotmail.com (M.R. Guedes), nutri.micheller@gmail.com (M.R. Cunha), samantasmattos@gmail.com (S.S. Mattos), inesbarreto26@gmail.com (M.L. Barreto Silva), mariofneves@gmail.com (M.F. Neves), biancanutrid@gmail.com (B.C.A.A. Marques), marciarsimas@gmail.com (M.R.S.T. Klein).

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.023>

0261-5614/© 2021 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

Meta-analyses

Effects of weight loss through lifestyle changes on heart rate variability in overweight and obese patients: A systematic review

Samanta Mattos^a, Michelle Rabello da Cunha^a, Maria Inês Barreto Silva^{b, c}, Fabiano Serfaty^a, Mika P. Tarvainen^{d, e}, Márcia Regina Simas Torres Klein^b, Mario Fritsch Neves^{a, *}

^a Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^b Department of Applied Nutrition, Nutrition Institute, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^c Department of Applied Nutrition, Nutrition School, Federal University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^d Department of Applied Physics, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland

^e Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 June 2022

Accepted 16 September 2022

Keywords:

Overweight

Obesity

Weight loss

Heart rate variability

Autonomic nervous system

SUMMARY

Background & aims: The effects of calorie restriction and physical activity on autonomic regulation and cardiac vagal control in overweight and obese individuals remain inconsistent. Thus, this systematic review aimed to evaluate the weight loss effects through lifestyle changes on heart rate variability (HRV) markers in overweight and obese subjects.

Methods: A systematic search for studies published up to November 2021 was conducted in MEDLINE, Embase, EBSCO host and VHLREGIONAL/LILACS. The main outcomes were changes in HRV indices from pre- and post-nutritional intervention and exercise in overweight and obese individuals. This review was registered in PROSPERO: CRD42021274467.

Results: The literature search retrieved 959 articles, of which 12 were included in this review. The intervention in nine studies was diet only, in two studies was diet and exercise, and in one study diet was compared to diet and exercise. The weight loss was greater than 10% in four studies and between 5 and 10% in three studies. Most of the studies revealed that weight loss through lifestyle changes seems to promote beneficial effects on HRV, restoring sympathovagal balance by increasing parasympathetic activity and reducing sympathetic activation.

Conclusion: This systematic review exhibited the beneficial effects of weight loss through lifestyle changes on cardiac autonomic control in overweight and obese individuals. Future investigations need standardization of HRV indices for better interpretation of autonomic function in different clinical situations.

© 2022 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

1. Introduction

Obesity has become one of the major global public health challenges, increasing dramatically in almost every country over the past few decades [1,2]. The World Health Organization estimates that there are more than 1.9 billion overweight people worldwide, of which more than 650 million adults are obese [3]. The Obesity Society (TOS) defines obesity as a multi-cause chronic disease throughout the lifespan, caused by a long-term positive energy balance and the development of excess adiposity, leading to structural abnormalities, physical damage, and functional

impairment over time. It is well recognized that obesity increases the risk of other chronic diseases, especially type 2 diabetes, cardiovascular disease (CVD) and cancer, and is associated with premature death [4–6].

The pathogenesis of the hemodynamic and metabolic consequences of obesity involves multiple mechanisms, including autonomic nervous system dysfunction characterized by increased sympathetic activation and decreased parasympathetic activity [7,8]. Measuring these activities can provide early markers of serious health impairments in obese individuals, as they may indicate the risk of CVD, such as myocardial infarction and heart failure [8].

Discrepancies in the management of energy metabolism lead to obesity, considered a multifactorial pathology that may be related to genetic susceptibility as well as an inactive lifestyle and high caloric intake [9,10]. Treatment of obesity is multidisciplinary and

* Corresponding author. Pedro Ernesto University Hospital – Department of Clinical Medicine Ave. 28 de Setembro, 77 room 329, Vila Isabel – Rio de Janeiro, RJ 20551-030 – Brazil.

E-mail address: mfneves@uerj.br (M.F. Neves).

Artigo submetido em 03 de agosto de 2022

Respiratory Medicine and Research
Arterial stiffness associated with sympathetic hyperactivity in obese individuals with moderate to severe obstructive sleep apnea
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Arterial stiffness associated with sympathetic hyperactivity in obese individuals with moderate to severe obstructive sleep apnea
Short Title:	Arterial stiffness in obese with obstructive slepp apnea
Article Type:	Original article
Keywords:	Obstructive sleep apnea; Obesity; Cardiovascular diseases; Autonomic nervous system; Vascular Stiffness
Corresponding Author:	Mario Fritsch Neves, M.D., Ph.D. State University of Rio de Janeiro Biomedical Centre Rio de Janeiro, RJ BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	State University of Rio de Janeiro Biomedical Centre
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Samanta MATTOS
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Samanta MATTOS Michelle Rabello Cunha Márcia R.S.T. KLEIN Mario Fritsch Neves, M.D., Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	

Artigo submetido em 16 de outubro de 2022

High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention

Early vascular aging in obese individuals with low cardiovascular health

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:		
Full Title:	Early vascular aging in obese individuals with low cardiovascular health	
Article Type:	Original article	
Funding Information:	Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro	Prof Mario Fritsch Neves
	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico	Prof Mario Fritsch Neves
Abstract:	<p>Background: The American Heart Association updated the original recommendations for cardiovascular health (CVH) promotion, defining the Life's Essential 8 (L8). The aim of this cross-sectional study was to compare vascular function, central hemodynamics and autonomic modulation in obese individuals with low and moderate CVH-L8.</p> <p>Methods: Both sexes, aged 40-70 years and Body Mass Index ≥ 30 and < 40 kg/m², were submitted to anthropometric and biochemical evaluation, assessment of heart rate variability, endothelial function by flow-mediated dilatation (FMD) and central parameters by oscillometry. The CVH-L8 score was determined using the eight metrics defined in the new classification. Results: Patients (n=82) were divided according to CVH-L8 classification: moderate group (score CVH-L8 ≥ 50 \leq 79 points, n=47) and low group (score CVH-L8 \leq 49 points, n=35). Peripheral (119\pm10 vs 125\pm15 mmHg, p=0.048) and central (111\pm10 vs 118\pm15 mmHg; p=0.016) systolic blood pressures and pulse wave velocity (PWV) adequacy (-0.08\pm0.34 vs 0.15\pm0.42m/s, p=0.008) were significantly higher in low CVH-L8 group. Brachial FMD (9.24\pm5.41 vs 6.79\pm4.74%, p=0.043) were lower in this same group. Only in the low CVH-L8 group low frequency/high frequency (LF/HF) ratio was significantly correlated with PWV (r=0.338, p=0.047) and atherogenic index of plasma with Framingham risk score (r=0.446, p=0.008), even after adjustment for age and sex. Conclusion: In this sample of obese individuals, low CVH-L8 was associated with higher peripheral and central blood pressures, and evidence of early vascular aging with arterial stiffness and endothelial dysfunction.</p>	
Corresponding Author:	Mario Fritsch Neves, MD, PhD Universidade do Estado do Rio de Janeiro BRAZIL	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Universidade do Estado do Rio de Janeiro	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Michelle Rabello Cunha, MSc	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Michelle Rabello Cunha, MSc	
	Samanta Mattos	
	Marcia Regina Simas Torres Klein	
	Mario Fritsch Neves, MD, PhD	

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação do efeito da perda ponderal sobre a função vascular em obesos com saúde cardiovascular ruim

Pesquisador: Michelle Rabello da Cunha

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13035419.0.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.414.421

Apresentação do Projeto:

A Organização Mundial de Saúde aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Esse aumento na prevalência é alarmante uma vez que a obesidade está associada a efeitos metabólicos adversos e constitui importante fator de risco para doenças crônicas, com consequentes alterações vasculares e metabólicas. Segundo a American Heart Association, a maioria dos eventos cardiovasculares pode ser evitada através da adesão a práticas saudáveis, definindo sete comportamentos e fatores de risco como métricas de saúde, refletindo a classificação de saúde cardiovascular em ruim, intermediária e boa. Este estudo apresenta como objetivo avaliar o efeito da perda ponderal na função vascular de obesos com saúde cardiovascular ruim. Trata-se de estudo prospectivo de intervenção a ser realizado na Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas, no Hospital Universitário Pedro Ernesto. Serão incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade entre 40 e 70 anos, com índice de massa corporal 30 kg/m^2 e $< 40 \text{ kg/m}^2$. Serão realizadas quatro visitas, sendo a V0 para triagem dos critérios de inclusão e exclusão, assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, avaliação clínica, nutricional e laboratorial. Na V1 serão realizados os exames vasculares e a intervenção nutricional para perda ponderal. Neste momento os pacientes serão divididos de acordo com sua classificação em saúde

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2888-8253

E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com

cardiovascular boa/intermediária e ruim. Passadas oito semanas os pacientes retornarão para V2, para avaliação nutricional e ajuste do planejamento alimentar. Após completarem 16 semanas de intervenção nutricional para perda ponderal, retornarão para realização de todos os exames clínicos, laboratoriais, nutricionais e vasculares (V3). O presente estudo se justifica pela falta de dados na literatura e também pela importância da perda de peso em obesos com saúde cardiovascular ruim, para redução do risco de morbidade e mortalidade.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o efeito da perda ponderal na função vascular de obesos com saúde cardiovascular ruim

Objetivo Secundário:

Em obesos com saúde cardiovascular ruim, avaliar os efeitos da perda ponderal sobre:• Gordura visceral e subcutânea• Pressão arterial• Parâmetros hemodinâmicos centrais• Rigidez arterial• Função endotelial• Resistência à insulina• Mecanismos inflamatórios

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Prezado pesquisador: Caracteriza-se como risco direto para os participantes da pesquisa a possibilidade de desconforto ou constrangimento no momento do preenchimento dos questionários. Os pesquisadores devem se comprometer a minimizar os riscos ou desconfortos que possam vir a ser causados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está bem estruturada e o referencial teórico e metodológico estão explicitados, demonstrando aprofundamento e conhecimento necessários para sua realização. As referências estão adequadas e a pesquisa é exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos de apresentação obrigatória foram enviados a este Comitê, estando dentro das boas práticas e apresentando todos dados necessários para apreciação ética e tendo sido avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos iminentes aos participantes envolvidos de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer



Continuação do Parecer: 3.414.421

alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1343490.pdf	29/04/2019 17:57:03		Aceito
Outros	declaracao_de_ciencia.pdf	29/04/2019 17:56:17	Michelle Rabello da Cunha	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	29/04/2019 17:54:58	Michelle Rabello da Cunha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	29/04/2019 17:50:44	Michelle Rabello da Cunha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_Michelle.pdf	25/04/2019 22:51:01	Michelle Rabello da Cunha	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 26 de Junho de 2019

**Assinado por:
WILLE OIGMAN
(Coordenador(a))**

ANEXO B – Questionário Internacional de Atividade Física

QUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FISICA (IPAQ) - CURTO

Nome: _____ Data: __/__/__

Idade: _____ Sexo: F () M ()

Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não

Quantas horas você trabalha por dia: _____

Quantos anos completos você estudou: _____

De forma geral sua saúde está: () Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL**, **USUAL** ou **HABITUAL**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são Muito importantes.

Para responder as questões lembre-se que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Atividades que você realiza por **pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

Dias _____ por SEMANA () Nenhuma

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas, quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia? Horas ___ minutos _____

2a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **MODERADAS** como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumentem **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NAO INCLUA CAMINHADA**)

Dias _____ por SEMANA () Nenhuma

2b. Nos dias em que você faz essas atividades moderados, quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia? Horas ___ minutos _____

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias _____ por SEMANA () Nenhuma

3b. Nos dias em que você caminha, quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia? Horas ___ minutos _____

4a. Em relação ao tempo que você gasta **sentado ao todo** no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo por dia você fica sentado em um dia da semana? Horas ___ minutos _____

Quanto tempo por dia você fica sentado por final de semana? Horas ___ minutos _____

RCV para homens

Pontos	Risco, %
≤ -3 ou -	< 1
- 2	1,1
-1	1,4
0	1,6
1	1,9
2	2,3
3	2,8
4	3,3
5	3,9
6	4,7
7	5,6
8	6,7
9	7,9
10	9,4
11	11,2
12	13,2
13	15,6
14	18,4
15	21,6
16	25,3
17	29,4
18+	>30

Idade vascular para homens

Pontos	Idade vascular, anos
< 0	<30
0	30
1	32
2	34
3	36
4	38
5	40
6	42
7	45
8	48
19	51
10	54
11	57
12	60
13	64
14	68
15	72
16	76
≥ 17	>80

RCV para mulheres

Pontos	Risco, %
≤ -2	< 1
-1	1,0
0	1,2
1	1,5
2	1,7
3	2,0
4	2,4
5	2,8
6	3,3
7	3,9
8	4,5
9	5,3
10	6,3
11	7,3
12	8,6
13	10,0
14	11,7
15	13,7
16	15,9
17	18,5
18	21,5
19	24,8
20	28,5
21+	>30

Idade vascular para mulheres

Pontos	Idade vascular, anos
< 1	<30
1	31
2	34
3	36
4	39
5	42
6	45
7	48
8	51
9	55
10	59
11	64
12	68
13	73
14	79
15+	>80

ANEXO E – Escala de Sonolência de Epworth

Quadro 2 Escala de Sonolência de Epworth - validação brasileira. $RV \pm 1,45^9$ (B)

Nome: _____
 Data: _____ Idade (anos): _____
 Sexo: _____

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão:

0 = nunca cochilaria
 1 = pequena probabilidade de cochilar
 2 = média probabilidade de cochilar
 3 = grande probabilidade de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
	0	1	2	3
Sentado e claro	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar como passageiro	0	1	2	3
Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível	0	1	2	3
Sentado conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

Obrigado por sua cooperação

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQÜÊNCIA							
	1 colher	2 colheres	3 colheres	mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca
Chocolate em Pó ou Nescau	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chocolate Barra (30g) ou Bombom	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pudim ou Doce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Refrigerantes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Café	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Suco da Fruta ou da Polpa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vinho	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cerveja (copo)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outras Bebidas Alcoólicas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carnes ou Peixes conservados em sal: bacalhau, carne seca, etc.				Anote só a freqüência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alimentos enlatados: ervilha, azeitona, palmito, etc.				Anote só a freqüência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frios como mortadela, salame, presuntada				Anote só a freqüência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Churrasco				Anote só a freqüência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

01. Utiliza com maior freqüência:

Manteiga Margarina Ambas Não utiliza

02. Se utiliza margarina, ela é light?

Não Sim Não Sei Não utiliza

03. Utiliza com maior freqüência:

Leite desnatado Leite semidesnatado Leite integral Não utiliza

04. Utiliza com maior freqüência, Queijo, Requeijão ou Iogurte:

Diet / Light Normal Ambos Não utiliza

05. Utiliza com maior freqüência Refrigerante:

Diet / Light Normal Ambos Não utiliza

06. Com que freqüência coloca sal no prato de comida?

Nunca Prova e coloca, se necessário Quase sempre

07. Com que freqüência retira pele do frango ou gordura da carne?

Nunca Algumas vezes Na maioria das vezes Sempre

08. Utiliza adoçante em café, chá, sucos, etc?

Nunca Algumas vezes Na maioria das vezes Sempre