



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Luciene da Silva Araújo

**Relação da apneia obstrutiva do sono com a função endotelial,
estresse oxidativo, biomarcadores inflamatórios, perfil metabólico
e atividade simpática em indivíduos obesos**

Rio de Janeiro

2014

Luciene da Silva Araújo

**Relação da apneia obstrutiva do sono com a função endotelial,
estresse oxidativo, biomarcadores inflamatórios, perfil metabólico
e atividade simpática em indivíduos obesos**

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

Orientador: Prof. Dr. Antonio Felipe Sanjuliani

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

Rio de Janeiro

2014

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

A663 Araújo, Luciene da Silva
Relação da apneia obstrutiva do sono com a função endotelial, estresse oxidativo, biomarcadores inflamatórios, perfil metabólico e atividade simpática em indivíduos obesos. / Luciene da Silva Araújo. - 2014.
143 f.: il.

Orientador: Antonio Felipe Sanjuliani.
Coorientador: Márcia Regina Simas Torres Klein.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-Graduação em Ciências Médicas.

1. Apneia do sono tipo obstrutiva. 2. Obesidade – Teses. 3. Endotélio – Teses. 4. Estresse oxidativo - Teses. 5. Pressão arterial – Teses. 6. Distúrbios do sono – Teses. I. Sanjuliani, Antonio Felipe. II. Klein, Márcia Regina Simas Torres. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.211-008.4

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

Assinatura

Data

Luciene da Silva Araújo

**Relação da apneia obstrutiva do sono com a função endotelial,
estresse oxidativo, biomarcadores inflamatórios, perfil metabólico
e atividade simpática em indivíduos obesos**

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

Aprovada em 10 de junho de 2014.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Felipe Sanjuliani

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

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

Instituto de Nutrição - UERJ

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Cláudia Henrique da Costa

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof^a. Dra. Glorimar Rosa

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2014

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo, Luiz Vagner, meu amor e companheiro de sonhos e realizações.

As minhas filhas, Maria Eduarda e Ana Clara, de quem tantas vezes fui afastada do convívio para a realização deste trabalho. Razão da minha vida...

Aos meus pais, Laerte e Valdete (*in memoriam*), que sempre me incentivaram e apoiaram incondicionalmente em todas as etapas da minha vida. Sem ELES eu nada seria.

Ao meu querido irmão, Wilson (*in memoriam*), pela certeza do seu amor e por todo o apoio e incentivo para o meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus afilhados e sobrinhos, Bianca Duarte e Gabriel Calazans.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

Aos meus orientadores e amigos, professor Antonio Felipe Sanjuliani e professora Márcia Regina Simas, que me abriram as portas para o meio acadêmico, me apoiaram e me incentivaram durante as minhas inevitáveis falhas e sempre souberam equilibrar as críticas e os elogios, mantendo o moral elevado. Sou e sempre serei profundamente grata pela confiança em mim depositada e pela dedicação e generosidade de ambos em todos os trabalhos que realizamos.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas, por compartilhar suas experiências e ensinamentos.

À minha mais nova amiga, nutricionista Júlia Fernandes, com quem dividi esta empreitada, pelos momentos de descontração e dedicação nas inúmeras vezes que conferimos e reconferimos os nossos dados, na tentativa de reproduzir com a máxima perfeição os nossos dois anos de trabalho.

Aos pós-doutorando (nutricionista Lívia Nogueira), doutorandos (educador físico Alex Ithaboray e nutricionista Thaís Ferreira), mestrandos (nutricionistas Júlia Fernandes e Nádia Amorim; médicos Fabiana Bassan e Daniel Chaves); educadora física Tainah Lima), alunos de iniciação científica da nutrição (Renata Linhares, Jeanny Ramos, Hadassa Di Leu, Nathália Gomes e Bernardo Barreto), residente de nutrição (Débora Souza) e médicos (Cyro Martins e Sérgio Kaiser) pela parceria durante o desenvolvimento desse projeto e por todos os momentos de dificuldades e alegrias, que foram muito, muito importantes para o nosso crescimento profissional.

Às biólogas Maria de Lourdes Guimarães e Débora Valença, pelo auxílio na coleta, manipulação e armazenamento das amostras laboratoriais.

À secretária Eliane Soares, por sua dedicação e exemplar trabalho a frente da secretaria da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental e por seu espírito fraterno com todos.

À Maria de Fátima Araújo, Paula Nascimento e Vera Ribas pela amizade sincera e pela disponibilidade em ajudar sempre.

Ao professor José Firmino Nogueira Neto e a equipe do Laboratório de Lípidos - Lablip, pela valiosa colaboração na execução técnica dos procedimentos laboratoriais.

Aos meus grandes amigos, médicos Sérgio Cunha, Mônica Guedes, Adriana Proença e Plínio Nascimento por estarem sempre presentes nos momentos mais difíceis da minha vida e por serem grandes incentivadores do meu crescimento profissional.

À médica, Prícela Celano, por me ensinar tão carinhosamente, a estruturar a minha primeira aula sobre terapia nutricional na sepse no Centro de Terapia Intensiva da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

As amigas que me deram a oportunidade de ingressar na carreira acadêmica, bem antes da obtenção deste título: professoras Glorimar Rosa (Universidade Federal do Rio de Janeiro), Elizabete Caldeira (Faculdade São Camilo), Henyse Valente (UERJ), Célia Lopes (Universidade Gama Filho), Maria de Fátima França (Instituto de Nutrição da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro) e Sônia Ávila (UERJ).

Ao professor Issac Vaismam, do Instituto de Nutrição da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, grande mestre, por sua dedicação a vida acadêmica, por seu amor a CIÊNCIA DA NUTRIÇÃO, que tanto contagia centenas e centenas de médicos, enfermeiros, farmacêuticos e nutricionistas, dentre os quais eu me incluo. Nunca mais me esquecerei de em uma aula, iniciar valorizando o tema.

As amigas, do planejamento de cursos Neide Araújo e Raquel Marçal (Faculdade São Camilo); médicas Suely de Oliveira e Marina Naegeli; nutricionista Estrella Iglesias e secretária Vera Barroso (Instituto de Nutrição da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro) agradeço imensamente a generosidade e compreensão no período em que permaneci afastada para desenvolver esse trabalho.

Aos meus sogros (Lindinalva da Silva e Luiz Gonzaga de Moraes), ao meu irmão (Carlos Henrique da Silva Araújo) e a minha querida cunhada (Viviane Calazans) pelo

incentivo e por estarem sempre presentes nos momentos necessários, e participarem cada um, ao seu modo, dos meus desafios diários.

Aos meus amigos de infância, Arilson e Joana, por me proporcionarem a alegria da amizade sincera.

Aos meus cunhados (Ana Valéria Moraes e Hélio Duarte), sobrinhos (Bianca Duarte e Matheus Duarte), tios (Fernando da Silva e Ruth da Silva) pelos momentos de descontração e pelo incentivo durante a realização deste trabalho.

A minha babá, Maria Cristina Rangel, que se tornou a minha amiga de todas as horas.

As amigas que me incentivaram a dar este grande passo, Márcia Fófano, Simone Coelho, Cláudia Nascimento, Mônica Rosemblat, Márcia Oliveira, Tatiana Pereira, Sandra Maciqueira, Valéria Pacheco, Ana Paula Galdino e Roseli Tavares.

As minhas ajudantes, Márcia Carrilho e Regina Helena, por cuidarem das minhas pequenas, de forma tão carinhosa quando não pude estar presente.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), na pessoa do professor Ruy Garcia Marques, pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

Aos participantes que, em prol da ciência, aceitaram fazer parte desta pesquisa, mesmo que sem benefício imediato, colaborando para a produção de conhecimento.

À todos o meu muito obrigada!

Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

ARAÚJO, Luciene da Silva. **Relação da apneia obstrutiva do sono com a função endotelial, estresse oxidativo, biomarcadores inflamatórios, perfil metabólico e atividade simpática em indivíduos obesos**. 2014. 143 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

Introdução: a apneia obstrutiva do sono (AOS) é considerada um fator de risco para as doenças cardiovasculares. Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da aterosclerose potencializados pela AOS não são completamente conhecidos. Entretanto, existem evidências de que a AOS está associada com aumento no estresse oxidativo, elevação nos mediadores inflamatórios, resistência à insulina, ativação do sistema nervoso simpático, elevação da pressão arterial (PA) e a disfunção endotelial. Objetivo: avaliar a relação da AOS com a função endotelial, o estresse oxidativo, os biomarcadores inflamatórios, o perfil metabólico, a adiposidade corporal, a atividade simpática e a PA em indivíduos obesos. Métodos: estudo transversal envolvendo 53 pacientes obesos, com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 e < 40 Kg/m², sem distinção de raça e gênero, apresentando idade entre 20 e 55 anos. O estudo do sono foi realizado com o equipamento Watch-PAT 200[®], sendo feito o diagnóstico de AOS quando índice apneia-hipopneia (IAH) ≥ 5 eventos/h. Todos os participantes foram submetidos à avaliação do (a): adiposidade corporal (peso, % gordura corporal e circunferências da cintura, quadril e pescoço); PA; atividade do sistema nervoso simpático (concentrações plasmáticas de catecolaminas); biomarcadores inflamatórios (proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) e adiponectina); estresse oxidativo (malondialdeído); metabolismo glicídico (glicose, insulina e HOMA-IR) e lipídico (colesterol total e frações e triglicerídeos); e função endotelial (índice de hiperemia reativa (RHI) avaliado com o equipamento Endo-PAT 2000[®] e moléculas de adesão celular). A análise estatística foi realizada com o software STATA versão 10. Resultados: dos 53 pacientes avaliados 20 foram alocados no grupo sem AOS (grupo controle; GC) (IAH: $2,55 \pm 0,35$ eventos/h) e 33 no grupo com AOS (GAOS) (IAH: $20,16 \pm 3,57$ eventos/h). A faixa etária ($39,6 \pm 1,48$ vs. $32,5 \pm 2,09$ anos) e o percentual de participantes do gênero masculino (61% vs. 25%) foram significativamente maiores no GAOS do que no GC ($p=0,01$). O GAOS em comparação o GC apresentou valores significativamente mais elevados de circunferência do pescoço (CP) ($40,98 \pm 0,63$ vs. $38,65 \pm 0,75$ cm; $p=0,02$), glicemia ($92,54 \pm 1,97$ vs. $80,2 \pm 1,92$ mg/dL; $p=0,0001$), PA sistólica ($126,05 \pm 1,61$ vs. $118,16 \pm 1,86$ mmHg; $p=0,003$) e noradrenalina ($0,16 \pm 0,02$ vs. $0,12 \pm 0,03$ ng/mL; $p=0,02$). Após ajustes para fatores de confundimento, a glicose e a PCR-us foram significativamente mais elevadas no GAOS. Os 2 grupos apresentaram valores semelhantes de IMC, insulina, HOMA-IR, perfil lipídico, adiponectina, PA diastólica, adrenalina, dopamina, moléculas de adesão celular e malondialdeído. A função endotelial avaliada pelo RHI também foi semelhante nos 2 grupos (GAOS: $1,85 \pm 0,2$ vs. GC: $1,98 \pm 0,1$; $p=0,31$). Nas análises de correlação, considerando todos os participantes do estudo, o IAH apresentou associação positiva e significativa com CP e PCR-us após ajustes para fatores de confundimento. A saturação mínima de O₂ se associou de forma negativa e significativa com a CP, os níveis séricos de insulina

e o HOMA-IR, mesmo após ajustes para fatores de confundimento. Conclusões: o presente estudo sugere que em obesos a AOS está associada com valores mais elevados de glicemia e inflamação; o aumento do IAH apresenta associação significativa com a obesidade central e com a inflamação; e a queda na saturação de oxigênio se associa com resistência à insulina.

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono. Obesidade. Inflamação. Função endotelial.
Estresse oxidativo. Atividade simpática. Pressão arterial.

ABSTRACT

ARAÚJO, Luciene da Silva. **Relationship of obstructive sleep apnea with endothelial function, oxidative stress, inflammatory biomarkers, metabolic profile and sympathetic activity in obese individuals.** 2014. 143 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

Introduction: obstructive sleep apnea (OSA) is considered a risk factor for cardiovascular disease. The mechanisms responsible for the development of atherosclerosis triggered by OSA are not completely known. However, there is evidence that OSA is associated with increased oxidative stress, higher levels of inflammatory mediators, insulin resistance, increased sympathetic nervous system activity, elevated blood pressure (BP) and endothelial dysfunction. Objective: to evaluate the relation of OSA with endothelial function, oxidative stress, inflammatory biomarkers, metabolic profile, body adiposity, sympathetic activity and BP in obese individuals. Methods: cross-sectional study involving 53 obese patients with body mass index (BMI) ≥ 30 and < 40 kg/m², without distinction of race and gender, aged between 20 and 55 years. The sleep study was performed with the equipment Watch-PAT200[®] and the diagnosis of OSA was made when apnea-hipopnea index (AHI) ≥ 5 events/h. All participants underwent evaluation of: body adiposity (weight, % body fat and circumferences of waist, hip and neck); BP; sympathetic nervous system activity (plasma levels of catecholamines); inflammatory biomarkers (high sensitive c-reactive protein (hs-CRP) and adiponectin); oxidative stress (malondialdehyde); metabolism of glucose (glucose, insulin and HOMA-IR) and lipids (total cholesterol and fractions and triglycerides); and endothelial function (reactive hyperemia index (RHI) evaluated by Endo-PAT 2000[®] and cellular adhesion molecules). Statistical analysis was performed with software STATA version 10. Results: of the 53 evaluated patients, 20 were included in the group without OSA (Control group; CG) (AHI: 2.55 ± 0.35 events/h) and 33 in the group with OSA (OSAG) (IAH: 20.16 ± 3.57 events/h). The mean age (39.6 ± 1.48 vs. 32.5 ± 2.09 years) and the percentage of male participants (61% vs. 25%) were significantly higher in OSAG than in CG ($p=0.01$). The OSAG compared the CG showed significantly higher values of neck circumference (NC) (40.98 ± 0.63 vs. 38.65 ± 0.75 cm, $p=0.02$), glucose (92.54 ± 1.97 vs. 80.2 ± 1.92 mg/dL, $p=0.0001$), systolic BP (126.05 ± 1.61 vs. 118.16 ± 1.86 mmHg, $p=0.003$) and noradrenaline (0.16 ± 0.02 vs. 0.12 ± 0.03 ng/mL, $p=0.02$). After adjustment for confounders, glucose and hs-CRP were significantly higher in OSAG. Both groups presented similar values of BMI, insulin, HOMA-IR, lipid profile, adiponectin, diastolic BP, adrenaline, dopamine, adhesion cellular molecules and malondialdehyde. Endothelial function evaluated by RHI was also similar in both groups (OSAG: 1.85 ± 0.2 vs. CG: 1.98 ± 0.1 , $p=0.31$). In correlation analysis, considering the whole group of patients, AHI presented a positive and significant association with NC and hs-CRP after adjustments for confounders. The minimum oxygen saturation was associated negatively and significantly with NC, insulin and HOMA-IR even after adjustments for confounders. Conclusions: the present study suggests that in obese individuals, OSA is

associated with higher values of glucose and inflammation; higher AHI presents significant association with central adiposity and with inflammation; and lower oxygen saturation is associated with insulin resistance.

Keywords: Obstructive sleep apnea. Obesity. Inflammation. Endothelial function. Oxidative stress. Sympathetic activity. Blood pressure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Desenho do estudo.....	45
Figura 2 –	Foto ilustrativa do Watch-PAT 200® e seus canais de ação.....	46
Figura 3 –	Foto ilustrativa do uso do Endo-PAT 2000® e exibição do relatório.....	53
Figura 4 –	Representação esquemática do fluxo de participantes da visita de pré-seleção ao final do estudo.....	57
Figura 5 –	Valores médios do índice de distúrbio respiratório, do índice de apneia-hipopneia, do índice de dessaturação de oxigênio, da saturação mínima de oxigênio, da saturação máxima de oxigênio, da saturação média de oxigênio, do tempo de saturação oxigênio < 90% e do número de dessaturações de oxigênio > 4% de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	61
Figura 6 –	Valores médios do índice de massa corporal, da circunferência da cintura, da circunferência do pescoço e da massa gorda, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	66
Figura 7 –	Valores médios da PA (pressão arterial) sistólica e PA diastólica de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	69
Figura 8 –	Valores médios das concentrações plasmáticas de noradrenalina, dopamina e adrenalina de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	70
Figura 9 –	Valores médios do Índice de Hiperemia Reativa, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	71
Figura 10 –	Valores médios das concentrações séricas da molécula de adesão intercelular, molécula de adesão celular vascular-1 e da	

	P-Selectina de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	72
Figura 11 –	Representação gráfica das correlações entre as variáveis estudadas que tiveram significância estatística mesmo após ajustes para fatores de confundimento.....	83
Figura 12 –	Representação gráfica das correlações entre as variáveis estudadas que tiveram significância estatística antes dos ajustes para fatores de confundimento.....	85
Figura 13 –	Representação gráfica das correlações entre as variáveis estudadas que tiveram significância estatística após ajustes para fatores de confundimento.....	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Cálculo do tamanho da amostra, considerando diferentes índices de hiperemia reativa para pacientes com apneia obstrutiva do sono e diferentes incrementos neste índice nos pacientes sem apneia obstrutiva do sono.....	55
Tabela 2 –	Características dos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	59
Tabela 3 –	Valores médios das variáveis obtidas através do relatório do estudo do sono, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	60
Tabela 4 –	Ingestão diária habitual de nutrientes, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	63
Tabela 5 –	Parâmetros do estado nutricional dos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	65
Tabela 6 –	Variáveis metabólicas dos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	67
Tabela 7 –	Valores médios da pressão arterial e da frequência cardíaca, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	68
Tabela 8 –	Valores médios das catecolaminas plasmáticas, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	70
Tabela 9 –	Análise do risco de apneia obstrutiva do sono segundo o questionário de Berlim e de sonolência excessiva pela escala de sonolência de Epworth, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.....	74
Tabela 10 –	Correlações do índice de apneia-hipopneia com parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial (n=53).....	75

Tabela 11 – Correlações da saturação média de oxigênio durante o estudo do sono com parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial (n=53).....	77
Tabela 12 - Correlações da saturação mínima de oxigênio durante o estudo sono com parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial (n=53).....	79
Tabela 13 – Correlações do número de dessaturações > 4% durante o estudo sono com parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial (n=53).....	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Ácidos graxos
AOS	Apneia obstrutiva do sono
ATP	Adenosina trifosfato
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVE	Acidente vascular encefálico
BIA	Bioimpedância elétrica
CC	Circunferência da cintura
CP	Circunferência do pescoço
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i> (pressão positiva contínua nas vias aéreas)
CQ	Circunferência do quadril
DCV	Doenças cardiovasculares
DEXA	Absorciometria de raios-x de dupla energia
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ESE	Escala de sonolência de Epworth
ESPEN	<i>European Society of Parenteral and Enteral Nutrition</i> (sociedade Europeia de nutrição parenteral e enteral)
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
FC	Frequência cardíaca
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-α</i> (fator de necrose tumoral- α)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hba1c	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High density lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment of insulin</i> (modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina)
IAH	Índice apneia-hipopneia
IC	Intervalo de confiança

ICAM-1	<i>Intercellular adhesion molecule 1</i> (molécula de adesão intercelular-1)
IDO	Índice de dessaturação de oxigênio
IDR	Índice de distúrbios respiratórios
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	<i>Low density lipoprotein</i> (lipoproteína de baixa densidade)
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
Não-REM	<i>Non Rapid Eyes Movement</i> (movimento não rápido dos olhos)
NO	<i>Nitric oxide</i> (óxido nítrico)
O ₂	oxigênio
OR	<i>Odds ratio</i>
PA	Pressão arterial
PAT	<i>Periferic arterial tonometry</i> (tonometria arterial periférica)
PCR-us	Proteína C reativa ultrasensível
PROOF	<i>PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events</i> (indicador de prognóstico de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares)
PSG	Polissonografia
QB	Questionário de Berlim
REM	<i>Rapid eyes moviment</i> (movimento rápido dos olhos)
RCA	Razão cintura-estatura
RCQ	Razão cintura-quadril
RPC	Relação pescoço-cintura
RHI	<i>Reactive hiperemia index</i> (índice de hiperemia reativa)
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> (espécies reativas de oxigênio)
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SYNAPSE	<i>Autonomic nervous system activity, aging and sleep apnea/hypopnea</i> (atividade do sistema nervoso autônomo, envelhecimento e apneia/hipopneia do sono)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VAS	Vias aéreas superiores

VCAM-1

Vascular cell adhesion molecule 1 (molécula de adesão celular vascular-1)

Vs.

Versus

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	22
1.	REVISÃO DA LITERATURA	26
1.1	Apneia obstrutiva do sono e obesidade	26
1.2	Apneia obstrutiva do sono e doenças cardiovasculares	31
1.3	Apneia obstrutiva do sono e resistência à insulina	33
1.4	Apneia obstrutiva do sono, hipertensão e atividade simpática	35
1.5	Apneia obstrutiva do sono e disfunção endotelial	37
2	JUSTIFICATIVA	39
3	OBJETIVOS	40
3.1	Objetivo geral	40
3.2	Objetivos específicos	40
4	MÉTODOS	41
4.1	Casuística	41
4.2	CrITÉRIOS de inclusão	41
4.3	CrITÉRIOS de exclusão	41
4.4	Desenho do estudo	43
4.5	Avaliação da apneia obstrutiva do sono	45
4.6	Aplicação de questionários	47
4.7	Avaliação do consumo alimentar	48
4.8	Avaliação do consumo de proteínas e sódio	48
4.9	Avaliação antropométrica e da composição corporal	49
4.10	Avaliação do metabolismo lipídico e glicídico	50
4.11	Avaliação da atividade inflamatória	50
4.12	Avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca	51
4.13	Avaliação da atividade do sistema nervoso simpático	51
4.14	Avaliação da função endotelial	52
4.14.1	<u>Tonometria arterial periférica</u>	52
4.14.2	<u>Moléculas de adesão</u>	54

4.15	Avaliação do estresse oxidativo.....	54
4.16	Análise estatística dos dados e cálculo do tamanho da amostra.....	54
5	RESULTADOS.....	56
5.1	Características da população do estudo.....	58
5.2	Avaliação das variáveis do relatório do estudo do sono.....	59
5.3	Avaliação do consumo alimentar.....	63
5.4	Avaliação antropométrica e da adiposidade corporal.....	64
5.5	Avaliação do perfil metabólico.....	66
5.6	Avaliação do perfil inflamatório.....	67
5.7	Avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca.....	68
5.8	Avaliação das catecolaminas plasmáticas.....	69
5.9	Avaliação da função endotelial.....	71
5.10	Avaliação do estresse oxidativo.....	73
5.11	Avaliação de risco de AOS pelo questionário de Berlim e de sonolência excessiva pela escala de sonolência de Epworth.....	73
5.12	Análises de correlação entre o índice de apneia-hipopneia e parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial.....	74
5.13	Análises de correlação entre saturação média de oxigênio durante o estudo do sono e parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial.....	76
5.14	Análises de correlação entre saturação mínima de oxigênio durante o estudo do sono com parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial.....	78
5.15	Análises de correlação do número de dessaturações de oxigênio > 4% durante o estudo sono com parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial.....	80
5.16	Representação gráfica das correlações entre as variáveis estudadas que apresentaram significância estatística mesmo após ajustes para fatores de confundimento.....	82

5.17	Representação gráfica das correlações entre as variáveis estudadas que apresentaram significância estatística antes dos ajustes para fatores de confundimento.....	84
5.18	Representação gráfica das correlações entre as variáveis estudadas que apresentaram significância estatística após os ajustes para fatores de confundimento.....	86
6	DISCUSSÃO.....	87
6.1	Características da população do estudo.....	87
6.2	Apneia obstrutiva do sono e adiposidade corporal.....	88
6.3	Apneia obstrutiva do sono e perfil metabólico.....	91
6.4	Apneia obstrutiva do sono e perfil inflamatório.....	95
6.5	Apneia obstrutiva do sono, atividade simpática e pressão arterial..	98
6.6	Apneia obstrutiva do sono, função endotelial e estresse oxidativo.	100
6.7	Avaliação de risco de apneia obstrutiva do sono pelo questionário de Berlim e escala de sonolência de Epworth.....	102
	CONCLUSÕES.....	104
	REFERÊNCIAS.....	105
	APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	129
	APÊNDICE B - Questionário de seleção.....	130
	APÊNDICE C - Orientação para avaliação laboratorial, da composição corporal e da função endotelial.....	131
	APÊNDICE D - Orientação para coleta da urina de 12h.....	132
	APÊNDICE E - Ficha de acompanhamento do paciente.....	133
	APÊNDICE F - Orientação quanto ao uso do Watch-PAT200®	134
	ANEXO A - Questionário clínico de Berlim.....	135
	ANEXO B - Escala de sonolência de Epworth.....	136
	ANEXO C - Aprovação do estudo pelo comitê de ética em pesquisa...	137
	ANEXO D - Relatório do Watch-PAT 200®	138
	ANEXO E - Questionário de frequência alimentar.....	140

INTRODUÇÃO

O termo apneia tem origem do grego e significa negação de respiração. O primeiro paciente com apneia do sono foi descrito por Charles Dickens em 1837, em seu livro *"Os Escritos Póstumos do Clube de Pickwick"*. Um de seus personagens, Joe, era descrito como segue: "...e no caixote sentou-se um menino obeso e de rosto vermelho em estado de sonolência". Existem muitas outras referências no livro de Dickens a esse personagem sugerindo que ele padecia de apneia do sono de forma grave (Kiely & Mc Nicholas, 1998). Mas, foi somente em 1973, que Christian Guilleminault a descreveu como atualmente se conhece (Guilleminault *et al.*, 1973).

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por episódios repetidos de interrupção (apneia) ou redução (hipopneia) da ventilação, que ocorrem durante o sono, como consequência do colapso das vias aéreas superiores (VAS) (Somers *et al.*, 2008; Al Lawati *et al.*, 2009). Os episódios de apneia e hipopneia ocorrem em todos os estágios do sono, especialmente na fase 2 do sono *Non Rapid Eyes Moviment* (não REM) e durante o sono *Rapid Eyes Moviment* (REM), quando as apneias tendem a ser mais longas e a dessaturação arterial de O₂ (oxigênio) mais acentuada (Haggström *et al.*, 2009).

As obstruções das VAS causam interrupções do sono, freqüentes microdespertares, diminuição do sono REM e do sono de ondas lentas (fase 3 do sono não REM) (Arnardottir *et al.*, 2009). Na AOS a ventilação alveolar inadequada pode resultar em hipoxemia e em caso de eventos prolongados em hipercapnia. Os eventos são frequentemente finalizados pelo despertar, que restabelece o fluxo de ar. Portanto, o paciente sofre tanto de fragmentação do sono como de hipoxemia e hipercapnia recorrentes (*American Academy of Sleep Medicine*, 2008). Episódios repetitivos de queda da saturação de O₂ com rápida reoxigenação causam episódios cíclicos de dessaturação/reoxigenação e alterações repetidas na pressão intratorácica. A fragmentação do sono e a hipóxia intermitente crônica levam ao aumento da atividade simpática, a resposta inflamatória e ao estresse oxidativo (Arnardottir *et al.*, 2009).

A AOS é quantificada com base no índice apneia-hipopneia (IAH), que representa uma média do número de apneias e hipopneias que ocorrem por hora de

sono (Lopes-Jimenez *et al.*, 2008). A apneia é definida como um evento respiratório obstrutivo com oclusão total das VAS (redução no fluxo de ar > 80%). Enquanto, a hipopneia é definida como um evento respiratório obstrutivo com redução no fluxo de ar entre 20-70%. Cada um desses eventos respiratórios deve durar pelo menos 10 segundos (Parati *et al.*, 2013). A presença de AOS é considerada quando o IAH é ≥ 5 eventos/h de sono (Lopes-Jimenez *et al.*, 2008; Parati *et al.*, 2013). A gravidade da AOS pode ser subdividida de acordo com o IAH em leve (≥ 5 e < 15 eventos/h), moderada (≥ 15 e ≤ 30 eventos/h) e grave (> 30 eventos/h) (Parati *et al.*, 2013).

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é definida como a presença de AOS associada com sintomas diurnos e/ou noturnos. Esses sintomas incluem (A) excesso de sonolência diurna que não pode ser explicada por outros fatores e/ou (B) dois ou mais sintomas que não podem ser melhor explicados por outros fatores: engasgos durante o sono, múltiplos despertares, fadiga e incapacidade de concentração (Parati *et al.*, 2013).

Os fatores que predispõem à AOS são idade avançada, gênero masculino, síndrome dos ovários policísticos, climatério, estreitamento das paredes laterais da faringe, alteração craniofacial, decúbito dorsal, obesidade (especialmente central e visceral), consumo de álcool, tabagismo e outros fatores, como: acromegalia, síndrome de Down, hipotireoidismo, síndromes genéticas e doenças de depósito (amiloidose e mucopolissacaridose) (Martins *et al.*, 2007; Tkacova & Dorkova, 2010; Gaudette & Kimoff, 2010).

A polissonografia (PSG) noturna, realizada em laboratório do sono, é o método diagnóstico padrão ouro para avaliação da AOS (George, 1999; Kushida *et al.*, 2005; Cizza *et al.*, 2013; Jaffe *et al.*, 2013). Consiste na monitorização do sono através de eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiografia, fluxo de ar, esforço respiratório (torácico e abdominal), gases sanguíneos (saturação de O₂ e concentração de dióxido de carbono) e frequência cardíaca (FC). Dessa forma, a PSG noturna permite não somente a avaliação da arquitetura e da eficiência do sono, mas também o diagnóstico e a diferenciação dos distúrbios do sono. No entanto, o elevado custo e a baixa disponibilidade do aparelho têm sido citados como determinantes da recente tendência para uma avaliação domiciliar da AOS (Soose *et al.*, 2010).

Estudos com amostras representativas da população em geral fornecem estimativas de prevalência de AOS em países como Estados Unidos (Young *et al.*, 1993; Bixler *et al.*, 1998; Bixler *et al.*, 2001), Austrália (Bearpark *et al.*, 1995), Espanha (Duran *et al.*, 2001), China (Ip *et al.*, 2004a), Coreia (Kim *et al.*, 2004) e Índia (Udwadia *et al.*, 2004). Com base nesses estudos, a prevalência de AOS associada a sonolência diurna é diferente entre os diversos grupos étnicos variando entre 3 a 7% nos homens e 2 a 5% nas mulheres (Punjabi, 2008). Existem evidências de que as diferenças na prevalência de AOS são decorrentes de faixa etária, gênero, etnia e peso corporal. As diferenças metodológicas quanto à obtenção do diagnóstico de AOS, tais como vieses de amostragem, disparidades nas técnicas utilizadas para monitorização do sono, além de variabilidade nas definições de eventos respiratórios e dos índices de eventos respiratórios por hora de sono também contribuem para os resultados heterogêneos referentes a prevalência de AOS (Lindberg, 2010).

O *Wisconsin Sleep Cohort Study*, um estudo epidemiológico longitudinal da história natural das perturbações cardiopulmonares respiratórias do sono não diagnosticadas na população adulta é considerado um marco de referência da AOS. Este estudo incluiu uma amostra de 602 participantes, homens e mulheres com idade entre 30 e 60 anos, que foram submetidos a exame polissonográfico durante a noite para determinação do IAH. A prevalência de AOS (IAH \geq 5 eventos/h) foi de 9% nas mulheres e de 24% nos homens. Enquanto que a prevalência de AOS moderada (IAH \geq 15 eventos/h) foi de 4% nas mulheres e de 9% nos homens. Os autores utilizaram uma análise de regressão logística para investigar os fatores de risco e concluíram que o gênero masculino e a obesidade foram os fatores mais fortemente associados à AOS (Young *et al.*, 1993).

No Brasil, em um estudo transversal realizado em 2005, com uma amostra representativa de 3.136 adultos, com idade \geq 20 anos, residentes em Pelotas, Rio Grande do Sul, a prevalência de ronco habitual foi de 50,5% e de AOS de 9,9% (Noal *et al.*, 2008). Os autores concluíram que, pode-se considerar o ronco como um elo perceptível no espectro de sintomas que podem ir desde o ronco simples, a AOS, até a SAOS. E em concordância com a literatura, foi encontrada prevalência de AOS maior

nos homens, com tendência de aumento com o avançar da idade e do índice de massa corporal (IMC) (Noal *et al.*, 2008).

Em 2010, foi publicada pesquisa de base populacional realizada na América do Sul, sobre a prevalência de SAOS em uma grande área metropolitana (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study*) (Episano 2007), que consistiu em levantamento epidemiológico, associando questionários de avaliação de padrões de sono e PSG completa no laboratório do sono. O estudo envolveu uma amostra representativa de 1.056 voluntários da cidade de São Paulo com média de idade de 42 anos e revelou que 32,8% dos participantes apresentavam SAOS. Os autores encontraram maior prevalência de SAOS do que outros estudos epidemiológicos e atribuíram ao uso de amostragem probabilística, reduzida taxa de recusa da PSG, critérios clínicos atuais, inclusão de grupos mais velhos e a maior prevalência de obesidade (Tufik *et al.*, 2010).

1 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura foi baseada em artigos científicos publicados em revistas indexadas em banco de dados, tais como: Medline (*National Library of Medicine*, USA), PubMed (*U.S. National Library of Medicine*) e Portal CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Foram também acessados os sites do Ministério da Saúde (Brasil), Organização Mundial de Saúde (WHO - *World Health Organization*), Academia Americana de Medicina do Sono (*American Academy of Sleep Medicine*) e Itamar Medical (Cesarea-Israel), sendo selecionados trezentos e seis artigos (modelo humano e animal) e diretrizes escritos em português e inglês, publicados desde 1972 até o presente momento.

As palavras-chave utilizadas na busca eletrônica foram: apneia obstrutiva do sono (obstructive sleep apnea), obesidade (obesity), inflamação (inflammation), função endotelial (endotelial function), estresse oxidativo (oxidative stress), atividade simpática (sympathetic activity) e pressão arterial (blood pressure).

1.1 Apneia obstrutiva do sono e obesidade

A obesidade é considerada um importante fator de risco para AOS (Malhotra & White, 2002; Lam *et al.*, 2012). A AOS piora com o ganho de peso e melhora com a perda ponderal (Pillar *et al.*, 1994; Fisher *et al.*, 2002; Guardiano *et al.*, 2003; Davila-Cervantes *et al.*, 2004; Kajaste *et al.*, 2004; Johansson *et al.*, 2009; Tuomilehto *et al.*, 2009; Foster *et al.*, 2009a; Romero-Corral *et al.*, 2010). A AOS é especialmente comum em indivíduos obesos (Young *et al.*, 2002), nos quais a prevalência excede 30% (Gami *et al.*, 2003; Formiguera & Canton, 2004), alcançando valores tão elevados quanto 50-98% em obesos mórbidos (Valencia-Flores *et al.*, 2000; Resta *et al.*, 2001).

Peppard e colaboradores (2000a) observaram que o ganho de peso de 10% está associado com aumento de 32% no IAH, enquanto a perda ponderal de 10% resulta em

redução de 26% no IAH (Peppard *et al.*, 2000a). Em um estudo populacional, a obesidade foi considerada o preditor demográfico mais importante de alterações respiratórias do sono (Kripke *et al.*, 1997).

O *Sleep Heart Healthy Study* avaliou a relação entre alteração no peso corporal e progressão ou remissão da AOS. A incidência global de AOS moderada a grave (IAH > 15 eventos/h) em um período de 5 anos nos indivíduos que iniciaram o estudo com IAH < 5 eventos/h foi de 11,1% nos homens e de 4,9% nas mulheres. Após ajustes para fatores de confundimento, os homens com ganho ponderal ≥ 10 kg, em comparação com os homens que mantiveram o peso corporal estável, apresentaram um risco 5 vezes maior (*Odds ratio* (OR): 5,21; intervalo de confiança (IC) 95% 2,35-11,53) de apresentar elevação significativa no IAH (> 15 eventos/h). Em contraste, as mulheres na mesma faixa de ganho ponderal (≥ 10 Kg), apresentaram um risco 2,5 vezes maior (OR: 2,55; IC 95% 0,99-6,56) de apresentar elevação significativa no IAH (> 15 eventos/hora) em comparação com as mulheres que mantiveram o peso corporal estável (Newman *et al.*, 2005).

Devido ao impacto da obesidade sobre a AOS, é geralmente aceito que o aumento global da obesidade tem grande impacto sobre a prevalência e gravidade da apneia do sono (Peppard *et al.*, 2000a; Newman *et al.*, 2005). A circunferência do pescoço (CP) parece apresentar correlação mais acentuada com a AOS do que a obesidade global (Davies *et al.*, 1992; Tangerina *et al.*, 2008), porém ainda não existe um consenso sobre o parâmetro antropométrico que apresenta maior associação com o IAH. Embora seja fácil de intuir uma ligação patogênica entre CP e AOS (o aumento da CP implica em mais tecido adiposo adjacente às VAS, reduzindo o calibre e predispondo a AOS) (Horner *et al.*, 1989), o mecanismo por meio do qual a obesidade central pode aumentar a incidência de AOS é menos óbvio.

Schäfer e colaboradores (2002) avaliaram a associação entre distribuição de gordura corporal e o IAH em pacientes com AOS. A quantificação do tecido adiposo na região do pescoço e do abdomen foi realizada através de ressonância nuclear magnética. O IAH foi significativamente correlacionado com a gordura intra-abdominal e

com a gordura subcutânea abdominal, entretanto não foi observada associação deste índice com a gordura subcutânea da região do pescoço e com a gordura parafaríngea nas proximidades das vias aéreas (Schäfer *et al.*, 2002).

Simpson e colaboradores, (2010) avaliaram as possíveis diferenças entre os gêneros, em relação a gravidade da AOS e medidas regionais de obesidade utilizando a absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) e medidas antropométricas tradicionais em uma amostra de 96 indivíduos em uma clínica do sono, sendo 60 homens e 36 mulheres. As medidas antropométricas analisadas foram: IMC, CP, circunferências da cintura (CC) e do quadril (CQ); relação pescoço/cintura (RPC) e razão cintura/quadril (RCQ). Através da análise de regressão multivariada foi observado que, nas mulheres, a porcentagem de gordura na região do pescoço e o IMC, juntos, explicavam 33% da variação no IAH. Nos homens, a porcentagem de gordura na região abdominal e a RPC, juntas, responderam por 37% da variação no IAH. Assim, em mulheres a influência da gordura do pescoço na patência das VAS parece ser mais importante, enquanto que, nos homens, a obesidade abdominal parece ter influência predominante, sugerindo então, a diferenciação do gênero na distribuição de gordura corporal (Simpson *et al.*, 2010).

Os mecanismos pelos quais o excesso de peso corporal pode favorecer a AOS são inúmeros. A obesidade promove espessamento dos tecidos moles no interior e em torno das vias respiratórias, desta forma, contribuindo significativamente para o estreitamento das vias aéreas faríngeas. O depósito excessivo de tecido adiposo também foi observado abaixo da mandíbula e na língua, palato mole e úvula. Na obesidade, os volumes pulmonares são marcadamente reduzidos por uma combinação de aumento na massa de tecido adiposo abdominal e postura recumbente. A redução no volume pulmonar pode reduzir a força de tração longitudinal da traqueia e a tensão nas paredes da faringe o que pode predispor ao estreitamento das vias aéreas (Lam *et al.*, 2012; Drager *et al.*, 2013).

Existem evidências de que a obesidade também pode favorecer a AOS através do sistema nervoso central com diferentes interações de adipocinas com receptores que podem afetar aspectos funcionais, tais como o controle neuromuscular das vias aéreas (Lam *et al.*, 2012). O fato da obesidade central, ou visceral, estar associada com

maior risco de AOS, sugere que outros fatores além de sobrecarga mecânica possam contribuir para a patogênese de distúrbios respiratórios durante o sono. Atualmente, acredita-se que os depósitos de tecido adiposo visceral, que representam uma rica fonte de mediadores humorais e citocinas inflamatórias, podem interferir em vias neurais associadas com o controle respiratório (Dempsey *et al.*, 2010).

Particular interesse tem incidido sobre a leptina e o estado de resistência à leptina, uma vez que existem evidências de que esta molécula pode aumentar o drive respiratório (Polotsky *et al.*, 2012). A leptina, provavelmente, é o fator derivado dos adipócitos melhor estudado em relação ao controle respiratório (Dempsey *et al.*, 2010). Esta substância foi inicialmente determinada como apresentando um papel primário na ligação com receptores no hipotálamo para induzir saciedade e aumentar a taxa metabólica (Wisse, 2004; Enriori *et al.*, 2006). A leptina pode atuar como um estimulante respiratório, e prejuízos na sinalização da leptina, como ocorre nos estados de resistência à leptina ou de deficiência de leptina observados na obesidade, causam depressão respiratória em ratos (O'Donnell *et al.*, 1999) e está associada com síndrome de hipoventilação na obesidade em humanos (Phipps *et al.*, 2002).

A obesidade visceral é um importante fator etiopatogênico da AOS (Bonsignore *et al.*, 2012) e está bem estabelecida sua associação com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias. Já foi demonstrado aumento dos níveis séricos do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e da interleucina 6 (IL-6), em pacientes com AOS, independente da obesidade (Vgontzas *et al.*, 2003; Ciftci *et al.*, 2004). Essas citocinas desempenham um papel importante na mediação dos distúrbios respiratórios e são causa de fadiga e sonolência diurna excessiva (Vgontzas *et al.*, 1997). De modo a explicar parte dos sintomas encontrados na AOS.

Vgontzas e colaboradores (2000) observaram que a AOS em homens de meia-idade está associada à obesidade visceral, elevação de citocinas, hiperleptinemia e hiperinsulinemia. Estes autores concluíram que, a obesidade visceral e a resistência à insulina determinadas tanto por fatores genéticos quanto ambientais podem ser as responsáveis pela piora progressiva das manifestações da síndrome metabólica e da AOS (Vgontzas *et al.*, 2000).

Finalmente, existe um efeito mediado pelo aumento do risco para doenças cardiovasculares (DCV). A obesidade é reconhecida como um fator de risco para a insuficiência cardíaca congestiva (Kenchaiyah *et al.*, 2002). Durante o sono, ao assumir a posição de decúbito dorsal, o deslocamento de líquidos das extremidades inferiores para a região do pescoço, especialmente em indivíduos com retenção de fluidos, pode ser um dos fatores responsáveis por reduzir o calibre, aumentando a susceptibilidade ao colapso das VAS, favorecendo a AOS (Shiota *et al.*, 2007). Isso pode explicar, em parte, porque a AOS é mais comum em pacientes com insuficiência cardíaca do que na população geral (Schulz *et al.*, 2007).

Apesar de já estar bem documentado que a obesidade pode resultar em AOS, evidências recentes sugerem que esta condição pode piorar a obesidade. Os mecanismos que podem predispor ao desenvolvimento da obesidade na AOS incluem redução na atividade física, resistência à insulina, resistência à leptina e aumento nas concentrações séricas de grelina (Pillar & Shehadeh, 2008).

Uma das conseqüências mais proeminentes da AOS é a sonolência diurna (Seneviratne & Puvanendran, 2004), podendo resultar em redução na condição física, que se não for associada com redução na ingestão energética, irá certamente agravar a obesidade. O tratamento da AOS melhora o estado de atenção e a atividade física durante o dia (Sforza & Krieger, 1992). Se os pacientes permanecerem sem tratamento, alguns poderão ganhar peso e a AOS poderá se agravar (Sforza *et al.*, 1994; Fisher *et al.*, 2002).

Alguns estudos demonstraram que as concentrações séricas de leptina estão elevadas em pacientes com AOS (Phillips *et al.*, 2000; Ip *et al.*, 2000; Ozturk *et al.*, 2003) e que o tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) reduz as concentrações deste hormônio (Ip *et al.*, 2000; Sanner *et al.*, 2004). Tendo em vista, que os níveis de leptina são elevados em pacientes com AOS independentemente do conteúdo de gordura corporal, já foi proposto que a AOS está associada com resistência aos efeitos redutores do peso corporal da leptina (Phillips *et al.*, 2000).

Harsch e colaboradores (2003) observaram que pacientes com AOS apresentam concentrações significativamente mais elevadas de grelina do que controles pareados

por IMC. Portanto, o efeito estimulador do apetite da grelina pode contribuir para o ganho ponderal nesses pacientes (Harsch *et al.*, 2003).

Em síntese, parece existir uma complexa associação entre AOS e obesidade. Está bem estabelecido que a obesidade pode induzir a AOS (Pillar & Shehadeh, 2008; Lam *et al.*, 2010b; Tkacova & Dorkova, 2010), entretanto ainda são necessários mais estudos controlados para explicar o impacto da AOS sobre a obesidade e perfil metabólico (Pillar & Shehadeh, 2008; Lam *et al.*, 2010a).

1.2 Apneia obstrutiva do sono e doenças cardiovasculares

A AOS é reconhecida como um fator de risco para o desenvolvimento de DCV (McNicholas *et al.*, 2007a, Bradley & Floras, 2009; Shah *et al.*, 2010; Gottlieb *et al.*, 2010; Redline *et al.*, 2010; Campos-Rodriguez *et al.*, 2012; Kim, 2012; Loke *et al.*, 2012; Rice *et al.*, 2012; Levý *et al.*, 2013; Ge *et al.*, 2013; Drager *et al.*, 2013).

Apesar da AOS e das DCV apresentarem fatores de risco em comum, estudos epidemiológicos demonstraram que a apneia do sono aumenta o risco das DCV independentemente das características demográficas dos indivíduos (ex.: idade, gênero ou raça) ou marcadores de risco para DCV (ex.: tabagismo, obesidade, diabetes, dislipidemia ou hipertensão) (Jean-Louis *et al.*, 2008). Indivíduos com AOS estão sob risco aumentado de hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertensão pulmonar, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico (AVE), diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 e síndrome metabólica (Peker *et al.*, 1999; Nieto *et al.*, 2000; Peppard *et al.*, 2000b; Ip *et al.*, 2002; Shamsuzzaman *et al.*, 2003; Coughlin *et al.*, 2004; Yaggi *et al.*, 2005; Marin *et al.*, 2005; Redline *et al.*, 2010; Gottlieb *et al.*, 2010; Loke *et al.*, 2012; Rice *et al.*, 2012).

Pesquisadores da *Mayo Clinic Sleep Disorders Center*, nos Estados Unidos, observaram que indivíduos com AOS, tem risco mais elevado de morte súbita por causa cardíaca. Foram acompanhados 10.701 indivíduos, homens e mulheres, com idade média de 53 anos. Durante 15 anos de acompanhamento foi avaliada a incidência de

morte súbita ressuscitada ou fatal e a relação com a presença de AOS, IAH, saturação de O₂ e comorbidades relevantes. A AOS se associou com morte súbita por causas cardíacas, mesmo quando considerados outros fatores de risco. Os fatores preditores mais relevantes para morte súbita foram: idade > 60 anos, IAH > 20, saturação média de O₂ < 93% e saturação mínima O₂ < 78%. Esses achados sugerem que a AOS, uma condição prevalente, seja um novo fator de risco para morte súbita (Gami *et al.*, 2013).

O estudo de coorte de *Wisconsin* é o mais longo estudo de base populacional realizado até o momento sobre o impacto da AOS na população. Nele foram acompanhados por 18 anos 1.522 indivíduos adultos, de raça branca, de ambos os gêneros, que, ao ingressarem no estudo, tinham idade entre 30 e 60 anos. Todos realizaram PSG para diagnóstico de AOS e avaliação clínica geral. No período de seguimento ocorreram 80 óbitos, sendo 25 (31%) por DCV ou AVE. O risco relativo de mortalidade cardiovascular ajustado para idade, gênero e IMC entre os portadores de AOS grave (IAH > 30 eventos/h) não tratada em comparação com os pacientes sem AOS foi de 5,2 (IC 95% 1,4-19,2). Esse resultado permaneceu inalterado após considerar a sonolência diurna (Young *et al.*, 2008).

Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento das DCV ativadas pela apneia do sono são complexos e ainda não completamente conhecidos (Drager *et al.*, 2013; Levý *et al.*, 2013; De Torres-Alba *et al.*, 2013). A AOS ocorre predominantemente à noite. Entretanto, o estresse noturno grave e repetitivo da hipoxemia, o esforço inspiratório vigoroso contra as vias aéreas obstruídas e o despertar do sono desencadeiam uma variedade de respostas neurais, humorais, vasculares, inflamatórias e metabólicas. Essas respostas podem induzir alterações nos mecanismos regulatórios evidentes mesmo durante o período de vigília diurna com saturação normal de O₂ (Sommers, 2005). Vários mecanismos intermediários devem estar envolvidos incluindo ativação sustentada do sistema nervoso simpático, modificações na pressão intratorácica e no estresse oxidativo. Outras anormalidades tais como desordens nos fatores de coagulação, lesão endotelial, ativação plaquetária, anormalidades metabólicas e aumento nos mediadores inflamatórios também desempenham um papel na gênese das DCV (Atkeson *et al.*, 2009; Lavie & Lavie, 2009; De Torres-Alba *et al.*, 2013; Drager *et al.*, 2013; Levý *et al.*, 2013).

A relação entre AOS e DCV é corroborada por evidências de que o tratamento da apneia do sono com CPAP pode reduzir a pressão arterial (PA), melhorar a função sistólica do ventrículo esquerdo, diminuir a ativação plaquetária, melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir o estresse oxidativo, melhorar o perfil lipídico e diminuir marcadores inflamatórios (Imadojemu *et al.*, 2002; Ip *et al.*, 2004b; Norman *et al.*, 2006; Martínez-García *et al.*, 2007; Bazzano *et al.*, 2007; Haentjens *et al.*, 2007; Campos-Rodriguez *et al.*, 2007; Jean-Louis *et al.*, 2008; Dorkova *et al.*, 2008; Cuhadaroglu *et al.*, 2009; Jelic *et al.*, 2010; Phillips *et al.*, 2011; Sharma *et al.*, 2011; Montesi *et al.*, 2012; Oyama *et al.*, 2012).

1.3 Apneia obstrutiva do sono e resistência à insulina

A prevalência de AOS (IAH ≥ 5 eventos/h) diagnosticada por PSG em pacientes com DM tipo 2 é de aproximadamente 70%, com base nos dados provenientes de 5 estudos (Resnick *et al.*, 2003; Einhorn *et al.*, 2007; Foster *et al.*, 2009b; Laaban *et al.*, 2009; Aronsohn *et al.*, 2010). A existência de uma associação independente entre AOS, resistência à insulina e DM tipo 2 foi observada de forma consistente em uma série de estudos observacionais (Punjabi *et al.*, 2004; Reichmuth *et al.*, 2005; Botros *et al.*, 2009; Togeiro *et al.*, 2013). Por exemplo, os dados epidemiológicos do *Sleep Heart Health Study*, sugerem que a AOS está associada com intolerância à glicose e resistência à insulina independente da obesidade, podendo predispor ao desenvolvimento do DM tipo 2 (Punjabi *et al.*, 2004). Cizza e colaboradores (2013) observaram através da análise de regressão simples, que 10 episódios de AOS podem aumentar a glicose de jejum em 2,01 mg/dL enquanto um aumento de 10% na gordura visceral pode aumentar a glicose de jejum em 0,86 mg/dL (Cizza *et al.*, 2013).

Ainda não existem evidências de que a relação entre AOS e resistência à insulina seja causal. Entretanto, caso esta associação seja causal, este será mais um mecanismo para explicar o aumento da morbidade cardiovascular nos pacientes com AOS (Zizi *et al.*, 2010). Alguns estudos utilizando tratamento com CPAP sugerem que a

relação seja causal, pois observaram melhora da sensibilidade à insulina (Harsch *et al.*, 2004; Dorkava *et al.*, 2008; Sharma *et al.*, 2011; Morgenstern *et al.*, 2014).

A hipóxia intermitente e a fragmentação do sono causado pela AOS geram uma cascata de eventos fisiopatológicos que incluem: privação do sono; ativação do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; liberação de mediadores pró-inflamatórios (TNF- α e IL-6); diminuição dos níveis séricos de adiponectina; e aumento da neoglicogênese e da glicogenólise no fígado e redução da captação da glicose pelos tecidos devido à inibição da translocação da proteína transportadora de glicose 4 para a superfície celular que podem mediar a relação entre resistência à insulina e AOS (Carneiro *et al.*, 2010).

Estudos experimentais realizados em diferentes espécies de animais (Xu *et al.*, 2004; Zhan *et al.*, 2005), demonstraram que a exposição a diferentes condições de hipóxia pode exercer um impacto negativo no metabolismo da glicose, predispondo à resistência à insulina (Clarenbach *et al.*, 2011). Usando um modelo de exposição a hipóxia intermitente (30 segundos de hipóxia alternando com 30 segundos de normóxia por 16 horas no ciclo de 24 horas), para simular o estresse hipóxico da AOS, a hipóxia intermitente crônica exacerbou a resistência à insulina e a intolerância à glicose em ratos obesos com deficiência de leptina. Entretanto, este efeito não foi visto em ratos magros sugerindo um efeito aditivo da hipóxia intermitente e com a obesidade neste processo (Polotsky *et al.*, 2003). Um experimento em humanos com 13 voluntários saudáveis submetidos a 5 horas de hipóxia intermitente de curta duração ou de normóxia durante a vigília de forma aleatória em 2 dias separados com intuito de caracterizar os efeitos da hipóxia intermitente sobre o metabolismo da glicose, mostrou que o estresse hipóxico na AOS pode aumentar a predisposição para a disfunção metabólica, comprometendo a sensibilidade e a secreção de insulina (Louis & Punjabi, 2009).

Outro mecanismo, além dos efeitos da hipóxia intermitente que poderia alterar o metabolismo da glicose é a fragmentação do sono com despertares repetido. A perda de sono crônica pode representar um novo fator de risco para o ganho de peso, resistência à insulina e DM tipo 2 (Spiegel *et al.*, 2005). A restrição do sono, 4 horas por dia durante 6 noites, em indivíduos normais piorou a tolerância à glicose, aumentou os

níveis de cortisol, ativou o sistema nervoso simpático e provocou uma resposta inflamatória (Spiegel *et al.*, 1999).

1.4 Apneia obstrutiva do sono, hipertensão arterial e atividade simpática

A associação entre AOS e HAS tem sido observada através de estudos transversais (Young *et al.*, 1997b; Bixler *et al.*, 2000; Nieto *et al.*, 2000; Lavie *et al.*, 2000; Duran *et al.*, 2001) e longitudinais (Peppard *et al.*, 2000b; O'Connor *et al.*, 2009; Cano *et al.*, 2011). Embora parte dessa associação possa ser mediada por fatores de risco em comum, como obesidade e idade; um grande corpo de evidência sugere que a AOS por si só pode contribuir para o desenvolvimento da hipertensão (Smith & Pacchia, 2007; Al Lawati *et al.*, 2009), independentemente de fatores de confundimento como, medidas antropométricas, idade, gênero, consumo de álcool e tabagismo (Nieto *et al.*, 2000; Peppard *et al.*, 2000b; Bixler *et al.*, 2000; Duran *et al.*, 2001; Baguet *et al.*, 2005; Marim *et al.*, 2012). A prevalência de hipertensão arterial em pacientes com SAOS varia de 35 a 80%, e parece ser influenciada pela gravidade da AOS. Por outro lado, em hipertensos a prevalência da AOS alcança aproximadamente 40% (Calhoun *et al.*, 2010).

Embora os mecanismos pelos quais a AOS promova o aumento da PA não sejam totalmente conhecidos, diversos estudos apontam o possível envolvimento da ativação neuro-humoral, que compreende o aumento da atividade simpática durante o sono e também na vigília (Somers *et al.*, 1995; McNicholas & Bonsignore, 2007; Tsioufis *et al.*, 2011). A hipoxemia e a hipercapnia que ocorrem durante os episódios de apneia e hipopneia induzem a ativação do quimiorreflexo podendo levar aumento do tônus vascular periférico (Phillips & Somers, 2003), diminuição da sensibilidade dos barorreceptores, disfunção endotelial (Atkeson & Jelic, 2008; Jelic *et al.*, 2008) e alteração no metabolismo do sódio e água (Dempsey *et al.*, 2010). Além disso, níveis séricos aumentados de norepinefrina, endotelina e aldosterona (Pimenta *et al.*, 2009; Clark III *et al.*, 2012), espessamento vascular, ativação do sistema renina angiotensina

e estresse oxidativo têm sido sugeridos para o desenvolvimento da HAS induzida pela AOS (Goodfriend & Calhoun, 2004; Jelic *et al.*, 2008).

Os pacientes com AOS apresentam aumentos cíclicos da PA associados aos eventos respiratórios e aos despertares freqüentes que ocorrem durante o sono. Eles frequentemente não apresentam o descenso noturno da PA avaliada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e são considerados *non dippers*, o que confere maior risco para o desenvolvimento das DCV (Pedrosa *et al.*, 2009).

Um estudo epidemiológico que avaliou a relação entre AOS e HAS foi o estudo de coorte de sono *Wisconsin*, no qual foram incluídos 709 indivíduos trabalhadores da Universidade de Wisconsin com estudo polissonográfico (Peppard *et al.*, 2000b). Foi realizada análise multivariada com ajuste para outros fatores de risco para as DCV, como tabagismo, obesidade, etilismo e PA, presentes no início do estudo. Após seguimento de quatro anos, foi observada associação entre presença de AOS na avaliação inicial e surgimento de HAS no seguimento independentemente de outros fatores de risco. Os autores também observaram relação dose-resposta entre o IAH e o risco de aparecimento da HAS. Os indivíduos com IAH ≥ 15 eventos/h no início do acompanhamento em comparação com os aqueles que possuíam IAH=0, apresentaram risco três vezes maior (OR 2,89; IC 95% 1,46-5,46; $p=0,002$) de desenvolver HAS.

A associação entre AOS tratada e não tratada e risco de HAS, foi avaliada em um estudo prospectivo de coorte, com 1.889 participantes com uma média de seguimento de 12 anos (Marim *et al.*, 2012). Os resultados desse estudo sugerem que a AOS não tratada está associada com aumento do risco para o desenvolvimento de HAS, e que o tratamento com CPAP a longo prazo está associado a uma redução de tal risco. A associação entre AOS não tratada e aumento do risco de desenvolvimento de HAS persistiu mesmo após o ajuste para possíveis fatores de confusão, incluindo IMC inicial e mudanças no IMC ao longo do tempo. Corroborando a hipótese da associação independente entre AOS e morbidade cardiovascular (Young *et al.*, 2008; Punjabi *et al.*, 2009; Parati *et al.*, 2013).

1.5 Apneia obstrutiva do sono e disfunção endotelial

Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da aterosclerose ativados pela apneia do sono não são completamente conhecidos (McNicholas & Javaheri, 2007). Entretanto, a disfunção endotelial pode desempenhar um importante papel no risco aumentado de DCV associado à AOS. Por exemplo, pacientes com AOS que não apresentam outras comorbidades cardiovasculares apresentam aumento no estresse oxidativo e na inflamação endotelial, além de redução na capacidade de reparo endotelial, sugerindo que a AOS independentemente compromete a função endotelial (Dyugovskaya *et al.*, 2002; Dyugovskaya *et al.*, 2005; Jelic *et al.*, 2008).

A vasodilatação endotélio dependente está comprometida em pacientes apresentando AOS, sugerindo redução na biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) (Carlson *et al.*, 1996). Além disto, o tratamento da AOS melhora a função endotelial e parece reduzir o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (Marin *et al.*, 2005).

O aumento no estresse oxidativo pode ser um dos principais responsáveis pela disfunção endotelial em indivíduos com AOS. Nesses pacientes foi observado aumento na peroxidação lipídica e na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) (Christou *et al.*, 2003; Lavie *et al.*, 2004; Yamauchi *et al.*, 2005). Chen e colaboradores (2013) avaliaram a peroxidação lipídica através da dosagem da concentração plasmática de malondialdeído, em 44 indivíduos com AOS leve a moderada e em 20 sem AOS. E encontraram valores significativamente mais elevados nos indivíduos com AOS (Chen *et al.*, 2013). Reforçando a hipótese de que a fase de reoxigenação/reperfusão do ciclo de hipoxia/reoxigenação parece promover a produção de ROS, levando ao estresse oxidativo na AOS (Prabhakar, 2002; Lavie, 2003; Vatansever *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2013).

Evidências indiretas da menor biodisponibilidade endotelial de NO, tais como o prejuízo na dilatação fluxo mediada e níveis circulantes reduzidos de NO avaliados como concentrações séricas de nitrito/nitrato sugerem biodisponibilidade reduzida de NO em pacientes com AOS (Kato *et al.*, 2000; Ip *et al.*, 2002; Ip *et al.*, 2004b; Noda *et*

al., 2007). Em pacientes com AOS não tratados são observadas concentrações plasmáticas aumentadas de um inibidor da NO sintase endotelial (eNOS) que apresenta correlação inversa com a dilatação fluxo mediada (Ohike *et al.*, 2005). Jelic e colaboradores (2008) observaram redução na atividade da eNOS e aumento da degradação do NO, registrado através do aumento da produção de nitrotirosina, um subproduto da degradação do NO, em pacientes com AOS sem DCV conhecidas, indicando redução na biodisponibilidade do NO (Jelic *et al.*, 2008). Além disso, também tem sido registrado que os níveis plasmáticos de L-arginina, o substrato para a produção de NO, e de NO aumentam após a utilização de CPAP em pacientes com AOS (Lavie *et al.*, 2003).

2 JUSTIFICATIVA

A AOS é considerada um fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular. Entretanto, os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da aterosclerose, ativados pela apneia do sono, não são completamente conhecidos. Existem evidências de que a AOS está associada com alguns fatores de risco para as DCV como o aumento no estresse oxidativo, a elevação nos mediadores inflamatórios, a resistência à insulina, a ativação do sistema nervoso simpático, a elevação da PA e a disfunção endotelial. A necessidade de reconhecimento das alterações, associadas com AOS, que podem predispor o desenvolvimento das DCV justifica a realização do presente estudo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar em indivíduos obesos a presença de AOS, o perfil metabólico, os biomarcadores inflamatórios, o estresse oxidativo, a atividade simpática, a PA e a função endotelial.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar em indivíduos obesos a associação da AOS com: a composição corporal; a distribuição de adiposidade corporal; a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina; o perfil lipídico; os biomarcadores inflamatórios; o estresse oxidativo; a atividade do sistema nervoso simpático; a PA e a função endotelial.

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Foram incluídos no presente estudo 53 indivíduos obesos, com IMC ≥ 30 e < 40 Kg/m², sem distinção de etnia ou gênero. Os participantes foram selecionados na sala de espera dos ambulatórios de ortopedia, de cirurgia plástica e de ginecologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

4.2 Critérios de inclusão

Todos os participantes incluídos no estudo deveriam preencher os seguintes critérios:

- a) idade entre 20 e 55 anos;
- b) terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes do início do estudo.

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os indivíduos:

- a) tabagistas;
- b) em uso de qualquer suplemento dietético;
- c) em uso de drogas que interferissem no controle do peso corporal, no perfil metabólico e na PA;

- d) que apresentavam modificações recentes (últimos 6 meses) no peso corporal ($\geq 3\text{kg}$), na ingestão alimentar ou na intensidade ou frequência de exercícios físicos;
- e) que apresentavam diagnóstico de DM (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009), HAS (Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2010) e dislipidemia com indicação de tratamento medicamentoso (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2007), ou doença renal crônica (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2004);
- f) com história clínica de: infarto do miocárdio, AVE, insuficiência cardíaca, angina pectoris, doença vascular periférica, doença pulmonar crônica, neuropatia periférica, disfunção da tireoide, insuficiência hepática ou refluxo gastroesofágico;
- g) gestantes ou lactantes;
- h) em uso de marcapasso permanente;
- i) apresentando deformidade do dedo que impeça a aplicação adequada do sensor dos equipamentos utilizados para avaliar a AOS e a função endotelial;
- j) estado pós-simpatectomia cervical ou torácica bilateral;
- k) fazendo uso de agentes bloqueadores α -adrenérgicos.

4.4 Desenho do estudo

O presente estudo foi realizado na Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX-UERJ) e consistiu em uma análise transversal dos dados. A avaliação de cada um dos participantes do estudo foi realizada durante 4 visitas (V-1, V0, V1 e V2). Todas as visitas, com exceção da V-1, foram realizadas no Laboratório da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental. Os procedimentos realizados em cada uma dessas visitas encontram-se descritos abaixo.

Visita de pré-seleção (V-1)

Nesta visita inicial, os indivíduos foram convidados para participar do estudo, sendo esclarecidos os objetivos e fornecidas informações sobre as principais características do estudo, incluindo o número de visitas. Os indivíduos que aceitaram participar assinaram o TCLE (apêndice A) e foram submetidos a uma avaliação preliminar através de entrevista abordando diferentes critérios de inclusão e exclusão (apêndice B). Em seguida, foi aplicado o questionário de Berlim (QB) (anexo A) e a escala de sonolência de Epworth (ESE) (anexo B). Nesta ocasião, os participantes pré-selecionados foram agendados para realizar a visita de seleção (V0) no Laboratório da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental e receberam as orientações necessárias para esta visita (V0). As orientações incluíam jejum de 12h e abstinência de álcool durante 3 dias para avaliação laboratorial.

Visita de seleção (V0)

Esta visita, realizada uma semana após a V-1, teve como objetivo avaliar outros critérios de exclusão. Os participantes foram submetidos à avaliação antropométrica (peso e altura), laboratorial e da PA. Todos os participantes que após estas avaliações permaneciam dentro dos critérios de elegibilidade foram agendados e receberam todas as orientações para realizar a próxima visita (V1). Estas orientações incluíam: 1) jejum

de 12h e abstinência de álcool durante três dias para avaliação laboratorial, da composição corporal e da função endotelial (apêndice C); 2) orientação para coleta da urina de 12h (apêndice D); e 3) orientação para a coleta de sangue destinada a dosagem de catecolaminas plasmáticas (apêndice C). As orientações para a dosagem de catecolaminas foram: não consumir café, chá mate ou sucos de frutas (naturais ou artificiais); não consumir frutas; não consumir chocolate, baunilha e sorvetes; não realizar exercícios físicos diferentes da rotina atual; e não consumir refrigerantes ou bebidas alcoólicas.

Visita 1 (V1)

Os indivíduos que compareceram a esta visita foram efetivamente incluídos no estudo. Nesta visita os participantes foram submetidos à avaliação antropométrica, da composição corporal, do consumo alimentar, do metabolismo da glicose, do perfil lipídico, do estresse oxidativo, da atividade inflamatória, da atividade do sistema nervoso simpático, da PA e da função endotelial (apêndice E). Ao final de todas as avaliações os participantes receberam orientações quanto ao uso do Watch-PAT200[®], (apêndice F) que foi instalado na mesma noite, para diagnóstico da AOS.

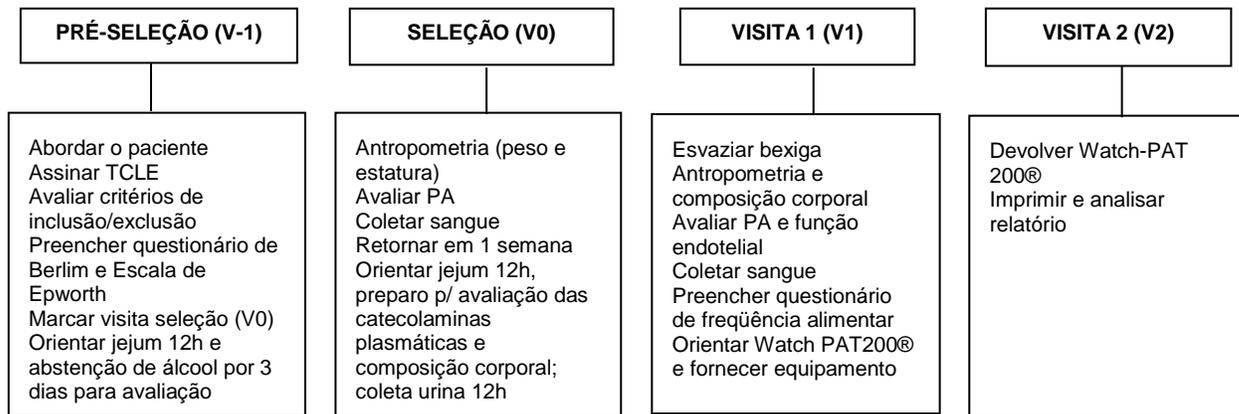
Visita 2 (V2)

Nesta última visita, os participantes compareceram ao laboratório para devolução do Watch-PAT200[®], sendo realizada avaliação do relatório fornecido pelo equipamento. Após esta avaliação, os pacientes foram alocados em dois grupos de acordo com o diagnóstico de apneia, em obesos com e sem AOS.

O processamento do sangue foi feito atendendo as especificações próprias de cada variável. Alíquotas de plasma e soro foram estocadas a -20°C ou -70°C, conforme apropriado, para as determinações laboratoriais.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto antes do início de sua realização (Registro CEP/HUPE: 2798/2010 – CAAE: 0243.0.228.000-10) (Anexo C).

Figura 1 - Desenho do estudo



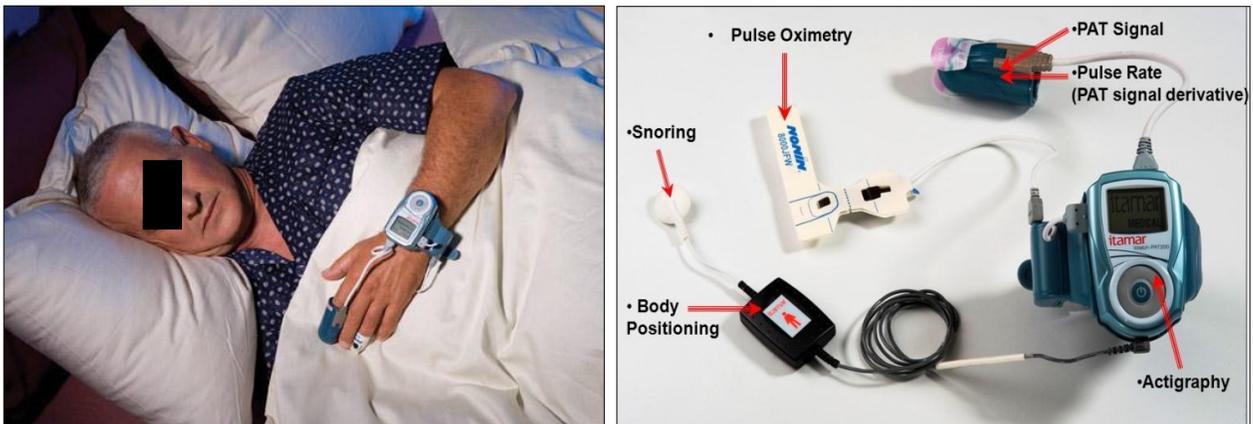
Legenda: TCLE= termo de consentimento livre esclarecido, PA= pressão arterial.
 V-1= visita de pré-seleção, V0= visita de seleção, V1= visita 1, V2= visita 2.

4.5 Avaliação da apneia obstrutiva do sono

O diagnóstico da AOS foi realizado utilizando-se o equipamento Watch-PAT200® (Itamar-Medical, Caesarea, Israel), registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob o nº10178010241 (Figura 2). Este equipamento portátil proporciona uma estimativa acurada da arquitetura do sono, permitindo o diagnóstico domiciliar clinicamente efetivo da AOS, havendo concordância altamente significativa entre o IAH obtido pela PSG e o Watch-PAT200® (O'Brien *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2012; Yuceege *et al.*, 2013; Weimin *et al.*, 2013). O diagnóstico da AOS foi considerado quando o IAH foi ≥ 5 eventos/h. A gravidade da AOS foi categorizada de acordo com o IAH em: a) AOS leve: $5 \leq \text{IAH} < 15$ eventos por hora de sono; b) AOS moderada: $15 \leq \text{IAH} \leq 30$ eventos por hora de sono; c) AOS grave: $\text{IAH} > 30$ eventos por hora de sono (Parati *et al.*, 2013).

O Watch-PAT200[®] utiliza 4 canais básicos de ação (Figura 2), os quais, juntos, somam informações por meios de algoritmos através do zzzPAT[®] software. São eles: tonometria arterial periférica (PAT) (sinal fisiológico que reflete as alterações do sistema nervoso autonômico causado pelos distúrbios respiratórios durante o sono), oximetria de pulso (verifica a saturação de O₂), frequência cardíaca e actigrafia (indica se o indivíduo está acordado ou dormindo). Neste estudo foi utilizado como informação acessória o sensor de posição e ronco, que serve como contraprova para a actigrafia. Com base em todos os dados obtidos com o Watch-PAT 200[®], é produzido um relatório contendo o tempo total de sono, o IAH, o percentual de sono REM (a partir da atenuação significativa do sinal PAT, além das variações específicas na amplitude e frequência da PAT), o sono REM/NREM (baseado na variabilidade dos sinais específicos da PAT e da frequência de pulso), o índice de distúrbios respiratórios (IDR) (o IAH acrescido do número de microdespertares relacionados ao esforço respiratório), o índice de dessaturação de O₂ (IDO), o número de dessaturações de O₂ > 4%, o tempo de saturação de O₂ < 90%, a saturação mínima de O₂, a saturação média de O₂, a saturação máxima de O₂, a frequência cardíaca, a posição do corpo, a intensidade do ronco, os estágios e arquitetura do sono e a estatística do sono (Anexo D).

Figura 2 - Foto ilustrativa do Watch-PAT200[®] e seus canais de ação



Fonte: Itamar-Medical (www.itamar-medical.com)

4.6 Aplicação de questionários

O QB e a ESE foram utilizados no presente estudo não como critérios de elegibilidade, mas como instrumentos para avaliação do risco de AOS.

O QB, com validação da versão em português (Vaz *et al.*, 2011), inclui dez perguntas divididas em três categorias: 5 perguntas sobre presença de ronco e apneias presenciadas, 3 perguntas sobre sonolência diurna, 2 perguntas sobre HAS e obesidade. A determinação de risco para AOS é baseada nas respostas em cada categoria de itens. Sendo alto risco para AOS ≥ 2 categorias positivas (Netzer *et al.*, 1999) (Anexo A).

A ESE, traduzida e validada para uso em diversas línguas, inclusive para a população brasileira (Bertolazi *et al.*, 2009), é útil na avaliação subjetiva da sonolência diurna. Consiste na soma de pontos relacionados à probabilidade de cochilar em oito situações do cotidiano: sentado e lendo; assistindo TV; sentado, quieto, em um lugar público; andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro; ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível; sentado conversando com alguém; sentado quieto após o almoço sem bebida alcoólica; em um carro parado no trânsito. A presença de sonolência diurna excessiva é definida como ≥ 10 pontos (Johns, 1991) (Anexo B).

Foram considerados praticantes de atividade física aqueles que desempenhavam alguma atividade no mínimo três vezes por semana, com pelo menos 30 minutos em cada vez, incluindo atividades leves como caminhadas.

A escolaridade foi classificada de acordo com o cumprimento de um determinado ciclo de estudos conforme a Lei de Diretrizes e Bases da Educação, 1996. A educação escolar compõe-se de: ensino fundamental (compreende uma das etapas da educação básica e tem duração de nove anos), ensino médio (corresponde à totalidade ou a parte do ensino secundário) e ensino superior (nível mais elevado dos sistemas educativos, referindo-se normalmente a uma educação realizada em universidades que inclui estudos de graduação e estudos de pós-graduação).

4.7 Avaliação do consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar habitual (nos últimos 6 meses) foi realizada através do questionário de freqüência de consumo alimentar semi-quantitativo validado (Sichieri & Everhearth, 1998) (Anexo E). Este questionário, com 80 itens e porções usuais, foi desenvolvido para a população brasileira com base em alimentos de consumo habitual e foi validado contra métodos mais acurados. Através deste instrumento é possível determinar a ingestão habitual diária de: energia (Kcal), proteínas (g), carboidratos (g), lipídios (g), ácidos graxos (AG) saturados (g), AG poliinsaturados (g), AG monoinsaturados (g), colesterol (mg), fibras alimentares (g), ferro (mg) e vitamina C (mg).

Foram utilizados o software SAS[®] e a (Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, UNICAMP, 2011) para análise do questionário de freqüência de consumo alimentar semi-quantitativo.

A ingestão de álcool foi considerada quando informada freqüência de 1 vez/semana ou mais.

4.8 Avaliação do consumo de proteínas e sódio

O consumo alimentar de proteínas e sódio foi estimado através da excreção urinária de ureia e sódio respectivamente, determinados na urina de 12h na visita 1 (V1). Os pacientes receberam informações detalhadas sobre a coleta da urina de 12h, entretanto este procedimento é sujeito a inúmeros erros. Sendo assim, só foram consideradas as excreções urinárias de sódio e ureia quando o clearance de creatinina era ≥ 60 mL/min, pois todos os pacientes apresentavam níveis séricos de creatinina dentro da normalidade. A ureia urinária foi dosada pelo método da urease/glutamato desidrogenase e a creatinina pelo método do picrato alcalino, ambas as dosagens

usando o *kit* comercial BioSystems. O sódio urinário foi dosado pelo método eletrodo seletivo de íons, usando o *kit* FLUID PACK 9180 da marca Roche.

4.9 Avaliação antropométrica e da composição corporal

A avaliação antropométrica foi realizada através das seguintes medidas: peso corporal (kg), estatura (m), CC (cm), CQ (cm) e CP (cm).

As mensurações de peso corporal (precisão de 0,1 Kg) e estatura (precisão de 0,5 cm) foram realizadas em balança antropométrica digital da marca Filizola[®], estando os pacientes em jejum, sem sapatos e vestindo roupas leves. O IMC foi calculado dividindo-se a massa corporal (Kg) pela estatura ao quadrado (m²) (WHO, 2000).

A CC e a CQ foram mensuradas estando os pacientes em pé e com o auxílio de uma fita métrica inextensível. A CC foi determinada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, mantendo a fita paralela ao chão, sem comprimir a pele, ao final de uma expiração normal e com o abdômen relaxado (WHO, 2008). A CQ foi medida na maior circunferência na extensão posterior das nádegas (WHO, 2008). A razão cintura quadril (RCQ) é obtida pela divisão da CC (cm) pela CQ (cm). A razão cintura estatura (RCE) foi determinada pela divisão da CC (cm) pela estatura (cm).

A CP foi obtida no nível da membrana cricotireoídea com a fita mantida perpendicular ao longo do eixo do pescoço (Stradling & Crosby, 1991).

A composição corporal foi determinada por bioimpedância elétrica (BIA), utilizando-se o aparelho tetrapolar *Biodynamics*[®] modelo 450 (Biodynamics Corp., Seattle, WA, USA). Os pacientes foram orientados a guardar jejum de pelo menos 4 horas e não consumir alimentos com quantidades significativas de cafeína como café e chás, além de refrigerantes à base de cola e bebidas alcoólicas, no dia anterior ao exame. As mulheres deveriam estar obrigatoriamente fora do período menstrual de acordo com recomendações da *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) (Kyle *et al.*, 2004). Na avaliação, os pacientes foram orientados a esvaziarem a bexiga antes do exame. Os eletrodos foram fixados do lado direito do corpo, e os

pacientes posicionados da seguinte maneira: deitados sobre uma maca, sem sapatos e meias; livre de qualquer metal em contato com o corpo (bijoutherias, joias, cinto e óculos); com os braços separados do corpo num ângulo aproximado de 30°; e as pernas separadas entre si num ângulo de mais ou menos de 40°.

4.10 Avaliação do metabolismo lipídico e glicídico

O colesterol total, os triglicerídeos (TG) e a glicose foram dosados por método enzimático-colorimétrico (colesterol oxidase/peroxidase), (glicerol fosfato oxidase/peroxidase) e (glicose oxidase), respectivamente. O HDL-colesterol foi dosado por método de seleção direta (detergente). O LDL-colesterol foi estimado usando-se a fórmula de Friedewald (Friedewald *et al.*,1972). A insulina plasmática foi determinada por método *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), utilizando o *kit* EZHI-14K (EMD Millipore Corporation Billerica, MA, USA). O índice de resistência à insulina foi obtido utilizando-se o cálculo do modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR), em que a resistência é determinada pelo produto da insulinemia de jejum ($\mu\text{U/mL}$) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5 (Mathews *et al.*, 1985).

4.11 Avaliação da atividade inflamatória

A atividade inflamatória foi determinada através da mensuração dos níveis circulantes de proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us) e de adiponectina. A determinação da concentração sérica da PCR-us foi realizada por método de turbidimetria, utilizando o *kit* da BioSystems e o aparelho Analisador Automático A15 marca BioSystems. A concentração de adiponectina plasmática foi determinada por método ELISA, utilizando o *kit* EZHMTWA-64K (EMD Millipore Corporation Billerica, MA, USA).

4.12 Avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca

A PA e a FC foram mensuradas por método oscilométrico, com aparelho semiautomático validado, da marca OMRON IntelliSense® modelo HEM-742INT, seguindo as recomendações das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010). Os valores utilizados representam a média aritmética de 3 medidas consecutivas, tomadas no braço não-dominante, com intervalo de 3 minutos entre elas, obtidas após 5 minutos de repouso e com a bexiga vazia. O paciente foi orientado a ficar na posição sentada, pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado; com o braço na altura do coração, livre de roupas apertadas, apoiado, com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido.

4.13 Avaliação da atividade do sistema nervoso simpático

No presente estudo a atividade do sistema nervoso simpático foi avaliada através da determinação das concentrações plasmáticas de adrenalina, noradrenalina e dopamina mensuradas por método ELISA, utilizando o *kit* Enzyme Immunoassay, 3-CAT EIA, KAPL10-1600, (DIAsource Immunoassay SA, Bélgica). A amostra de sangue foi obtida da veia cubital com o paciente em posição supina. O sangue foi colhido em tubo resfriado e o plasma separado em centrífuga refrigerada e armazenado em freezer a -70°C.

A coleta de sangue foi realizada após 30 minutos de repouso, pois algumas condições fisiológicas como ortostatismo ou caminhada, durante curto intervalo de tempo, podem duplicar as concentrações de noradrenalina plasmática basal (Young & Landsberg, 1981). Em contrapartida, o repouso e o sono, em posição supina, reduzem os níveis de catecolaminas (Esler *et al.*, 1988; Kopin, 1985; Mailing *et al.*, 1979).

4.14 Avaliação da função endotelial

A função endotelial foi avaliada por 2 métodos distintos: tonometria arterial periférica e determinação das concentrações séricas das moléculas de adesão.

4.14.1 Tonometria arterial periférica

A avaliação da função endotelial através da PAT foi realizada utilizando-se o equipamento Endo-PAT2000[®] (Itamar-Medical Caesarea, Israel) (Figura 3). Este método foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* e certificado pelo *Consultants Europe* para uso como um auxílio diagnóstico em pacientes com sinais e sintomas de doença coronariana isquêmica (Barac *et al.*, 2007). No Brasil, um estudo conduzido no Centro de Investigação de Minas Gerais, como parte de uma coorte do Estudo Longitudinal da Saúde de Adultos Brasileiros: ELSA-Brasil, determinou a reprodutibilidade intra-observador da PAT, com o equipamento Endo-PAT2000[®] usando parâmetros de concordância e confiabilidade. Esse estudo incluiu 130 participantes obesos e idosos. Os autores concluíram que, a PAT é viável e tem reprodutibilidade aceitável em adultos quando comparados com outros métodos não invasivos para avaliação da função endotelial. Esse desempenho faz da PAT, um método promissor para futuros estudos clínicos e epidemiológicos (Brant *et al.*, 2013).

A PAT é uma técnica não invasiva, utilizada para avaliar a função endotelial microvascular periférica por mensurar as modificações no volume de pulso arterial digital durante a hiperemia reativa (Bonetti *et al.*, 2003). Através dessa técnica são registradas as mudanças mediadas pelo endotélio no tônus vascular nas extremidades dos dedos através de bio-sensores. Estas mudanças no tônus são desencadeadas após uma oclusão padrão da artéria braquial por 5 minutos, criando uma resposta de hiperemia reativa. As medidas do membro contralateral são utilizadas como controle para as mudanças não dependentes de endotélio no tônus vascular. A relação é

calculada automaticamente e gera um índice de função endotelial, chamado índice de hiperemia reativa (RHI).

Já foi demonstrado que os resultados desta técnica se correlacionam com as medidas da dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial (Kuvin *et al.*, 2003), com a resposta no fluxo sanguíneo coronariano em pacientes sem evidência angiográfica significativa de doença coronariana (Bonetti *et al.*, 2004), com a extensão da presença de fatores de risco para doença coronariana e com a presença ou ausência de doença coronariana (Kuvin, 2007). Os dados obtidos com este equipamento são analisados em um computador de forma independente do operador (Bonetti *et al.*, 2003). O RHI é calculado através da razão da média da amplitude do sinal PAT durante um minuto, começando 1,5 minutos após a liberação do manguito dividido pela média da amplitude do sinal PAT durante 3,5 minutos no período basal (Lelakis *et al.*, 2011).

Figura 3 - Foto ilustrativa do uso do Endo-PAT2000[®] e exibição do relatório



Fonte: Itamar-Medical (www.itamar-medical.com)

4.14.2 Moléculas de adesão

As concentrações séricas da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), da molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e da P-Selectina foram determinadas por método luminexTM xMAP, utilizando o *kit* HCVD2MAG-67K-03 (EMD Millipore Corporation Billerica, MA,USA).

4.15 **Avaliação do estresse oxidativo**

O estresse oxidativo foi avaliado através da determinação da concentração sérica de malondialdeído por método ELISA utilizando o *kit* CEA597 (USCN Life Science Inc., Missouri, USA).

4.16 **Análise estatística dos dados e cálculo do tamanho da amostra**

Foram utilizadas para a descrição das variáveis contínuas, as médias aritméticas e seus respectivos erros-padrão. A apresentação das variáveis categóricas foi realizada através do número absoluto e da frequência relativa. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal. As comparações das variáveis contínuas entre os grupos de pacientes (com e sem AOS) foram feitas com o teste *t* de *Student* não pareado quando as variáveis possuíam distribuição normal. Quando não, se utilizou o teste não paramétrico de Mann Whitney. As comparações das variáveis categóricas entre os dois grupos foram baseadas no teste Qui-quadrado.

A análise de regressão multivariada foi utilizada com a finalidade de fazer ajustes para fatores de confundimento. As correlações entre variáveis de interesse foram

realizadas pelo teste de correlação de Pearson. Correlações parciais controladas para confundidores também foram utilizadas. Nas análises de regressão e de correlação, foram utilizados os logaritmos naturais das variáveis que não apresentavam distribuição normal.

As análises estatísticas foram realizadas com a utilização do *software* STATA versão 10.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) e do *software* GraphPad Prism, versão 6.01. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na avaliação da função endotelial (Jelic *et al.*, 2008; Kato *et al.*, 2000). Para tanto, nós assumimos que os indivíduos sem AOS devam apresentar performance da função endotelial 60 a 90% maior do que indivíduos com AOS e que em média os pacientes com AOS apresentam RHI com valor de 1,5. Nessa condição, o tamanho mínimo da amostra poderia assumir valores entre 28 e 64 pacientes. O valor de RHI de 1,5 representa a média dos valores mais baixos de RHI observados nos pacientes já avaliados em nosso serviço e foi considerado como representativo do grupo com AOS. Foi utilizado o aplicativo STATA versão 10 (função *sampsi*). Na tabela 1 encontram-se os diferentes valores de RHI e de incremento neste índice nos quais nos baseamos para definir o tamanho da amostra.

Tabela 1 - Cálculo do tamanho da amostra, considerando diferentes índices de hiperemia reativa para pacientes com apneia obstrutiva do sono e diferentes incrementos neste índice nos pacientes sem apneia obstrutiva do sono

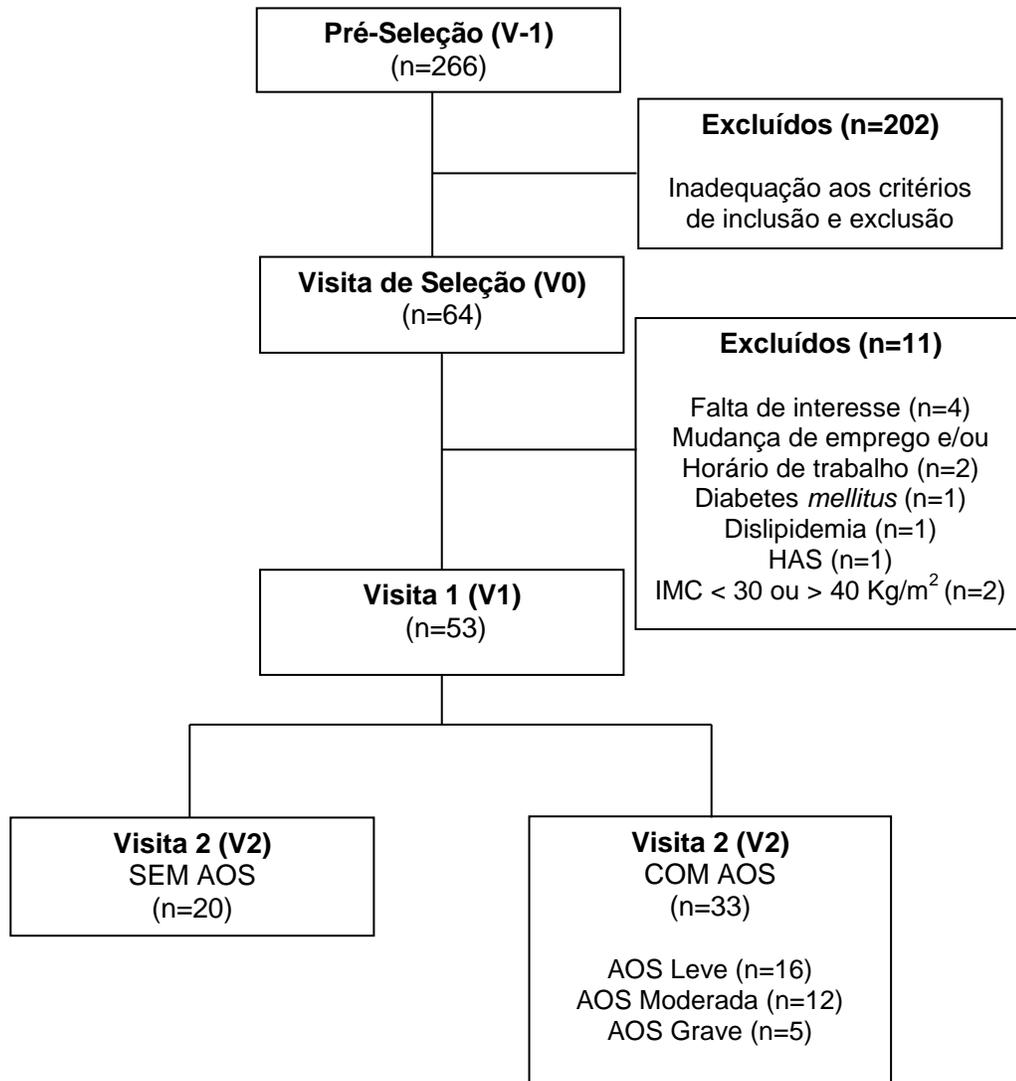
Valores de RHI em pacientes com AOS	Número necessário de pacientes no estudo considerando diferentes incrementos no RHI nos pacientes sem AOS			
	30%	60%	90%	120%
1,7	198	50	22	14
1,6	222	56	26	14
1,5	252	64	28	16
1,4	256	74	34	20

Legenda: AOS= apneia obstrutiva do sono, RHI= Índice de hiperemia reativa.

5 RESULTADOS

Neste estudo, participaram da avaliação de pré-seleção (V-1) 266 indivíduos. Desses 266 indivíduos, 64 preencheram os critérios de elegibilidade, sendo agendados para a visita de seleção (V0). Os motivos para a exclusão dos 202 indivíduos que realizaram a avaliação de pré-seleção e não participaram da visita de seleção (V0) foram: idade > 55 anos (n=8), IMC < 30 ou > 40 Kg/m² (n=51), perda de peso ≥ 3Kg em 6 meses (n=4), tabagistas (n=30), HAS (n=41), HAS e DM (n=4), dislipidemia em uso de tratamento medicamentoso (n=2), lactação (n=1), problemas respiratórios (n=4), uso de alguma medicação (n=6) e sem interesse em participar do estudo (n=51). Dos 64 indivíduos agendados para a visita de seleção (V0) 4 não compareceram por falta de interesse em participar do estudo e 2 por mudança de emprego e/ou horário de trabalho. Dentre os 58 indivíduos que participaram da V0, 5 indivíduos não puderam ser incluídos no estudo por ter sido diagnosticado: DM (n=1), dislipidemia com necessidade de tratamento medicamentoso (n=1), HAS (n=1) e IMC < 30 ou > 40 Kg/m² (n=2). Portanto, os resultados apresentados a seguir foram obtidos a partir dos 53 participantes que realizaram as visitas 1 e 2 (V1 e V2), tendo sido efetivamente incluídos no estudo (Figura 4). A análise do IAH revelou que 20 participantes não apresentavam AOS e 33 apresentavam, sendo: AOS leve (n=16), AOS moderada (n=12) e AOS grave (n=5) (Figura 4).

Figura 4 - Representação esquemática do fluxo de participantes da visita de pré-seleção ao final do estudo



Legenda: AOS= apneia obstrutiva do sono, HAS= hipertensão arterial sistêmica, IMC= índice de massa corpórea, n= número.

5.1 Características da população do estudo

No grupo de obesos com AOS a faixa etária e o percentual de participantes do gênero masculino foram significativamente maiores em comparação com os obesos sem AOS. Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação à raça; ingestão de álcool; atividade física; e concentrações séricas de ureia, creatinina, transaminases, gama glutamil transpeptidase e fosfatase alcalina. A excreção urinária de ureia e sódio também não diferiu entre os grupos. No grupo de obesos sem AOS 11 participantes (55%) haviam concluído o ensino médio, enquanto que no grupo de obesos com AOS 16 participantes (49%) possuíam esta mesma escolaridade (Tabela 2).

Tabela 2 - Características dos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono

	Grupo sem AOS (n=20)	Grupo com AOS (n=33)	p
Idade (anos)	32,50 ± 2,09	39,60 ± 1,48	0,01
Gênero			
Masculino (n,%)	5 (25%)	20 (61%)	0,01
Feminino (n,%)	15 (75%)	13 (39%)	
Etnia			
Branco (n,%)	6 (30%)	13 (39%)	0,49
Não Branco (n,%)	14 (70%)	20 (61%)	
Ingestão de Álcool (n,%)	11(55%)	15 (45%)	0,50
Escolaridade			
Fundamental (n,%)	4 (20%)	8 (24%)	0,72
Médio (n,%)	11 (55%)	16 (49%)	0,65
Superior (n,%)	5 (25%)	9 (27%)	0,86
Atividade Física (n,%)	2 (10%)	7 (21%)	0,29
Ureia (mg/dL)	27,35 ± 1,23	30,70 ± 1,40	0,11
Creatinina (mg/dL)	0,76 ± 0,04	0,82 ± 0,03	0,21
TGO (U/L)	21,55 ± 1,48	24,88 ± 1,70	0,18
TGP (U/L)	18,55 ± 2,72	23,70 ± 3,96	0,36
GGT (U/L)	43,35 ± 4,42	54,36 ± 4,83	0,13
Fosfatase Alcalina (U/L)	62,45 ± 2,96	68,73 ± 4,65	0,33
Sódio Urinário (mg/24h)	4454,42 ± 460,78	5441,92 ± 480,44	0,15
Ureia Urinária (g/24h)	30,54 ± 1,77	33,93 ± 2,46	0,32

Legenda: AOS= apneia obstrutiva do sono, n= número.

TGO= transaminase glutâmica oxalacética, TGP= transaminase glutâmica pirúvica, GGT= gama glutamil transpeptidase.

Nota: os valores são expressos como média, ± erro padrão da média ou valor absoluto e percentual.

Valor p= grupo sem AOS vs. grupo com AOS.

5.2 Avaliação das variáveis do relatório do estudo do sono

Na tabela 3 encontram-se os valores médios das variáveis do relatório do estudo do sono obtidas com o equipamento Watch-PAT200[®]. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de obesos sem e com AOS, em relação a: IDR, IAH, IDO, saturação mínima de O₂, saturação máxima de O₂,

saturação média de O₂, tempo de saturação de O₂ < 90% e número de dessaturações de O₂ > 4%. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação aos outros parâmetros avaliados durante o sono. Na figura 5 encontram-se as representações gráficas das variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo.

Tabela 3 - Valores médios das variáveis obtidas através do relatório do estudo do sono, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono

	Grupo sem AOS (n=20)	Grupo com AOS (n=33)	p
Tempo de Sono Válido (min)	345,10 ± 18,13	307,60 ± 12,53	0,09
Sono REM (%)	25,25 ± 1,72	23,53 ± 1,21	0,52
IDR (eventos/h)	9,56 ± 0,99	24,88 ± 3,33	< 0,0001
IAH (eventos/h)	2,55 ± 0,35	20,16 ± 3,57	< 0,0001
IDO (eventos/h)	0,9 ± 0,18	12,78 ± 3,18	< 0,0001
Saturação Mínima O₂ (%)	90,65 ± 1,14	83,55 ± 1,42	< 0,0001
Saturação Máxima O₂ (%)	99,20 ± 0,17	98,67 ± 0,17	0,04
Saturação Média O₂ (%)	96,75 ± 0,17	94,00 ± 0,67	< 0,0001
Tempo Saturação O₂ < 90 % (min)	0,06 ± 0,04	15,58 ± 8,02	< 0,0001
Nº Dessaturações O₂ > 4%	5,15 ± 1,03	61,40 ± 13,3	< 0,0001
FC Mínima (bpm)	47,22 ± 1,69	48,93 ± 1,34	0,43
FC Máxima (bpm)	106,60 ± 2,48	104,50 ± 2,67	0,24
FC Média (bpm)	68,40 ± 1,86	66,79 ± 1,49	0,50

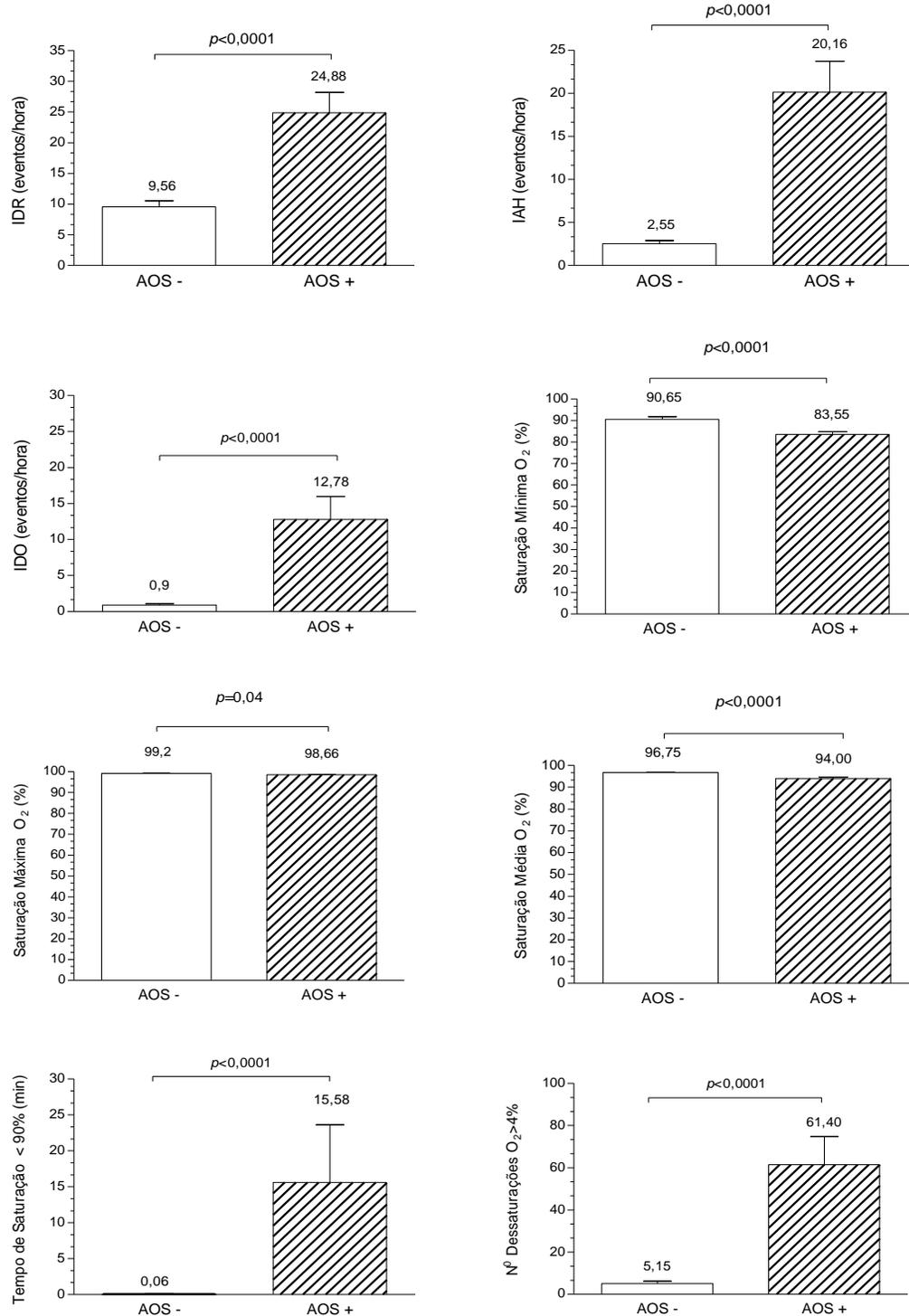
Legenda: AOS= apneia obstrutiva do sono, REM= movimento rápido dos olhos.

IDR = índice de distúrbios respiratórios, IAH= índice apneia-hipopneia, IDO= índice de dessaturação de oxigênio, FC = frequência cardíaca, bpm= batimentos por minuto.

Nota: Os valores são expressos como média, ± erro padrão da média.

Valor p= grupo sem AOS vs. grupo com AOS.

Figura 5 - Valores médios do índice de distúrbio respiratório, do índice de apneia-hipopneia, do índice de dessaturação de oxigênio, da saturação mínima de oxigênio, da saturação máxima de oxigênio, da saturação média de oxigênio, do tempo de saturação oxigênio < 90% e do número de dessaturações de oxigênio > 4% de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono



Legenda: AOS+ = grupo de obesos com apneia obstrutiva do sono, AOS - = grupo de obesos sem apneia obstrutiva do sono, IDR= índice de distúrbio respiratório, IAH= índice de apneia/hipopneia, IDO= índice de dessaturação de oxigênio, O₂ = oxigênio, N^o = número.

5.3. Avaliação do consumo alimentar

A ingestão diária habitual de nutrientes dos participantes do estudo pode ser observada na Tabela 4. A ingestão de energia, proteínas, carboidratos, lipídios, diferentes tipos de AG, colesterol, fibras, ferro e vitamina C foi semelhante nos 2 grupos de participantes.

Tabela 4 - Ingestão diária habitual de nutrientes, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono

	Grupo sem AOS (n=20)	Grupo com AOS (n=33)	p
Valor Energético Total (Kcal/dia)	2.493,39 ± 172,48	2.456,70 ± 249,26	0,26
Proteínas (g/dia)	88,31 ± 6,07	90,37 ± 6,74	0,51
Carboidratos (g/dia)	339,83 ± 27,34	340,83 ± 44,11	0,28
Lipídios (g/dia)	89,38 ± 6,22	84,22 ± 7,02	0,22
AG Saturados (g/dia)	30,75 ± 2,21	28,58 ± 2,43	0,32
AG Poliinsaturados (g/dia)	9,84 ± 1,09	10,10 ± 1,18	0,69
AG Monoinsaturados (g/dia)	8,13 ± 0,75	8,97 ± 1,01	0,96
Colesterol (mg/dia)	342,84 ± 39,88	286,32 ± 25,09	0,22
Fibras (g/dia)	19,30 ± 1,71	21,23 ± 1,60	0,32
Ferro (mg/dia)	14,25 ± 0,99	15,54 ± 1,16	0,75
Vitamina C (mg/dia)	293,48 ± 43,36	259,72 ± 57,25	0,15

Legenda: AOS= apneia obstrutiva do sono, AG= ácido graxo.

Nota: os valores são expressos como média, ± erro padrão da média.

Valor p= grupo sem AOS vs. grupo com AOS.

5.4 Avaliação antropométrica e da adiposidade corporal

Os participantes do grupo de obesos sem AOS em comparação com os participantes do grupo de obesos com AOS, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação aos seguintes parâmetros antropométricos e da composição corporal: peso corporal, estatura, IMC, CC, CQ, RCQ e RCE. A CP foi significativamente maior no grupo de obesos com AOS. Esta diferença persistiu após ajustes para a idade. Entretanto, deixou de ser significativa quando ajustado para idade e gênero. Também não houve diferença em relação à CP, quando comparado os participantes com e sem AOS apenas do gênero, masculino e apenas do gênero feminino. Em relação ao percentual de massa gorda, o grupo de obesos sem AOS apresentou valores médios significativamente mais elevados em comparação com o grupo de obesos com AOS após ajuste para idade. Entretanto, esta diferença deixou de ser significativa após ajuste adicional para gênero. Quando a massa gorda foi avaliada exclusivamente nos homens e nas mulheres, não foram observadas diferenças entre os grupos de pacientes com e sem AOS (Tabela 5). Na figura 6 são apresentadas as comparações de variáveis antropométricas (IMC, CC e CP) e de composição corporal (massa gorda), entre os grupos de obesos com e sem AOS.

Tabela 5 - Parâmetros do estado nutricional dos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono

	Grupo sem AOS (n=20)	Grupo com AOS (n=33)	p	p*	p**
Peso Corporal (kg)	95,81 ± 2,35	97,33 ± 2,31	0,66	0,28	0,79
Homens	105,10 ± 4,13	101,97 ± 3,12	0,64	0,89	-
Mulheres	92,20 ± 2,37	90,20 ± 2,36	0,46	0,83	-
Estatura (m)	1,67 ± 0,02	1,68 ± 0,01	0,57	0,34	0,07
Homens	1,77 ± 0,02	1,73 ± 0,01	0,24	0,33	-
Mulheres	1,63 ± 0,02	1,60 ± 0,02	0,14	0,13	-
IMC (Kg/m²)	34,51 ± 0,66	34,39 ± 0,51	0,89	0,69	0,22
Homens	33,60 ± 1,01	33,85 ± 0,71	0,87	0,60	-
Mulheres	34,81 ± 0,81	35,23 ± 0,67	0,70	0,26	-
Circunferência Pescoço (cm)	38,65 ± 0,75	40,98 ± 0,63	0,02	0,003	0,37
Homens	43,48 ± 0,83	43,18 ± 0,55	0,80	0,86	-
Mulheres	37,03 ± 0,47	37,58 ± 0,64	0,49	0,16	-
Circunferência Cintura (cm)	104,99 ± 2,02	107,08 ± 1,42	0,39	0,34	0,95
Homens	109,36 ± 2,63	108,94 ± 1,57	0,90	0,94	-
Mulheres	103,53 ± 2,48	104,21 ± 2,56	0,85	0,92	-
Circunferência Quadril (cm)	118,70 ± 1,78	116,50 ± 1,11	0,27	0,61	0,77
Homens	116,04 ± 1,99	115,46 ± 1,47	0,85	0,74	-
Mulheres	119,57 ± 2,26	118,04 ± 1,65	0,63	0,89	-
Razão Cintura Quadril	0,89 ± 0,02	0,92 ± 0,01	0,15	0,19	0,84
Homens	0,94 ± 0,01	0,94 ± 0,01	0,98	0,55	-
Mulheres	0,87 ± 0,02	0,88 ± 0,02	0,67	0,97	-
Razão Cintura Estatura	0,63 ± 0,01	0,64 ± 0,01	0,57	0,67	0,32
Homens	0,62 ± 0,01	0,63 ± 0,01	0,53	0,57	-
Mulheres	0,63 ± 0,01	0,65 ± 0,02	0,42	0,44	-
Massa Gorda (Kg)	35,36 ± 1,27	33,05 ± 1,08	0,18	0,17	0,88
Homens	31,24 ± 2,20	31,24 ± 1,43	1,00	0,92	-
Mulheres	35,84 ± 1,43	33,74 ± 1,79	0,37	0,32	-
Massa Gorda (%)	37,01 ± 1,11	34,06 ± 0,93	0,05	0,008	0,96
Homens	29,59 ± 1,09	30,43 ± 0,66	0,57	0,72	-
Mulheres	39,48 ± 0,63	39,64 ± 0,73	0,87	0,69	-

Legenda: IMC= índice de massa corpórea, AOS= apneia obstrutiva do sono, n= número.

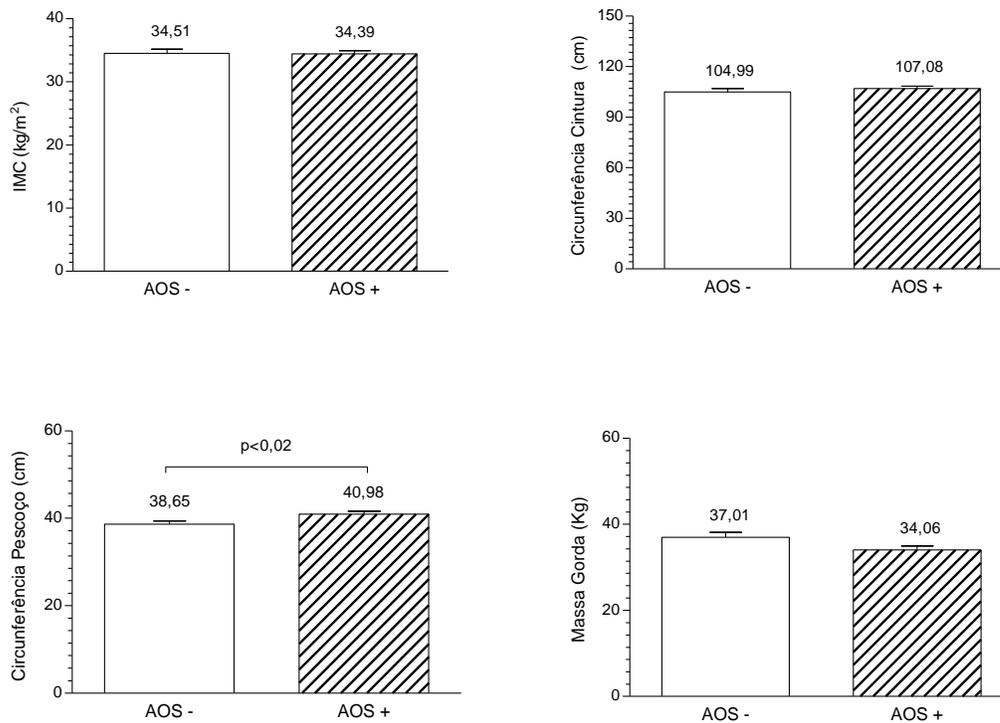
Nota: os valores são expressos como média, ± erro padrão da média.

Valor p= grupo sem AOS vs. grupo com AOS.

* após ajuste para idade.

** após ajustes para idade e gênero.

Figura 6 - Valores médios do índice de massa corporal, da circunferência da cintura, da circunferência do pescoço e da massa gorda, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono



Legenda: AOS+ = grupo de obesos com apneia obstrutiva do sono, AOS - = grupo de obesos sem apneia obstrutiva do sono, IMC= índice de massa corpórea.

5.5 Avaliação do perfil metabólico

A análise comparativa das variáveis relacionadas ao metabolismo da glicose entre os grupos de obesos sem e com AOS, revelou haver diferença significativa em relação à glicose de jejum, mesmo após ajustes para idade, gênero, IMC, CC, etilismo e atividade física. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação à insulina plasmática e HOMA-IR (Tabela 6).

Com relação ao ácido úrico e às variáveis relacionadas ao metabolismo lipídico, não houve diferenças entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6 - Variáveis metabólicas dos participantes do estudo, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono

	Grupo sem AOS (n=20)	Grupo com AOS (n=33)	<i>p</i>	<i>p</i> *	<i>p</i> **	<i>p</i> ***
Glicose (mg/dL)	80,20 ± 1,92	92,54 ± 1,97	0,0001	0,03	0,03	0,04
Insulina (µU/mL)	12,66 ± 1,05	13,79 ± 1,11	0,49	0,35	0,24	0,21
HOMA-IR	2,52 ± 0,22	3,17 ± 0,28	0,29	0,18	0,11	0,11
Colesterol Total (mg/dL)	196,30 ± 10,21	203,10 ± 5,77	0,53	0,86	0,42	0,55
HDL-colesterol (mg/ dL)	47,45 ± 1,98	45,85 ± 2,08	0,61	0,77	0,16	0,72
LDL-colesterol (mg/dL)	125,30 ± 8,89	128,10 ± 5,07	0,76	0,97	0,90	0,56
Triglicerídeos (mg/dL)	118,60 ± 11,90	145,40 ± 10,84	0,13	0,82	0,11	0,98
Ácido Úrico (mg/dL)	5,19 ± 0,31	5,88 ± 0,23	0,08	0,19	0,18	0,21

Legenda: AOS= apneia obstrutiva do sono, n= número, HOMA-IR= modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina, HDL= lipoproteína de alta densidade, LDL= lipoproteína de baixa densidade.

Nota: os valores são expressos como média ± erro padrão da média.

Valor *p*= grupo sem AOS vs. grupo com AOS.

* após ajustes para idade e gênero.

** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal e circunferência da cintura.

*** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal, circunferência da cintura, etilismo e atividade física.

5.6 Avaliação do perfil inflamatório

Os valores médios da PCR-us no grupo de obesos sem AOS e com AOS foram $0,46 \pm 0,07$ mg/dL e $0,55 \pm 0,09$ mg/dL respectivamente, e não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, $p=0,86$. Entretanto quando sofreram ajustes para idade e gênero a diferença entre os grupos passou a ser significativa, $p=0,04$. Após ajustes para fatores de confundimento adicionais (IMC, CC, etilismo e atividade física) a diferença entre os grupos permaneceu significativa, $p=0,04$.

Os valores médios da adiponectina no grupo de obesos sem AOS e com AOS foram $5,98 \pm 0,82$ µg/mL e $5,38 \pm 0,44$ µg/mL respectivamente, e não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos antes, $p=0,88$, e após ajustes

para idade e gênero, $p=0,79$; ajustes para idade, gênero, IMC e CC, $p=0,89$; e ajustes para idade, gênero, IMC, CC, etilismo e atividade física, $p=0,90$.

5.7 Avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca

Foi observada diferença significativa entre os grupos em relação à PA sistólica. Entretanto, após ajustes para idade e gênero; e após ajustes adicionais para IMC, CC, etilismo, atividade física e excreção urinária de sódio a diferença entre os grupos deixou de ser significativa. Com relação à PA diastólica e FC não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabela 7). A figura 7 apresenta os valores da PA sistólica e da PA diastólica dos grupos de obesos sem e com AOS.

Tabela 7 - Valores médios da pressão arterial e da frequência cardíaca, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono

	Grupo sem AOS (n=20)	Grupo com AOS (n=33)	p	p^*	p^{**}	p^{***}
PA Sistólica (mmHg)	118,16 ± 1,86	126,05 ± 1,61	0,003	0,11	0,16	0,34
PA Diastólica (mmHg)	77,40 ± 1,43	81,23 ± 1,54	0,09	0,39	0,62	0,96
FC (bpm)	73,65 ± 2,01	71,18 ± 1,58	0,34	0,84	0,82	0,83

Legenda: AOS= apneia obstrutiva do sono, n= número; PA= pressão arterial, FC= frequência cardíaca.
Nota: os valores são expressos como média, ± erro padrão da média.

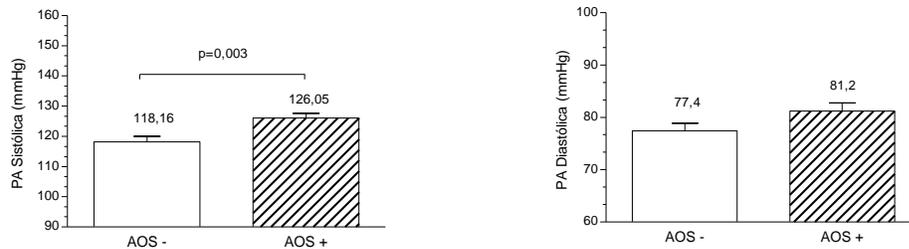
Valor p = grupo sem AOS vs. grupo com AOS.

* após ajustes para idade e gênero.

** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal e circunferência da cintura.

**** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal, circunferência da cintura, etilismo, atividade física e excreção urinária de sódio.

Figura 7 - Valores médios da PA (pressão arterial) sistólica e PA diastólica de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono



Legenda: AOS+ = grupo de obesos com apneia obstrutiva do sono, AOS - = grupo de obesos sem apneia obstrutiva do sono, PA= pressão arterial.

5.8 Avaliação das catecolaminas plasmáticas

A concentração plasmática de noradrenalina foi significativamente maior no grupo de obesos com AOS em comparação com o grupo de obesos sem AOS. Após ajustes para fatores de confundimento, essa diferença deixou de ser significativa. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à adrenalina e a dopamina (Tabela 8 e Figura 8).

Tabela 8 - Valores médios das catecolaminas plasmáticas, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono

	Grupo sem AOS (n=20)	Grupo com AOS (n=33)	<i>p</i>	<i>p</i> *	<i>p</i> **	<i>p</i> ***
Adrenalina (ng/mL)	0,010 ± 0,002	0,014 ± 0,002	0,18	0,41	0,40	0,37
Noradrenalina (ng/mL)	0,12 ± 0,03	0,16 ± 0,02	0,02	0,07	0,12	0,15
Dopamina (ng/mL)	0,026 ± 0,009	0,035 ± 0,005	0,17	0,28	0,29	0,37

Legenda: AOS= apneia obstrutiva do sono, n= número.

Nota: os valores são expressos como média, ± erro padrão da média.

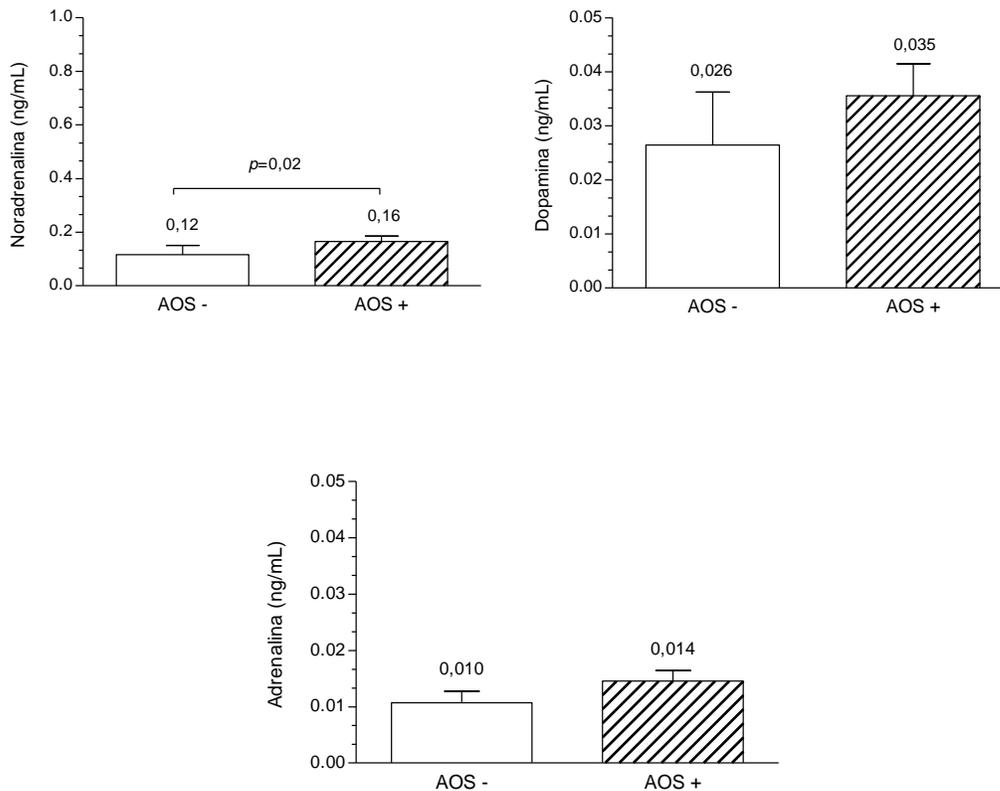
Valor *p*= grupo sem AOS vs. grupo com AOS.

* após ajustes para idade e gênero.

** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal e circunferência da cintura.

*** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal, circunferência da cintura, etilismo e atividade física.

Figura 8 - Valores médios das concentrações plasmáticas de noradrenalina, dopamina e adrenalina de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono

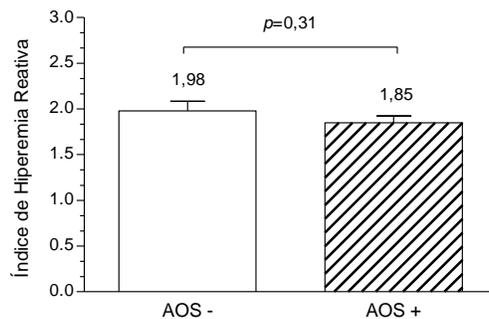


Legenda: AOS+ = grupo de obesos com apneia obstrutiva do sono, AOS- = grupo de obesos sem apneia obstrutiva do sono.

5.9 Avaliação da função endotelial

A avaliação da função endotelial, através do método da PAT pelo equipamento EndoPAT2000[®], revelou que o valor do RHI no grupo de obesos com AOS ($1,85 \pm 0,2$) foi semelhante ao do grupo sem AOS ($1,98 \pm 0,1$), $p=0,31$ (Figura 9). Após ajustes para fatores que podem interferir na função endotelial, essa diferença manteve-se não significativa (ajustes para idade e gênero, $p=0,90$; ajustes para idade, gênero, IMC e CC, $p=0,69$; ajustes para idade, gênero, IMC, CC, etilismo e atividade física, $p=0,69$).

Figura 9 - Valores médios do Índice de Hiperemia Reativa, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono



Legenda: AOS+ = grupo de obesos com apneia obstrutiva do sono, AOS - = grupo de obesos sem apneia obstrutiva do sono.

Em relação às moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1 e P-selectina) não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de obesos sem e com AOS, mesmo após ajustes para fatores de confundimento, como descrito abaixo (Figura 11).

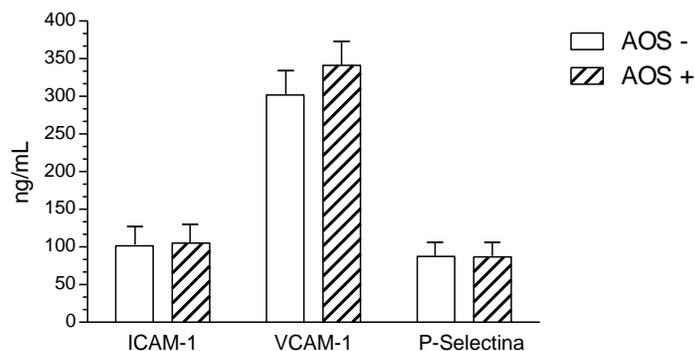
Os valores médios da ICAM-1 no grupo de obesos sem AOS e com AOS foram $101,38 \pm 7,43$ ng/mL e $105,23 \pm 5,43$ ng/mL respectivamente, e não apresentaram diferença estatisticamente significativa, $p=0,65$. Após ajustes para fatores de confundimento, essa diferença permaneceu sem significância estatística. Ajustes para

idade e gênero, $p=0,50$; ajustes para idade, gênero, IMC e CC, $p=0,55$; ajustes para idade, gênero, IMC, CC, etilismo e atividade física, $p=0,54$.

Os valores médios da VCAM-1 no grupo de obesos sem AOS e com AOS foram $301,80 \pm 13,17$ ng/mL e $341,09 \pm 12,61$ ng/mL respectivamente, e não apresentaram diferença estatisticamente significativa, $p=0,06$. Após ajustes para fatores de confundimento, essa diferença permaneceu sem significância estatística. Ajustes para idade e gênero, $p=0,18$; ajustes para idade, gênero, IMC e CC, $p=0,19$; ajustes para idade, gênero, IMC, CC, etilismo e atividade física, $p=0,24$.

Os valores médios da P-selectina no grupo de obesos sem AOS e com AOS foram $87,52 \pm 5,10$ ng/mL e $86,90 \pm 6,37$ ng/mL respectivamente, e não apresentaram diferença estatisticamente significativa, $p=0,86$. Após ajustes para fatores de confundimento, essa diferença permaneceu sem significância estatística. Ajustes para idade e gênero, $p=0,48$; ajustes para idade, gênero, IMC e CC, $p=0,61$; ajustes para idade, gênero, IMC, CC, etilismo e atividade física, $p=0,74$.

Figura 10 - Valores médios das concentrações séricas da molécula de adesão intercelular (ICAM-1), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e da P-Selectina de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono



Legenda: AOS+ = grupo de obesos com apneia obstrutiva do sono, AOS- = grupo de obesos sem apneia obstrutiva do sono, ICAM-1= molécula de adesão intercelular-1, VCAM-1= molécula de adesão vascular celular-1.

5.10 Avaliação do estresse oxidativo

A avaliação do estresse oxidativo através da determinação da concentração sérica de malondialdeído revelou valores médios semelhantes no grupo de obesos com AOS em comparação com o grupo de obesos sem AOS, $4,05 \pm 0,21$ ng/mL e $3,88 \pm 0,16$ ng/mL respectivamente, $p=0,56$. Após ajustes para fatores de confundimento, essa diferença permaneceu sem significância estatística. Ajustes para idade e gênero, $p=0,87$; ajustes para idade, gênero, IMC e CC, $p=0,82$; ajustes para idade, gênero, IMC, CC, etilismo e atividade física, $p=0,74$.

5.11 Avaliação de risco de AOS pelo questionário de Berlim e de sonolência excessiva pela escala de sonolência de Epworth

O QB foi capaz de identificar 65% dos participantes do grupo de obesos sem AOS e 76% do grupo de obesos com AOS como apresentando alto risco para AOS, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Enquanto que a ESE identificou 80% dos participantes do grupo de obesos sem AOS e 48% do grupo de obesos com AOS como apresentando sonolência diurna excessiva. Esta diferença foi estatisticamente significativa (Tabela 9).

Tabela 9 - Análise do risco de apneia obstrutiva do sono segundo o questionário de Berlim e de sonolência excessiva pela escala de sonolência de Epworth, de acordo com o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono

	Grupo sem AOS (n=20)	Grupo com AOS (n=33)	p
Alto Risco p/ AOS segundo Questionário de Berlim (n,%)	13 (65%)	25 (76%)	0,40
Sonolência Excessiva segundo Escala de Sonolência de Epworth (n, %)	16 (80%)	16 (48%)	0,02

Legenda: AOS= apneia obstrutiva do sono, n= número.

Nota: os valores são expressos como valor absoluto e percentual.

Valor p= grupo sem AOS vs. grupo com AOS.

5.12 Análises de correlação entre o índice de apneia-hipopneia e parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial

As análises de correlação entre o IAH e os parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e PA estão apresentadas na tabela 10. Essas análises foram realizadas considerando o grupo total de participantes do estudo (n=53). Pode-se observar que o IAH foi diretamente associado com CC, CP, RCQ, glicose e PA sistólica. Após ajustes para idade e gênero, a associação significativa persistiu em relação a CP. A PCR-us se correlacionou com o IAH após ajustes para os fatores de confundimento. Não foram observadas associações significativas entre o IAH e as demais variáveis avaliadas no estudo, mesmo após ajustes para fatores de confundimento (Tabela 10).

Tabela 10 - Correlações do índice de apneia-hipopneia com parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial (n=53)

	Correlação		Correlação parcial*		Correlação parcial**		Correlação parcial***	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Peso Corporal (kg)	0,20	0,26	0,15	0,31				
IMC (Kg/m ²)	0,04	0,76	0,23	0,11				
C Cintura (cm)	0,29	0,04	0,24	0,09				
C Quadril (cm)	-0,08	0,56	0,11	0,45				
C Pescoço (cm)	0,35	0,01	0,31	0,03				
Razão Cintura Quadril	0,33	0,01	0,16	0,28				
Razão Cintura Estatura	0,21	0,13	0,28	0,05				
Gordura Corporal (kg)	-0,01	0,94	0,17	0,24				
Gordura Corporal (%)	-0,22	0,11	0,16	0,27				
Glicose (mg/dL)	0,43	0,001	0,18	0,22	0,18	0,22	0,26	0,08
Insulina (µU/mL)	0,12	0,39	0,19	0,19	0,14	0,32	0,21	0,16
HOMA-IR	0,23	0,09	0,21	0,13	0,17	0,23	0,26	0,09
Colesterol Total (mg/dL)	0,12	0,38	0,07	0,65	0,02	0,89	-0,001	0,99
HDL-colesterol(mg/dL)	-0,01	0,90	0,07	0,63	0,08	0,60	0,04	0,79
LDL-colesterol (mg/dL)	0,08	0,55	0,06	0,69	0,01	0,97	-0,03	0,85
Triglicerídeos (mg/dL)	0,19	0,16	-0,01	0,96	-0,02	0,91	0,02	0,90
Ácido Úrico (mg/dL)	0,06	0,68	-0,02	0,90	0,01	0,97	0,06	0,68
PCR-us (mg/dL)	0,09	0,54	0,33	0,02	0,27	0,05	0,30	0,04
Adiponectina (µg/mL)	0,08	0,56	0,13	0,35	0,17	0,24	0,15	0,33
PA Sistólica (mmHg)	0,32	0,02	0,15	0,28	0,14	0,35	0,23	0,13
PA Diastólica (mmHg)	0,19	0,16	0,08	0,56	0,05	0,74	0,12	0,43
FC (bpm)	-0,11	0,45	0,04	0,80	0,04	0,77	0,12	0,43
ICAM-1 (ng/mL)	0,16	0,25	0,20	0,17	0,14	0,33	0,16	0,31
VCAM-1 (ng/mL)	0,22	0,11	0,12	0,40	0,09	0,53	0,20	0,19
P-selectina (ng/mL)	-0,14	0,31	0,10	0,50	0,13	0,37	0,11	0,47
RHI	0,06	0,67	-0,06	0,67	< 0,01	0,99	0,05	0,76
Adrenalina (ng/mL)	0,21	0,13	0,16	0,25	0,16	0,27	0,21	0,16
Noradrenalina (ng/mL)	0,15	0,27	0,05	0,71	0,02	0,90	0,11	0,46
Dopamina (ng/mL)	0,18	0,20	0,06	0,68	0,02	0,91	0,06	0,70
Malondialdeído (ng/mL)	0,01	0,95	-0,02	0,91	-0,07	0,63	-0,01	0,93

Legenda: IMC= índice de massa corpórea, C= circunferência, Homa-IR= avaliação do modelo homeostático de resistência à insulina, HDL= lipoproteína de alta densidade, LDL= lipoproteína de baixa densidade, PCR-us= proteína C reativa ultrasensível, PA= pressão arterial, FC= frequência cardíaca, ICAM-1= molécula de adesão intercelular-1, VCAM-1= molécula de adesão celular vascular-1, RHI=índice de hiperemia reativa.

Nota: * após ajustes para idade e gênero.

** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal e circunferência da cintura.

*** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal, circunferência da cintura, etilismo e atividade física.

5.13 Análises de correlação entre saturação média de oxigênio durante o estudo do sono e parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial

As análises de correlação entre a saturação média de O₂ durante o estudo do sono e parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e PA estão apresentadas na tabela 11. Não foram observadas associações significativas entre a saturação média de O₂ e todas as variáveis avaliadas no estudo, mesmo após ajustes para fatores de confundimento (Tabela 11).

Tabela 11 - Correlações da saturação média de oxigênio durante o estudo do sono com parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial (n=53)

	Correlação		Correlação parcial*		Correlação parcial**		Correlação parcial***	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Peso Corporal (kg)	-0,06	0,69	-0,04	0,79				
IMC (Kg/m ²)	-0,03	0,82	-0,06	0,70				
C Cintura (cm)	-0,22	0,11	-0,22	0,13				
C Quadril (cm)	0,01	0,94	-0,01	0,92				
C Pescoço (cm)	-0,13	0,35	-0,14	0,32				
Razão Cintura Quadril	-0,21	0,13	-0,20	0,15				
Razão Cintura Estatura	-0,26	0,10	-0,24	0,09				
Gordura Corporal (kg)	-0,06	0,65	-0,10	0,47				
Gordura Corporal (%)	0,10	0,47	0,11	0,43				
Glicose (mg/dL)	-0,02	0,91	0,03	0,83	0,04	0,78	-0,03	0,85
Insulina (µU/mL)	-0,21	0,13	-0,22	0,12	-0,16	0,29	-0,20	0,18
HOMA-IR	-0,20	0,15	-0,20	0,17	-0,13	0,36	-0,19	0,20
Colesterol Total (mg/dL)	-0,08	0,57	-0,08	0,60	0,01	0,96	0,03	0,86
HDL-colesterol (mg/dL)	0,08	0,56	0,07	0,64	0,06	0,68	0,09	0,54
LDL-colesterol (mg/dL)	-0,11	0,44	-0,11	0,46	-0,01	0,94	0,09	0,54
Triglicerídeos (mg/dL)	-0,06	0,68	-0,03	0,84	-0,03	0,83	0,02	0,88
Ácido Úrico (mg/dL)	-0,18	0,20	-0,17	0,24	-0,19	0,18	-0,25	0,10
PCR-us (mg/dL)	-0,14	0,33	0,18	0,21	-0,15	0,30	-0,07	0,65
Adiponectina (µg/mL)	0,02	0,88	0,005	0,98	-0,04	0,78	-0,01	0,93
PA Sistólica (mmHg)	0,06	0,66	0,11	0,42	0,11	0,44	0,05	0,73
PA Diastólica (mmHg)	-0,01	0,97	0,01	0,95	-0,004	0,98	-0,08	0,60
FC (bpm)	0,08	0,60	0,07	0,66	0,07	0,66	0,03	0,86
ICAM-1 (ng/mL)	-0,21	0,14	-0,23	0,12	-0,19	0,21	-0,20	0,18
VCAM-1 (ng/mL)	-0,08	0,59	-0,06	0,70	-0,03	0,83	-0,12	0,43
P-selectina (ng/mL)	-0,15	0,28	-0,14	0,31	-0,15	0,31	-0,13	0,40
RHI	0,20	0,16	0,21	0,14	0,19	0,21	0,16	0,30
Adrenalina (ng/mL)	-0,19	0,18	-0,18	0,21	-0,17	0,23	-0,20	0,19
Noradrenalina (ng/mL)	0,08	0,55	0,10	0,50	0,10	0,49	0,05	0,75
Dopamina (ng/mL)	-0,15	0,28	-0,14	0,33	-0,11	0,45	-0,16	0,30
Malondialdeído (ng/mL)	-0,03	0,79	-0,04	0,79	-0,05	0,74	-0,10	0,52

Legenda: IMC= índice de massa corpórea, C= circunferência; Homa-IR= modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina, HDL= lipoproteína de alta densidade, LDL= lipoproteína de baixa densidade, PCR-us= proteína C reativa ultrasensível, PA= pressão arterial, FC= frequência cardíaca, ICAM-1= molécula de adesão intercelular-1, VCAM-1= molécula de adesão celular vascular-1, RHI=índice de hiperemia reativa.

Nota: * após ajustes para idade e gênero.

** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal e circunferência da cintura.

*** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal, circunferência da cintura, etilismo e atividade física.

5.14 Análises de correlação entre saturação mínima de oxigênio durante o estudo do sono com parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial

A tabela 12 apresenta as correlações da saturação mínima de O₂ durante o estudo do sono com parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e PA. A saturação mínima de O₂ se correlacionou de forma inversa e significativa com a CP após ajustes para idade e gênero. A insulina e o HOMA-IR apresentaram associação inversa e estatisticamente significativa com a saturação mínima de O₂ que foi mantida mesmo após ajustes para fatores de confundimento (Tabela 12).

Tabela 12 - Correlações da saturação mínima de oxigênio durante o estudo sono com parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial (n=53)

	Correlação		Correlação parcial*		Correlação parcial**		Correlação parcial***	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Peso Corporal (kg)	-0,12	0,40	-0,11	0,44				
IMC (Kg/m ²)	-0,03	0,84	-0,05	0,70				
C Cintura (cm)	-0,24	0,08	-0,23	0,10				
C Quadril (cm)	0,02	0,90	-0,01	0,95				
C Pescoço (cm)	-0,23	0,10	-0,31	0,03				
Razão Cintura Quadril	-0,24	0,09	-0,23	0,10				
Razão Cintura Estatura	-0,19	0,16	-0,21	0,15				
Gordura Corporal (kg)	-0,06	0,67	-0,10	0,48				
Gordura Corporal (%)	0,12	0,38	0,13	0,35				
Glicose (mg/dL)	-0,13	0,36	-0,11	0,45	-0,10	0,49	-0,14	0,36
Insulina (µU/mL)	-0,32	0,02	-0,33	0,02	-0,27	0,05	-0,29	0,04
HOMA-IR	-0,33	0,01	-0,33	0,02	-0,27	0,05	-0,30	0,04
Colesterol Total (mg/dL)	-0,17	0,24	-0,16	0,26	-0,08	0,59	-0,06	0,67
HDL-colesterol (mg/dL)	0,04	0,79	-0,08	0,60	-0,09	0,56	-0,07	0,65
LDL-colesterol (mg/dL)	-0,17	0,23	-0,17	0,25	-0,07	0,64	-0,05	0,77
Triglicerídeos (mg/dL)	-0,03	0,82	0,003	0,98	0,002	0,99	-0,02	0,89
Ácido Úrico (mg/dL)	-0,06	0,65	0,05	0,74	-0,07	0,63	-0,09	0,53
PCR-us (mg/dL)	-0,17	0,23	-0,22	0,12	-0,19	0,19	-0,15	0,33
Adiponectina (µg/mL)	0,01	0,96	-0,01	0,95	-0,06	0,69	-0,06	0,71
PA Sistólica (mmHg)	-0,08	0,57	-0,05	0,74	-0,06	0,71	-0,08	0,59
PA Diastólica (mmHg)	-0,08	0,56	-0,07	0,64	-0,09	0,54	-0,12	0,41
FC (bpm)	0,09	0,54	0,08	0,60	0,08	0,60	0,07	0,66
ICAM-1 (ng/mL)	-0,14	0,33	-0,15	0,30	-0,10	0,49	-0,10	0,51
VCAM-1 (ng/mL)	-0,19	0,17	-0,18	0,22	-0,15	0,29	-0,21	0,17
P-selectina (ng/mL)	-0,02	0,84	-0,02	0,89	-0,02	0,90	0,01	0,94
RHI	0,12	0,39	0,14	0,36	0,11	0,48	0,10	0,54
Adrenalina (ng/mL)	-0,09	0,54	-0,08	0,59	-0,07	0,65	-0,07	0,63
Noradrenalina (ng/mL)	0,11	0,44	0,12	0,38	0,13	0,37	0,10	0,51
Dopamina (ng/mL)	-0,03	0,83	-0,01	0,94	0,03	0,86	-0,003	0,98
Malondialdeído (ng/mL)	-0,05	0,70	-0,06	0,70	-0,07	0,63	-0,10	0,51

Legenda: IMC= índice de massa corpórea, C= circunferência, HOMA-IR= modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina, HDL= lipoproteína de alta densidade, LDL= lipoproteína de baixa densidade, PCR-us= proteína C reativa ultrasensível, PA= pressão arterial, FC= frequência cardíaca, ICAM-1= molécula de adesão intercelular-1, VCAM-1= molécula de adesão celular vascular-1, RHI=índice de hiperemia reativa.

Nota:* após ajustes para idade e gênero.

** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal e circunferência da cintura.

*** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal, circunferência da cintura, etilismo e atividade física.

5.15 Análises de correlação do número de dessaturações de oxigênio > 4% durante o estudo sono com parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial

Na tabela 13, pode-se observar que o número de dessaturações de $O_2 > 4\%$ correlaciona-se de forma positiva e significativa com a CC e com a CP. Entretanto essas associações deixaram de ser significativas após ajustes para fatores de confundimento. Não foram observadas associações significativas entre o número de dessaturações de $O_2 > 4\%$ e as demais variáveis avaliadas no estudo, mesmo após ajustes para fatores de confundimento (Tabela 13).

Tabela 13 - Correlações do número de dessaturações de O₂ >4% durante o estudo sono com parâmetros do estado nutricional, variáveis bioquímicas, função endotelial e pressão arterial (n=53)

	Correlação		Correlação parcial*		Correlação parcial**		Correlação parcial***	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Peso Corporal (kg)	0,17	0,23	0,11	0,46				
IMC (Kg/m ²)	0,05	0,74	0,10	0,49				
C Cintura (cm)	0,28	0,04	0,24	0,09				
C Quadril (cm)	-0,003	0,98	0,05	0,70				
C Pescoço (cm)	0,29	0,04	0,25	0,07				
Razão Cintura Quadril	0,26	0,06	0,20	0,17				
Razão Cintura Estatura	0,19	0,15	0,24	0,09				
Gordura Corporal (kg)	0,05	0,75	0,14	0,32				
Gordura Corporal (%)	-0,12	0,40	-0,15	0,29				
Glicose (mg/dL)	0,06	0,66	-0,02	0,90	-0,03	0,85	0,04	0,80
Insulina (µU/mL)	0,15	0,30	0,16	0,25	0,09	0,53	0,11	0,48
HOMA-IR	0,15	0,28	0,15	0,30	0,08	0,59	0,11	0,48
Colesterol Total (mg/dL)	0,08	0,57	0,08	0,59	-0,004	0,98	-0,04	0,80
HDL-colesterol (mg/dL)	-0,09	0,53	-0,01	0,98	0,004	0,98	-0,03	0,83
LDL-colesterol (mg/dL)	0,12	0,40	0,11	0,44	0,02	0,90	-0,03	0,82
Triglicerídeos (mg/dL)	0,03	0,85	-0,05	0,72	-0,05	0,71	-0,01	0,95
Ácido Úrico (mg/dL)	0,12	0,39	0,07	0,61	0,10	0,51	-0,01	0,95
PCR-us (mg/dL)	0,17	0,22	0,26	0,06	0,23	0,12	0,15	0,33
Adiponectina (µg/mL)	0,01	0,94	0,08	0,58	0,13	0,38	0,13	0,40
PA Sistólica (mmHg)	0,21	0,14	0,13	0,35	0,14	0,34	0,21	0,15
PA Diastólica (mmHg)	0,10	0,46	0,08	0,58	0,09	0,55	0,16	0,28
FC (bpm)	0,002	0,99	0,06	0,66	0,07	0,65	0,12	0,44
ICAM-1 (ng/mL)	0,17	0,22	0,23	0,12	0,18	0,24	0,18	0,23
VCAM-1 (ng/mL)	0,14	0,33	0,08	0,58	0,05	0,73	0,14	0,35
P-selectina (ng/mL)	0,27	0,05	0,26	0,07	0,27	0,06	0,24	0,11
RHI	-0,11	0,45	-0,12	0,42	-0,08	0,60	-0,05	0,74
Adrenalina (ng/mL)	0,23	0,10	0,21	0,13	0,21	0,15	0,22	0,14
Noradrenalina (ng/mL)	0,03	0,83	0,04	0,80	0,03	0,84	0,12	0,44
Dopamina (ng/mL)	0,16	0,24	0,14	0,33	0,11	0,47	0,17	0,25
Malondialdeído (ng/mL)	0,01	0,97	0,01	0,93	0,008	0,96	0,06	0,71

Legenda: IMC= índice de massa corpórea, C= circunferência, Homa-IR= avaliação do modelo homeostático, HDL= lipoproteína de alta densidade, LDL= lipoproteína de baixa densidade, PCR-us= proteína C reativa ultrasensível, PA= pressão arterial, FC= frequência cardíaca, ICAM-1= molécula de adesão intercelular-1, VCAM-1= molécula de adesão celular vascular-1, RHI=índice de hiperemia reativa.

Nota: * após ajustes para idade e gênero.

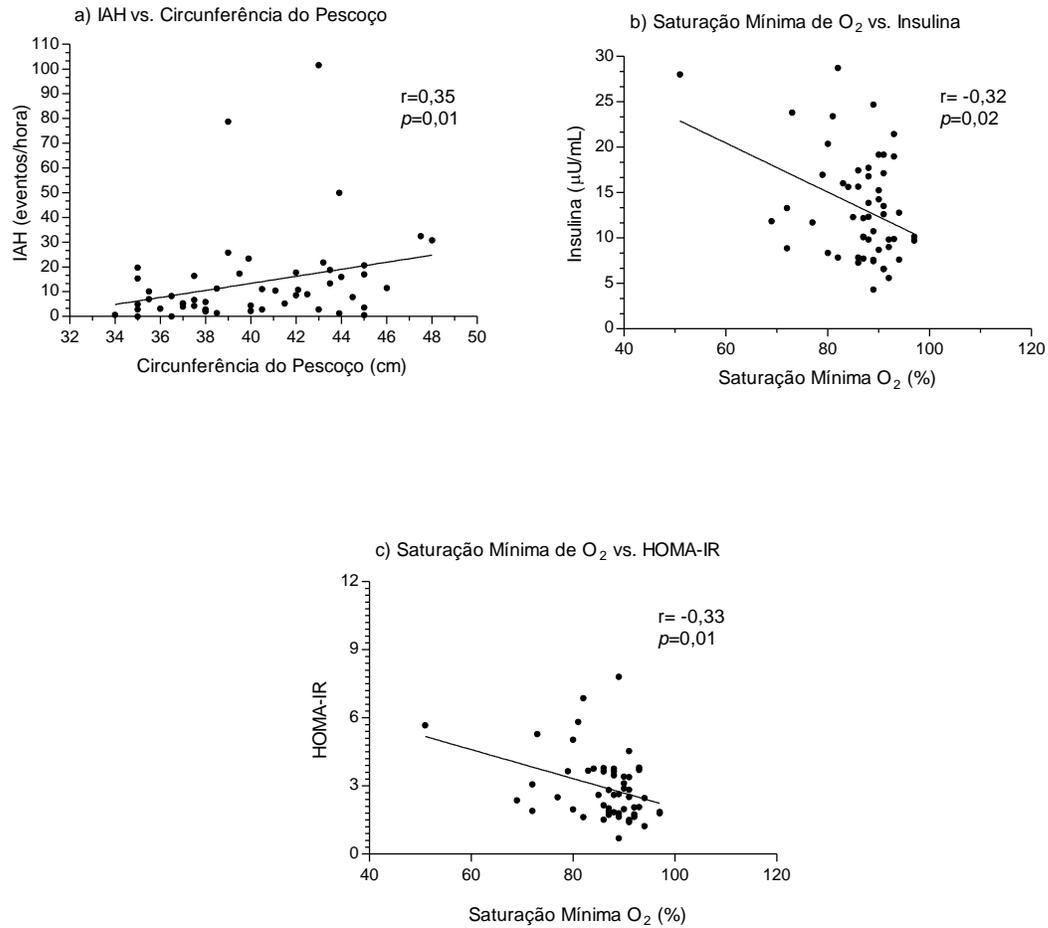
** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal e circunferência da cintura.

*** após ajustes para idade, gênero, índice de massa corporal, circunferência da cintura, etilismo e atividade física.

5.16 Representação gráfica das correlações entre as variáveis estudadas que apresentaram significância estatística mesmo após ajustes para fatores de confundimento

A figura 11 apresenta as correlações entre as variáveis estudadas que tiveram significância estatística (IAH vs. CP; saturação mínima de O₂ vs. insulina; saturação mínima de O₂ vs. HOMA-IR) e cujas correlações persistiram de forma significativa, mesmo após ajustes para idade e gênero; ajustes para idade, gênero, IMC e CC; e ajustes para idade, gênero, IMC, CC, etilismo e atividade física.

Figura 11 - Representação gráfica das correlações entre as variáveis estudadas que tiveram significância estatística mesmo após ajustes para fatores de confundimento

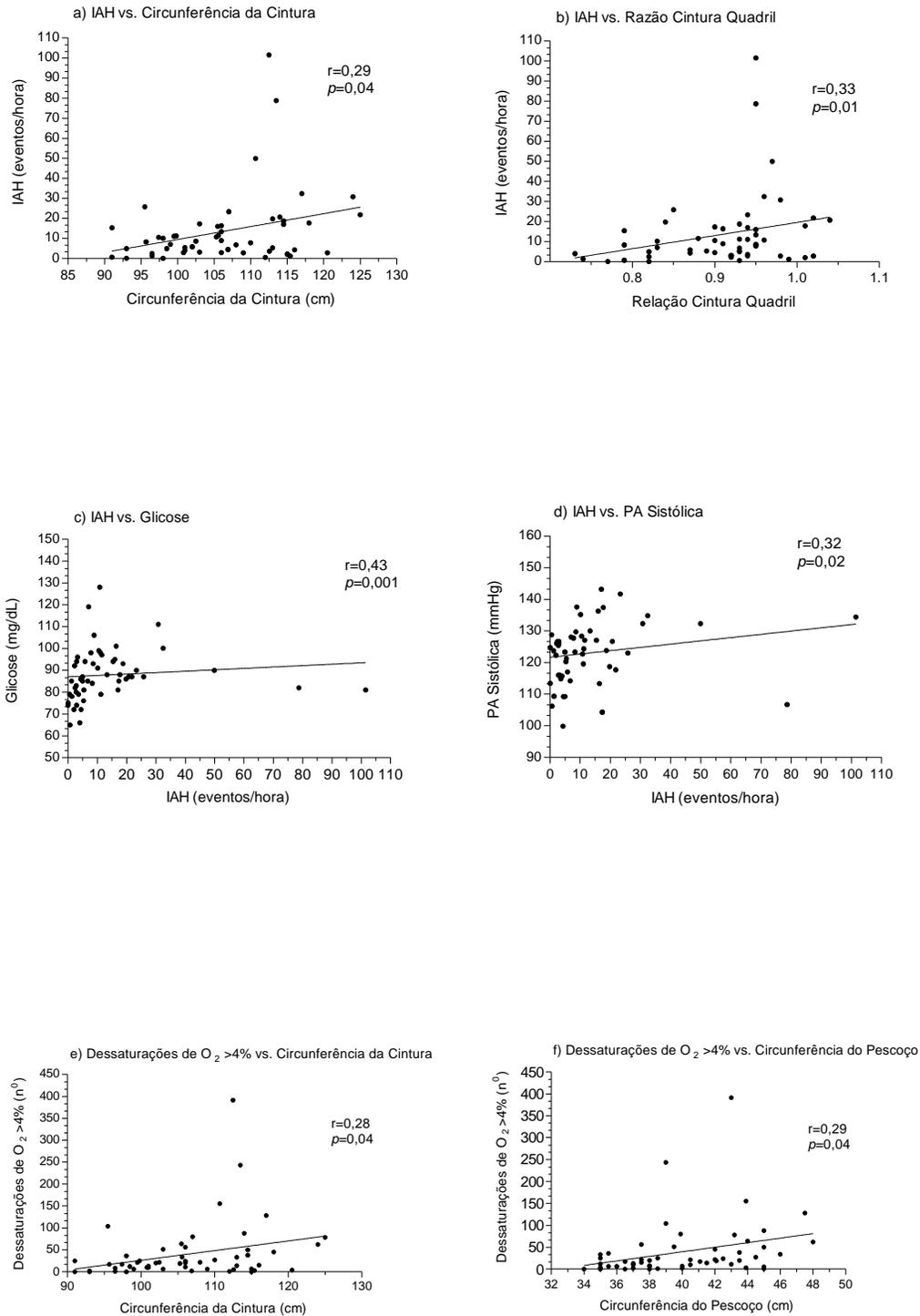


Legenda: IAH= índice de apneia-hipopneia, O₂= oxigênio, Homa-IR= avaliação do modelo homeostático.

5.17 Representação gráfica das correlações entre as variáveis estudadas que apresentaram significância estatística antes dos ajustes para fatores de confundimento

A figura 12 apresenta as correlações entre as variáveis estudadas que tiveram significância estatística (IAH vs. CC; IAH vs. RCQ; IAH vs. glicose; IAH vs. PAS; n° de dessaturações > 4% vs. CC; n° de dessaturações > 4% vs. CP) e cujas correlações não persistiram de forma significativa, após ajustes para fatores de confundimento.

Figura 12 - Representação gráfica das correlações entre as variáveis estudadas que tiveram significância estatística antes dos ajustes para fatores de confundimento

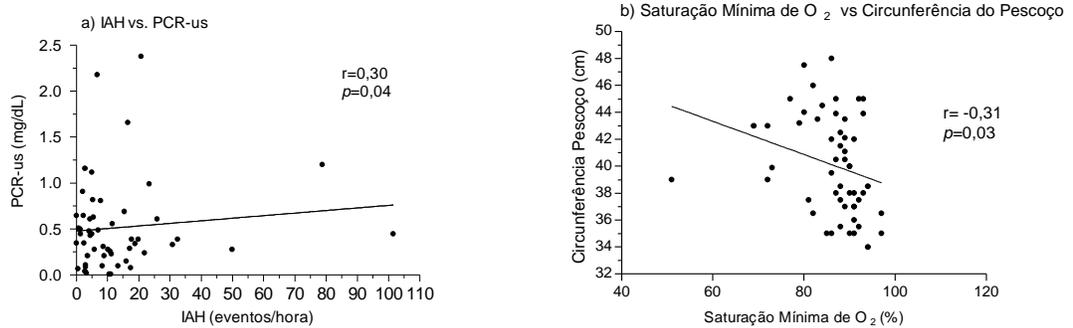


Legenda: IAH=índice de apneia-hipopneia, PA= pressão arterial, O_2 =oxigênio.

5.18 Representação gráfica das correlações entre as variáveis estudadas que apresentaram significância estatística após os ajustes para fatores de confundimento

A figura 13 apresenta a correlação entre as variáveis estudadas que tiveram significância estatística (IAH vs. PCR-us; saturação mínima de O₂ vs. CP) e cuja correlação foi significativa, após ajustes para fatores de confundimento.

Figura 13 - Representação gráfica das correlações entre as variáveis estudadas que tiveram significância estatística após ajustes para fatores de confundimento



Legenda: IAH= índice de apneia-hipopneia, PCR-us= proteína C reativa ultrasensível, O₂= oxigênio.

6 DISCUSSÃO

Os principais achados identificados neste estudo, que englobou uma amostra de indivíduos adultos obesos brasileiros, estratificados em dois grupos de acordo com o diagnóstico de AOS foram que os participantes com AOS em comparação com os participantes sem AOS apresentavam percentual de indivíduos do gênero masculino significativamente maior, valores significativamente mais elevados de idade, CP, glicemia, noradrenalina e PA sistólica. Após ajustes para fatores de confundimento, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação a CP, as concentrações plasmáticas de noradrenalina e a PA sistólica. Entretanto, a glicemia e a PCR-us permaneceram significativamente mais elevadas nos participantes com AOS em comparação com os sem AOS, após ajustes para fatores de confundimento.

Nas análises de correlação, considerando todos os participantes do estudo, o IAH apresentou associação positiva e significativa com a CP e com a PCR-us após ajustes para fatores de confundimento. A saturação mínima de O₂ se associou de forma negativa e significativa com a CP, os níveis séricos de insulina e o HOMA-IR, mesmo após ajustes para fatores de confundimento.

6.1 Características da população do estudo

No presente estudo os participantes com AOS em comparação com os participantes sem AOS apresentaram percentual significativamente maior de indivíduos do gênero masculino. O grupo de obesos sem AOS incluiu 5 (25%) indivíduos do gênero masculino e 15 (75%) do gênero feminino, enquanto, no grupo de obesos com AOS foram incluídos 20 (61%) indivíduos do gênero masculino e 13 (39%) do gênero feminino. Alguns estudos confirmam que a AOS acomete mais os homens do que as mulheres (Wahner-Roedler *et al.*, 2007; Lindberg, 2010; Tufik *et al.*, 2010).

Os estudos de prevalência de AOS na população brasileira são escassos. Contudo em 2010, Tufik e colaboradores, em uma amostra populacional na cidade de São Paulo, evidenciaram prevalência de 32,8% de SAOS sendo, 40,6% em homens e 26,1% em mulheres. O gênero masculino (OR 4,1; 95% IC 2,9-5,8; $p < 0,001$) foi identificado como um fator independente associado à SAOS (Tufik *et al.*, 2010).

A predisposição masculina para a AOS tem sido atribuída a diferenças anatômicas entre os gêneros, propriedades funcionais das VAS e resposta ventilatória aos despertares (Jordan *et al.*, 2004). As diferenças anatômicas podem sofrer influência da atividade hormonal pelo fato da doença ser mais prevalente entre mulheres pós-menopausa e homens. Sendo assim, acredita-se que a progesterona atuaria como fator de proteção para a apneia (Bixler *et al.*, 2001). Martin e colaboradores (1997) observaram que as mulheres apresentam maior tônus do músculo genioglosso sugerindo maior capacidade de proteção contra o colapso das vias aéreas na posição de decúbito dorsal (Martin *et al.*, 1997). Outros autores fazem a ressalva de que as mulheres podem estar sendo sub-diagnosticadas e atribuem isso ao fato de queixarem-se menos que os homens, dos sintomas serem diferentes e também ao estigma de que a AOS é uma doença do gênero masculino (Collop *et al.*, 2004; Kapsimalis & Kryger).

No presente estudo, a média da idade do grupo de obesos com AOS foi maior do que no grupo de obesos sem AOS. Este achado está em acordo com Peppard e colaboradores (2000a), que relataram aumento na prevalência de AOS com a idade, que não poderia ser explicado por outros fatores de risco como a obesidade (Peppard *et al.*, 2000a).

6.2 Apneia obstrutiva do sono e adiposidade corporal

Evidências sugerem que a obesidade contribui para a patogênese da AOS através de uma relação causa e efeito. No entanto, a própria AOS pode contribuir para o desenvolvimento e a manutenção da obesidade, através de alterações no gasto energético durante o sono e períodos de vigília; nos hábitos alimentares; nos

mecanismos neuro-hormonais que controlam a saciedade e a fome; e na duração do sono decorrente de sono fragmentado (Ong *et al.*, 2013).

A quantidade e a distribuição de gordura corporal entre homens e mulheres tem merecido destaque no entendimento do complexo mecanismo que envolve a AOS (Simpson *et al.*, 2010). Pacientes obesos apresentam diferenças individuais na distribuição e na atividade metabólica do tecido adiposo, podendo modificar os componentes mecânicos e neurais envolvidos no colapso faríngeo, favorecendo a ocorrência de apneias (Schwartz *et al.*, 2008; Schwartz *et al.*, 2010).

O excesso de peso afeta a respiração em consequência de alterações na estrutura e na função das VAS e por outros mecanismos principalmente associados com a localização anatômica do excesso de tecido adiposo: obesidade central avaliada através da CP, CC e RCQ, (Mortimore *et al.*, 1998; Nieto *et al.*, 2000; Onat *et al.*, 2009; Bogsignore *et al.*, 2012) e obesidade total avaliada pelo IMC e percentual de gordura corporal, (Newman *et al.*, 2001; Ogretmenoglu *et al.*, 2005; Pillar & Shehadeh, 2008; Dempsey *et al.*, 2010).

A maioria dos estudos que investigou a associação entre adiposidade corporal e AOS, definem a obesidade a partir do IMC ou da combinação dessa variável com a CC, RCQ e CP. Entretanto, o IMC não é considerado o preditor ideal de AOS, já que avalia a massa corporal total e não define a localização do excesso do tecido adiposo, apresentando fraca correlação com a gravidade da AOS (Isono, 2009). As circunferências da cintura (Grunstein *et al.*, 1993; Davidson & Patel, 2008) e do pescoço são os parâmetros de adiposidade central considerados mais sensíveis para a predição da AOS (Flemons *et al.*, 1994; Martinez-Rivera *et al.*, 2008; Bogsignore *et al.*, 2012). Existem evidências de que o volume de gordura visceral, e não de gordura subcutânea, está diretamente associado com o IAH em pacientes com AOS (Vgontzas *et al.*, 2000), sobretudo nos pacientes que adormecem em posição supina, que contribui para agravar a duração do evento apneico e a magnitude da dessaturação de O₂ (Oksenberg *et al.*, 2000).

Um estudo que avaliou a distribuição de gordura corporal através de tomografia computadorizada revelou forte associação entre AOS e acúmulo de gordura visceral comparado com outras variáveis de distribuição de gordura (Shinohara *et al.*, 1997).

Apesar da importância potencial da gordura visceral na patogênese da AOS, ainda se tem pouca compreensão da relação entre AOS e volume de gordura visceral. As influências mecânicas e funcionais do aumento de gordura visceral na AOS precisa ser considerado, embora estas associações ainda tenham de ser comprovadas (Isono, 2012).

Os parâmetros, utilizados neste estudo, para avaliar a adiposidade corporal, que apresentaram valores médios mais elevados no grupo de obesos com AOS em comparação com o grupo de obesos sem AOS foram apenas os que estimam a obesidade central: a CP, a CC e a RCQ. Sendo observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos apenas em relação a CP. Como os participantes com AOS em comparação com os sem AOS apresentavam maior proporção de homens e idade mais elevada, a comparação dos parâmetros antropométricos entre os grupos foi ajustada para esses fatores, pois a idade e o gênero podem interferir tanto na adiposidade corporal quanto na AOS. Após o ajuste para idade a CP continuou significativamente maior no grupo com AOS, porém após ajuste para gênero esta diferença deixou de existir. Na análise comparativa dos grupos considerando separadamente os pacientes de cada gênero, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Por outro lado, quando se avaliou a associação entre parâmetros de gravidade da AOS (ex.: IAH e saturação de O₂) e parâmetros de adiposidade corporal central, a CP, CC e RCQ apresentaram correlação positiva e significativa com o IAH. Após ajustes para idade e gênero apenas a CP permaneceu apresentando associação significativa.

Este achado pode ser considerado como estando de acordo com o estudo realizado por Youssef e colaboradores (2014) que avaliaram 33 pacientes obesos com AOS e 18 pacientes obesos sem AOS e encontraram valores médios maiores para RCQ, CC e CP nos pacientes com AOS, porém sem significância estatística (Youssef *et al.*, 2014). Em contrapartida, outros estudos demonstraram que o aumento da CP se associa com aumento no risco de AOS (Flemons *et al.*, 1994; Young *et al.*, 1997; Lavie *et al.*, 2000; Peppard *et al.*, 2000a). Ahbab e colaboradores.(2013) avaliaram 44 indivíduos obesos com SAOS. As médias de idade, IAH e IMC não diferiram entre homens e mulheres. A CP foi maior em homens do que em mulheres ($p < 0,001$). Os

indivíduos com SAOS grave apresentaram média de IMC e da CP maior do que o grupo com SAOS não grave (IAH < 30) ($p < 0,001$) (Ahbab *et al.*, 2013).

Os parâmetros de adiposidade total (IMC e percentual de gordura corporal) não apresentaram diferenças significativas entre os grupos de participantes no presente estudo. A massa gorda avaliada tanto em quilo como em percentual do peso corporal foi maior no grupo sem AOS (sem significância estatística). Este fato pode ser explicado pela maior proporção de mulheres nos participantes sem AOS, pois é reconhecido o fato das mulheres apresentarem maior percentual de gordura corporal que os homens dentro da mesma faixa de IMC (Lohman, 1992). Nas análises de correlação, as variáveis de adiposidade corporal total não apresentaram associação significativa com os parâmetros de gravidade da AOS.

Apesar da obesidade ser reconhecida como um fator de risco para a AOS no presente estudo nós provavelmente não encontramos diferença significativa entre os pacientes com e sem AOS em relação a adiposidade corporal total, pois um dos critérios de inclusão era $IMC \geq 30$ e $< 40 \text{Kg/m}^2$. O objetivo deste critério de inclusão era formar grupos de pacientes com e sem AOS que apresentassem adiposidade corporal total semelhante e diferissem especificamente em relação à presença ou não de AOS, tornando viável a avaliação dos fatores hemodinâmicos, neuroendócrino e metabólicos associados especificamente a AOS, independentemente da obesidade (que pode interferir em todos esses parâmetros).

A ausência de associação significativa entre os parâmetros de adiposidade corporal total e os de gravidade da AOS também pode ser explicada pela seleção de pacientes com valores de IMC muito semelhantes. Se um grupo de participantes com uma faixa mais ampla de IMC tivesse sido avaliado, provavelmente teria sido observada associação entre valores de IMC e de gravidade da AOS.

6.3 Apneia obstrutiva do sono e perfil metabólico

A hipóxia no tecido adiposo pode representar um importante mecanismo de disfunção cardiometabólica na AOS, porque está associada com ativação da lipólise,

inflamação crônica, infiltração de macrófagos, redução do nível de adiponectina, elevação do nível de leptina, morte dos adipócitos, estresse do retículo endoplasmático e disfunção mitocondrial (Ye, 2009).

Uma associação independente entre AOS, resistência à insulina e risco de DM tipo 2 tem sido consistentemente observada em um grande número de estudos observacionais, de base populacional tanto transversais quanto longitudinais (Reichmuth *et al.*, 2005; Botros *et al.*, 2009; Togeiro *et al.*, 2013). No entanto, o mecanismo fisiopatológico exato desta associação permanece não compreendido (Bulcun *et al.*, 2012; Kallianos *et al.*, 2013; Chasens & Strollo, 2013).

O estudo multicêntrico, *Sleep Heart Health Study*, conduzido por Punjabi e colaboradores (2004) talvez tenha demonstrado a melhor evidência para a associação entre AOS e metabolismo da glicose. Este estudo avaliou 2.656 indivíduos, e identificou que o IDR e a saturação média de O₂ durante o sono foram associados com alteração da glicemia de jejum e dos níveis de glicemia 2h após sobrecarga. A gravidade da apneia do sono também foi associada com o grau de resistência à insulina independente da idade, do gênero, do IMC e da CC, entre outros fatores de confusão. Embora essas descobertas sugiram que a hipoxemia intermitente e a fragmentação do sono estejam envolvidas na patogênese da disfunção metabólica, essa correlação não é suficiente para provar a causa (Punjabi *et al.*, 2004).

Os efeitos metabólicos da hipóxia intermitente já foram estudados em humanos e animais como já descrito anteriormente na introdução (Polotsky *et al.*, 2003; Louis & Punjabi, 2009). A hipóxia poderia levar a diminuição da secreção e ação da insulina, através da diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP) pela célula β e redução da atividade tirosinoquinase dos receptores de insulina (Carneiro *et al.*, 2010).

No presente estudo, a hipótese de que a AOS poderia estar associada a distúrbios no metabolismo glicídico foi avaliada independente da obesidade, pois só foram incluídos indivíduos obesos e, além disto, foram feitos ajustes para parâmetros de adiposidade total e central. As análises estatísticas de comparação entre os grupos apontaram valores médios mais elevados de glicose, insulina e HOMA-IR no grupo de obesos com AOS. No entanto, somente a glicose alcançou significância estatística que foi mantida mesmo após ajustes para fatores de confundimento. Nas análises de

correlação a insulina e o HOMA-IR apresentaram associação inversa e estatisticamente significativa com a saturação mínima de O₂ mesmo após ajustes para fatores de confundimento.

Nossos achados são semelhantes aos de Coughlin e colaboradores (2004) que também encontraram associação entre AOS e alterações no metabolismo da glicose. Esses autores observaram que 61 pacientes com AOS do gênero masculino em comparação com 43 pacientes do grupo controle apresentaram valores mais elevados de insulina de jejum ($p < 0,0001$) e maior resistência à insulina avaliada pelo HOMA-IR ($p = 0,0001$) após ajustes para obesidade e outras variáveis de confundimento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à glicemia de jejum entre os grupos. Na análise de correlação a AOS foi associada de forma independente e significativa com insulina de jejum (Coughlin *et al.*, 2004).

Ip e colaboradores (2002) estudaram a associação entre AOS e resistência à insulina em 270 pacientes sem diabetes, obesos ou não, que realizaram PSG. A obesidade foi considerada como IMC ≥ 25 Kg/m². Pacientes com AOS ($n = 185$; IAH > 5) apresentaram níveis mais elevados de glicemia de jejum e HOMA-IR ($p < 0,001$) comparados com os pacientes sem AOS ($n = 85$). Os pacientes com AOS eram mais velhos e obesos, porém a análise de regressão múltipla mostrou que o IAH e a saturação mínima de O₂ foram determinantes do nível de insulina de jejum e HOMA-IR, independente do IMC e da idade dos pacientes (Ip *et al.*, 2002).

Em contraste um estudo conduzido por Sharma e colaboradores (2007) concluiu que a obesidade, e não a AOS, é responsável pela desregulação no metabolismo da glicose. Nenhuma diferença significativa foi observada nos níveis de glicemia de jejum e resistência à insulina no grupo de apneicos em comparação com os obesos controles (Sharma *et al.*, 2007).

Recentemente Kim e colaboradores (2013) observaram associação entre AOS e alterações no metabolismo da glicose apenas em indivíduos não obesos em um estudo prospectivo de base populacional que avaliou 1.344 indivíduos com e sem obesidade, com idade superior a 40 anos. Os resultados mostraram que para indivíduos não obesos, a glicemia de jejum, a glicemia de 2 h pós-sobrecarga de 75 g de glicose e a hemoglobina glicada (HbA1c) foram maiores em pacientes com AOS do que naqueles

sem AOS após o controle de idade, gênero e IMC. Além disso, a presença de AOS em pacientes não obesos foi associada com maior prevalência de glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose diminuída e diabetes, após ajuste para diversas variáveis de confusão. O ajuste adicional para a área de gordura visceral não modificou esta associação. Em contraste, naqueles com obesidade, nenhuma das categorias de tolerância à glicose anormal foi associada à presença de AOS. Os autores concluíram que a AOS em indivíduos não obesos é significativamente associada com alteração no metabolismo da glicose, o que pode ser responsável pelo futuro risco para diabetes e DCV (Kim *et al.*, 2013).

A obesidade central conduz a resistência à insulina através do aumento da lipólise e dos ácidos graxos livres (AGL) circulantes. No fígado, os AGL aumentam a produção de glicose, TG e VLDL. No músculo, os AGL reduzem a sensibilidade à insulina, inibindo a captação de glicose insulino-mediada (Machado *et al.*, 2006). Existem evidências de que na AOS a hipóxia no tecido adiposo pode levar a morte de adipócitos com consequente liberação de AGL, favorecendo a resistência à insulina (Ye, 2009).

Os estudos avaliando o impacto da AOS no metabolismo lipídico são escassos. A maioria dos estudos são transversais (Newman *et al.*, 2001; Coughlin *et al.*, 2004; Drager *et al.*, 2005; Mc Ardle *et al.*, 2007) e não-randomizados (Dorkova *et al.*, 2008; Cuhadaroglu *et al.*, 2009), com um pequeno número de pacientes. Além do mais, a maioria desses estudos não foi desenhado para avaliar o metabolismo lipídico. De uma maneira geral, não existe nenhuma evidência definitiva em relação ao efeito da AOS no metabolismo lipídico (Drager *et al.*, 2010a). Alguns estudos sugerem que o colesterol total e o LDL-colesterol não estão aumentados em pacientes com AOS comparados com os controles (Coughlin *et al.*, 2004; Drager *et al.*, 2005; Czerniawska *et al.*, 2008; Lefebvre *et al.*, 2008; Tokuda *et al.*, 2008). Enquanto outros estudos com um tamanho amostral maior sugerem que a AOS está associada com diminuição do HDL-colesterol e com aumento dos níveis de TG (Newman *et al.*, 2001, Coughlin *et al.*, 2004).

Os resultados do presente estudo revelaram não haver diferenças entre os grupos de obesos com e sem AOS em relação a colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e TG e está de acordo com o resultado do estudo de Drager e colaboradores

(2005) que avaliou 30 adultos com AOS e 12 no grupo controle e também não encontrou diferenças entre os grupos (Drager *et al.*, 2005).

O ácido úrico pode ser considerado um preditor independente de SAOS (Drager *et al.*, 2010b; Hirotsu *et al.*, 2013; Fernández-Laherab *et al.*, 2013), estando associado com um risco 16% maior de SAOS para cada aumento de 1 mg/dL em sua concentração (Hirotsu *et al.*, 2013). O ácido úrico tem sido estudado em vários processos cardiorespiratórios que produzem hipóxia, já que esta condição conduz a um aumento do catabolismo das purinas. Neste sentido, o ácido úrico mostrou ser útil como um marcador de prognóstico de insuficiência cardíaca (Anker *et al.*, 2003; Eisen *et al.*, 2013), tromboembolismo pulmonar (Shimizu *et al.*, 2002) e hipertensão pulmonar primária (Nagaya *et al.*, 1999).

Os valores médios dos níveis de ácido úrico do presente estudo foram mais elevados no grupo de obesos com AOS em comparação com o grupo controle, porém sem alcançar significância estatística ($p=0,08$). Hirotsu e colaboradores (2013) conduziram um estudo em uma amostra populacional na região de São Paulo, avaliando a influência da SAOS nos níveis séricos de ácido úrico e encontraram valores mais elevados no grupo SAOS comparado com o grupo controle, independente do gênero, idade, IMC, classe social, etnia, colesterol, TG, PA e glicose ($p < 0,05$) (Hirotsu *et al.*, 2013).

6.4 Apneia obstrutiva do sono e perfil inflamatório

A hipóxia, bem como a privação do sono, parecem ser importantes mecanismos para desencadear a inflamação sistêmica (Gonzaga & Bertolami, 2013). A PCR é um marcador sérico de inflamação, sintetizada no fígado em resposta a IL-6 e ao TNF- α (Clearfield, 2005). O aumento da PCR é considerado um importante preditor de risco cardiovascular (Pasceri *et al.*, 2000; Ryan *et al.*, 2007) e de síndrome metabólica (Fröhlich *et al.*, 2000), sendo a concentração sérica 2,8 vezes mais elevada em pessoas com síndrome metabólica (Ford, 2003). O estudo (*Justification for the Use of statins in*

Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) (JUPITER) sugeriu que a redução farmacológica da PCR reduz o risco cardiovascular (Ridker *et al.*, 2008).

A associação entre AOS e PCR tem sido inconsistente, talvez porque a PCR também seja elevada em pacientes obesos independente da AOS (Yokoe *et al.*, 2003; Minoguchi *et al.*, 2005; Can *et al.*, 2006).

As concentrações séricas da PCR-us, no presente estudo, foram significativamente mais elevadas no grupo de obesos com AOS do que no grupo sem AOS após ajustes para fatores de confundimento (idade, gênero, IMC, CC, etilismo e atividade física). Nas análises de correlação os níveis séricos de PCR-us apresentaram associação positiva e significativa com o IAH após ajustes para fatores de confusão. Estes achados estão de acordo com um estudo bem desenhado conduzido por Punjabi & Beamer (2007) no qual foi observado que na ausência de fatores de confusão, os distúrbios do sono foram associados com níveis elevados de PCR com uma relação dose-resposta, independente da idade, IMC, CC, percentual de gordura corporal, sugerindo que um estado de baixo grau de inflamação está presente (Punjabi & Beamer, 2007).

Em contraste, Ryan e colaboradores (2007) avaliaram a relação entre SAOS e níveis de PCR, com foco específico no impacto da obesidade como um possível fator de confundimento. Os pacientes foram subdivididos em quatro grupos: não-SAOS (grupo 1) que foi comparado com os dois outros grupos [SAOS leve/moderada (grupo 2) e SAOS grave (grupo 3)], pareados por IMC e idade, e um quarto grupo de pacientes com SAOS grave que eram mais obesos (grupo 4). Todos estavam livres de doença e eram semelhantes com relação a hábito de fumar e níveis de colesterol. Os níveis de PCR foram similares nos grupos 1, 2 e 3 ($p=0,727$), sendo respectivamente de 1,11 (0,76-2,11) mg/L vs. 1,82 (1,20-3,71) mg/L vs. 2,20 (1,16-3,59) mg/L. Entretanto, os valores de PCR foram significativamente mais elevados no grupo 4 do que nos outros grupos (5,36 (2,42-9,17) mg/L, $p < 0,05$). Na análise multivariada incluindo todos os indivíduos, o IMC foi um preditor independente dos níveis de PCR ($p=0,006$) (Ryan *et al.*, 2007).

A adiponectina, uma adipocitocina, sintetizada predominantemente pelo tecido adiposo (Frayn *et al.*, 2003) apresenta propriedades antiinflamatória (Kougias *et al.*, 2005) e antiaterosclerótica (Krakoff *et al.*, 2003).

No presente estudo os pacientes obesos com AOS apresentaram valores médios mais baixos de adiponectina do que o grupo de obesos sem AOS, porém sem diferença significativa entre os grupos. Ainda não existe um consenso em relação aos níveis séricos de adiponectina na AOS. Alguns estudos observaram níveis séricos de adiponectina significativamente mais baixos em pacientes com AOS em comparação com grupos controles (Zhang *et al.*, 2004; Lima *et al.*, 2010). No entanto, outros estudos encontraram um nível de adiponectina normal ou aumentado em pacientes com AOS (Wolk *et al.*, 2005; Sharma *et al.*, 2007).

Masserini e colaboradores (2006) observaram valores mais baixos de adiponectina em indivíduos obesos com SAOS do que nos controles saudáveis, mas não relataram mudanças significativas nos níveis de adiponectina de pacientes obesos com SAOS após o uso da CPAP durante uma noite (Masserini *et al.*, 2006).

Wolk e colaboradores (2005) após a excluírem de ambos os grupos, os indivíduos com IMC na faixa extrema, de tal forma que o grupo AOS em comparação com os indivíduos saudáveis tinham IMC e percentual de gordura corporal semelhante, identificaram valores mais elevados de adiponectina plasmática no grupo AOS ($8,49 \pm 0,92$ vs. $6,32 \pm 0,55$ mcg/mL, $p=0,042$). Os autores atribuíram esse achado a uma possível ação da adiponectina na tentativa de proteger o sistema cardiovascular desses pacientes (Wolk *et al.*, 2005).

Outra condição de morbidade envolvendo AOS e obesidade é a resistência à insulina. A sensibilidade à insulina é também influenciada pelos níveis de adiponectina, que, ao contrário de outras adipocitocinas, está inversamente relacionado com o tecido adiposo, e mostra correlação negativa com a resistência à insulina (Vettor *et al.*, 2005).

6.5 Apneia obstrutiva do sono, atividade simpática e pressão arterial

Estudos realizados nas últimas duas décadas fornecem evidências para a existência de relação causal entre AOS e HAS (Peppard *et al.*, 2000b; Lavie *et al.*, 2000; Nieto *et al.*, 2000).

O *Sleep Heart Health Study*, após avaliar de forma transversal os dados de 6.132 indivíduos, encontrou um risco significativamente maior de HAS, comparando os pacientes na maior categoria de IAH (≥ 30 eventos/h) com os indivíduos na menor categoria de IAH ($< 1,5$ eventos/h), (OR, 1,37; IC 95% (1,03-1,83); $p=0,005$) após ajustes para variáveis antropométricas (ex.: IMC, CP e RCQ), assim como ingestão de álcool e tabagismo (Nieto *et al.*, 2000).

Mais recentemente, foram publicados os dados prospectivos do *Sleep Heart Health Study*, que avaliou o impacto da SAOS na incidência de HAS. Nesse estudo, 2.470 participantes normotensos de vários centros foram acompanhados por cinco anos e divididos em subgrupos de acordo com o IAH. Ao final do estudo, foi observada uma associação fraca e não significativa entre SAOS e surgimento de HAS após correção para o IMC, ao contrário do que havia sido publicado pelo mesmo grupo na análise transversal do mesmo estudo (O'Connor *et al.*, 2009).

A AOS induz hipóxia intermitente associada à retenção de CO_2 , o que acarreta queda da saturação de O_2 e consequente disfunção autonômica expressa por vasoconstrição periférica (Somers *et al.*, 1989). Durante cada episódio de apneia/hipopneia obstrutiva, a inspiração forçada contra a via aérea ocluída é acompanhada de uma pressão negativa intratorácica. À medida que a apneia se prolonga, acentuam-se a hipoxemia e a hipercapnia, levando à vasoconstrição pulmonar. Ocorre, por outro lado, estimulação do sistema nervoso simpático, com vasoconstrição sistêmica e hipertensão arterial, podendo em alguns casos a PA sistólica alcançar níveis significativamente elevados após um episódio de apneia, mesmo em indivíduos com PA normal durante a vigília (Strohl *et al.*, 1994).

O mecanismo mais notável pelo qual a AOS pode aumentar a PA é através do aumento agudo ou crônico da atividade simpática. Este efeito não é limitado a apneia

aguda, porém se manifesta como aumento sustentado na ativação simpática que permanece durante todo o dia (Phillips & O'Driscoll, 2013). A ativação do sistema nervoso simpático também está associada a uma produção aumentada de catecolaminas durante a noite, que são liberadas para a circulação, contribuindo para o desenvolvimento da HAS sustentada (Kohler & Stradling, 2013). Outros fatores que podem contribuir para a elevação sustentada da PA na AOS são inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial (Phillips & O'Driscoll, 2013).

Os resultados do presente estudo evidenciaram que a PA sistólica foi significativamente maior no grupo de obesos com AOS enquanto que, a PA diastólica não diferiu entre os dois grupos. Após ajuste para fatores de confundimento a diferença entre os grupos em relação a PA sistólica deixou de ser significativa. Esses resultados podem ser considerados como estando de acordo com os resultados do estudo de Kono e colaboradores (2007), que avaliaram a associação entre AOS e HAS em indivíduos não obesos. Um viés apresentado por esse estudo foi o percentual de pacientes hipertensos maior no grupo AOS (45% vs 15%; $p < 0,01$) (Kono *et al.*, 2007).

O estudo PROOF (*PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events*) SYNAPSE (*Autonomic nervous system activity, aging and sleep apnea/hypopnea*) (PROOF-SYNAPSE) avaliou o impacto dos microdespertares em 780 idosos saudáveis com média de idade de 68,7 anos, livres de distúrbios do sono. Foi verificada uma associação entre os despertares repetidos durante o sono com a elevação da PA sistólica e com o maior risco de hipertensão (Chouchou *et al.*, 2013).

O uso da CPAP se associou com redução significativa dos níveis tensionais em diversos estudos (Barbe *et al.*, 2012; Bottini *et al.*, 2012; Drager *et al.*, 2011). Entretanto, é importante destacar que além do tempo de uso da CPAP, tem-se observado que quanto maior a gravidade da apneia, maior é o benefício anti-hipertensivo (Gonzaga & Bertolami, 2013).

Drager e colaboradores (2011) evidenciaram queda na PA com o uso da CPAP em pacientes com AOS grave e pré-hipertensos ou com hipertensão mascarada. Essa queda foi observada na PA sistólica de forma significativa e uma tendência na PA diastólica (Drager *et al.*, 2011). Esse estudo sugere que o tratamento da AOS em fases iniciais pode prevenir o surgimento da HAS.

Ao final dos episódios de apneia a PA pode atingir valores tão elevados quanto 240/130 mmHg (Somers *et al.*, 1995). Este nível de estresse hemodinâmico ocorre em um momento de hipoxemia grave, hipercapnia e ativação adrenérgica (Somers *et al.*, 2008). Dimsdale e colaboradores (1995) examinaram as concentrações de catecolaminas plasmáticas e urinárias em 43 pacientes, incluindo hipertensos e normotensos com e sem AOS. Os pacientes hipertensos foram estudados pelo menos 3 semanas após o desmame da medicação anti-hipertensiva. Todos os pacientes consumiram dietas semelhantes e eram de idade e nível de obesidade similar. Os níveis de noradrenalina urinária de 24 horas foram significativamente mais elevados nos pacientes apneicos (58,2 ng vs 40,2 ng em não apneicos, $p < 0,002$). A norepinefrina urinária em apneicos foi aumentada durante o dia e noite. Os níveis de norepinefrina plasmática foram elevados em pacientes hipertensos tanto durante o sono quanto pela manhã ($p < 0,05$) (Dimsdale *et al.*, 1995). No presente estudo, a concentração plasmática de noradrenalina foi significativamente maior no grupo de obesos com AOS em comparação com o grupo de obesos sem AOS antes dos ajustes para fatores de confundimento. Esse achado contribui para enfatizar o aumento da atividade simpática (Ninemura *et al.*, 1998).

6.6 Apneia obstrutiva do sono, função endotelial e estresse oxidativo

A aterosclerose é um processo inflamatório da parede arterial que se inicia com a disfunção endotelial (Lau *et al.*, 2005; Ronti *et al.*, 2006). A disfunção endotelial precede as evidências angiográficas e ultrassonográficas da placa de ateroma, sendo considerada um preditor de DCV (Vanhoutte, 2009). O endotélio é considerado o principal regulador da homeostase vascular. Sob condições homeostáticas, ele mantém o tônus vascular normal e a fluidez do sangue, existindo pequena ou nenhuma expressão de fatores pró-inflamatórios (Widlansky *et al.*, 2003). Dentre as substâncias liberadas pelo endotélio, o NO desempenha um importante papel antiaterogênico, por apresentar propriedade antiinflamatória, antimitogênica e antitrombótica (Deanfield *et al.*, 2007; Vogel, 2008; Vanhoutte, 2009). Existem evidências de que a AOS afeta as

propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias, contribuindo para a progressão da aterosclerose (Drager *et al.*, 2005).

Sinais precoces de aterosclerose em indivíduos com SAOS diagnosticados por PSG foram descritos por Drager e colaboradores (2005) em um estudo que envolveu 12 voluntários saudáveis, 15 com SAOS leve a moderada e 15 com SAOS grave pareados por idade, gênero e IMC. Foram excluídos participantes portadores de HAS, DM, tabagismo e em uso de qualquer medicação. Os autores analisaram aspectos referentes à velocidade da onda de pulso, espessura da média intimal da carótida e diâmetro carotídeo. Os autores identificaram valores crescentes na velocidade de onda de pulso, espessura da média intimal da carótida e diâmetro carotídeo no grupo de indivíduos controle, com SAOS moderada e severa, respectivamente. Igualmente, descreveram uma correlação, independente entre o IAH, a velocidade da onda de pulso e a variabilidade da espessura íntima média. Os autores concluíram que estes achados reforçam a hipótese de que a SAOS desempenha um papel independente no processo fisiopatológico da aterosclerose (Drager *et al.*, 2005).

Jurado-Gamez e colaboradores (2011) avaliaram a hiperemia reativa isquêmica em pacientes com AOS e a relação com o estresse oxidativo. Foram acompanhados 69 pacientes do centro de sono da Espanha, sendo excluídos os pacientes com doenças crônicas ou medicações. Os pacientes com AOS em comparação com os pacientes sem AOS apresentam valores significativamente piores de hiperemia reativa isquêmica e níveis significativamente mais elevados de malondialdeído. Apenas o IDO explicou de forma independente a hiperemia reativa isquêmica enquanto que os níveis de malondialdeído apresentaram fraca relação com a hiperemia reativa isquêmica. Em pacientes com AOS grave, o tratamento com CPAP melhorou de forma significativa o estresse oxidativo e a função endotelial (Jurado-Gamez *et al.*, 2011).

Randby e colaboradores (2013), a partir de uma coorte de base populacional de 30.000 indivíduos, avaliaram 479 indivíduos com idade média de 48 anos priorizando aqueles que apresentavam alto risco para AOS. A prevalência de AOS encontrada foi de 55,5% e o RHI avaliado por PAT foi significativamente menor no grupo de indivíduos com AOS grave em comparação com os do grupo controle. Usando um modelo de regressão linear multivariada e após ajustes para fatores de risco convencionais, os

autores encontraram associação entre AOS e baixo RHI em mulheres, independente da pós-menopausa (Randby *et al.*, 2013).

A hipótese de que a AOS está associada com inflamação, estresse oxidativo e alterações na função endotelial foi demonstrada por Jurado-Gamez e colaboradores (2012) em um estudo prospectivo que avaliou a relação do índice de hiperemia isquêmica (avaliado por Laser-Doppler) com o estresse oxidativo e com as moléculas de adesão celular em pacientes obesos com AOS. Os pacientes foram subdivididos em dois grupos de acordo com a dessaturação de O₂. Grupo com dessaturação leve-moderada (IDO ≤ 30) e grupo com dessaturação grave (IDO > 30). O grupo com dessaturação grave apresentou valores significativamente mais elevados de IAH, malondialdeído, ICAM-1 e P-selectina ($p < 0,005$), bem como valores mais baixos do índice de hiperemia isquêmica ($p=0,001$) (Jurado-Gamez *et al.*, 2012). O que pode ser considerado como estando parcialmente de acordo com o presente estudo, que identificou, sem significância estatística, no grupo de obesos com AOS RHI mais baixo, além de valores médios mais elevados da ICAM-1, P-selectina e malondialdeído.

6.7 Avaliação de risco de apneia obstrutiva do sono pelo questionário de Berlim e escala de sonolência de Epworth

Os questionários têm sido utilizados de uma maneira custo-efetiva, como instrumento de rastreio da AOS, permitindo auxiliar o clínico na identificação dos indivíduos que devem ser encaminhados para a realização do exame de diagnóstico, ou que tenham prioridade na lista de espera para a sua realização (Flemons *et al.*, 2004; Ramachandran & Josephs, 2009).

No presente estudo o QB e a ESE não foram utilizados com o intuito de diagnosticar a AOS, mas como instrumentos para avaliação do risco, dado a praticidade de uso dos mesmos.

O QB, originalmente foi desenvolvido na língua inglesa como um instrumento de rastreamento para detecção de pacientes com alto risco de AOS no âmbito de cuidados

de saúde primários, tendo sido aplicado também no âmbito de cuidados secundários, com resultados variáveis (Netzer *et al.*, 1999; Gami *et al.*, 2004; Gus *et al.*, 2008; Ahmadi *et al.*, 2008). Netzer e colaboradores (1999) validaram o QB como teste de rastreio em cuidados de saúde primários, onde o questionário demonstrou um bom desempenho na identificação de pacientes de alto risco de AOS, $IDR > 5$, com valores de sensibilidade de 86% e especificidade de 77% (Netzer *et al.*, 1999).

A validação da versão em português do questionário em clínicas de sono identificou 68,4% da população estudada como de alto risco de AOS e 31,6% de baixo risco (Vaz *et al.*, 2011). No presente estudo, o QB foi capaz de identificar 65% dos participantes do grupo de obesos sem AOS e 76% do grupo de obesos com AOS como apresentando alto risco para AOS.

A ESE foi desenvolvida em 1991 por um médico australiano, Dr. John W. Murray. É utilizada desde então em todo o mundo, e já foi traduzida para várias línguas, inclusive para o português (Bertolazi *et al.*, 2009). Segundo Murray (1993), assim como qualquer outro questionário, a mensuração não é subjetiva apesar de depender da habilidade de leitura, compreensão e resposta honesta do paciente (Murray, 1993).

A ESE é considerada o melhor instrumento disponível para estimar a percepção de sonolência e tem sido largamente utilizada para avaliar a gravidade da sonolência e também para determinar quais os doentes com SAOS que devem ser tratados (Barbé *et al.*, 2010).

O valor de normalidade da escala tem sido questionado. Douglas (2003) preconiza o valor limite > 12 , baseado em um estudo britânico que mostrou que 95% das pessoas normais avaliadas tiveram o score de 11 (Douglas, 2003). No presente estudo, a ESE identificou 80% dos participantes do grupo de obesos sem AOS e 48% do grupo de obesos com AOS com sonolência diurna excessiva. O predomínio do gênero feminino no grupo de obesos sem AOS pode justificar essa diferença, pelo fato das mulheres referirem mais sintomas somáticos do que os homens (Barsky *et al.*, 2001)

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente estudo sugerem que em obesos:

- a) a AOS não se associa com: perfil lipídico, estresse oxidativo, atividade do sistema nervoso simpático, PA e função endotelial.
- b) a AOS está associada com valores mais elevados de glicemia.
- c) os valores elevados de CP se associam com parâmetros de gravidade da AOS.
- d) o aumento do IAH está associado com inflamação.
- e) a redução da saturação mínima de O₂, se associa com a resistência à insulina.
- f) a AOS está associada com maior faixa etária e ocorre com maior frequência em homens.

REFERÊNCIAS

- Ahbab S, Ataoğlu HE, Tuna M, Karasulu L, Çetin F, Temiz LÜ ,et al. Neck circumference, metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome. Evaluation of possible linkage. *Med Sci Monit.* 2013;19:111-7.
- Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, Shapiro CM. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath.* 2008;12:39-45.
- Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):285-93.
- American Academy of Sleep Medicine. Obstructive Sleep Apnea. [acesso em 2010 maio 3]. 2008. Disponível em: www.aasmnet.org.
- Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation.* 2003;107:1991-7.
- Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AL. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep.* 2009;32(4):447-70.
- Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(5):507-13.
- Atkeson A, Jelic S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(6):1327-35.
- Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, Jelic S. Endothelial function in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(5):351-62.
- Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens.* 2005;23:521-7.
- Barac A, Campia U, Panza JA. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension.* 2007;49:748-60.
- Barbé F, Duran-Cantolla J, Carmona C, De la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Effect of CPAP treatment on the incidence of cardiovascular events and hypertension in non-sleepy OSAS patients. A Long-term RCT. *AJRCCM.* 2010;181:A5559.

Barbe F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(20):2161-8.

Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50(2):417-23.

Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, et al. Snoring and sleep apnea: a population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1459-65.

Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, MennaBarreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35:877-83.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association of hypertension and sleep disordered breathing. *Arch Intern Med*. 2000;160:2289-95.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:608-13.

Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson KK. Effects of age on sleep apnea in men: Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:144-8.

Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1761-8.

Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2137-41.

Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;39:746-67.

Bottini P, Taranto-Montemurro L, Novali M, Bettinzoli M, Roca E, Andreoli C, et al. Effects of CPAP on systemic hypertension in OSAH: a monocentric, observational, cohort study. *Respir Med*. 2012;106(9):1329-34.

Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med*. 2009;122(12):1122-7.

Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373:82-93.

Brant LC, Barreto SM, Passos VM, Ribeiro AL. Reproducibility of peripheral arterial tonometry for the assessment of endothelial function in adults. *J Hypertens*. 2013;31(10):1984-90.

BRASIL, Lei nº 9.394 de 20 de Dezembro de 1996 - Lei de Diretrizes e Bases da Educação. [acesso em 2014 maio 7]. Disponível em: <
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9394.htm>

Bulcun E, Ekici M, Ekici A. Disorders of glucose metabolism and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Int J Clin Pract*. 2012;66(1):91-7.

Calhoun DA. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(3):189-95.

Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(2):115-22.

Campos-Rodriguez F, Perez-Ronchel J, Grilo-Reina A, Lima-Alvarez J, Benitez MA, Almeida-Gonzalez C. Long-term effect of continuous positive airway pressure on BP in patients with hypertension and sleep apnea. *Chest*. 2007;132(6):1847-52.

Can M, Açikgöz S, Mungan G, Bayraktaroğlu T, Koçak E, Güven B, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2006;129:233-7.

Cano-Pumarega I, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Miranda-Serrano E, Rubio R, Martínez-Null C, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1299-304.

Carlson J, Rangemark C, Hedner J. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. *J Hypertension*. 1996;14:577-84.

Carneiro G, Fontes FH, Togeiro SMGP. Consequências metabólicas na SAOS não tratada. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):43-6.

Chasens ER, Strollo PJ. Treatment of obstructive sleep apnea on insulin resistance: not an "anti-sugar pill". *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(2):150-1.

Chen PC, Guo CH, Tseng CJ, Wang KC, Liu PJ. Blood trace minerals concentrations and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(8):639-44.

Chouchou F, Pichot V, Pépin JL, Tamisier R, Celle S, Maudoux D, et al. Sympathetic overactivity due to sleep fragmentation is associated with elevated diurnal systolic blood

pressure in healthy elderly subjects: the PROOF-SYNAPSE study. *Eur Heart J.* 2013;34(28):2122-31.

Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisanis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath.* 2003;7:105-10.

Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine.* 2004;28(2):87-91.

Cizza G, Piaggi P, Lucassen EA, Jonge L, Walter M, Mattingly MS, et al. Obstructive sleep apnea is a predictor of abnormal glucose metabolism in chronically sleep deprived obese adults. *PLoS One.* 2013;8(5):e65400.

Clarenbach CF, West SD, Kohler M. Is obstructive sleep apnea a risk factor for diabetes? *Discov Med.* 2011;12(62):17-24.

Clark III D, Ahmed MI, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosterone: an update. *Can J Cardiol.* 2012; 28:318-25.

Clearfield MB. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *J Am Osteopath Assoc.* 2005;105:409-16.

Collop NA, Adkins D, Phillips BA. Gender differences in sleep and sleep-disordered breathing. *Clin Chest Med.* 2004;25(2):257-68.

Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25:735-41.

Cuhadaroğlu C, Utkusavaş A, Oztürk L, Salman S, Ece T. Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea. *Lung.* 2009;187(2):75-81.

Czerniawska J, Bieleń P, Pływaczewski R, Czystowska M, Korzybski D, Sliwiński P, et al. Metabolic abnormalities in obstructive sleep apnea patients. *Pneumonol Alergol Pol.* 2008;76(5):340-7.

Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope.* 2008;118(2):339-47.

Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax.* 1992;47(2):101-5.

Davila-Cervantes A, Dominguez-Cherit G, Borunda D, Gamino R, Vargas-Vorackova F, Gonzalez-Barranco J, et al. Impact of surgically-induced weight loss on respiratory function: a prospective analysis. *Obes Surg*. 2004;14:1389-92.

Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.

Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.

De Torres-Alba F, Gemma D, Armada-Romero E, Rey-Blas JR, López-de-Sá E, López-Sendon JL. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease: from pathophysiology to clinical implications. *Pulm Med*. 2013;2013:768064.

Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen J. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep*. 1995;18(5):377-81.

Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134(4):686-92.

Douglas NJ. The obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Practical Neurology*. 2003;3(1):22-9.

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.

Drager LF, Jun JC, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: Implications for atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010a;17(2):161-5.

Drager LF, Ladeira RT, Brandão-Neto RA, Lorenzi-Filho G, Benseñor IM. Síndrome da apneia obstrutiva do sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica. Evidências atuais. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(5):531-6.

Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJNN, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One*. 2010b;5(8):e12065

Drager LF, Pedrosa RP, Diniz PM, Diegues-Silva L, Marcondes B, Couto RB, et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2011;57(3):549-55.

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.

- Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:685-9.
- Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:934-9.
- Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1051:340-50.
- Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007;13:355-62.
- Eisen A, Benderly M, Goldbourt U, Haim M. Is serum uric acid level an independent predictor of heart failure among patients with coronary artery disease? *Clin Cardiol*. 2013;36(2):110-6.
- Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Cowley MA. Leptin resistance and obesity. *Obesity*. 2006;14:254S-8S.
- Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988;11(1):3-20.
- Fernández-Lahera J, Río FG, Carpio C, Casitas R, Fernández I, del Río R, et al. Estudio del ácido úrico en pacientes con apnea del sueño y su posible interés como marcador de hipoxia intermitente. *Vigilia y Sueño*. 2013;25(2):1-12.
- Fisher D, Pillar G, Malhotra A, Peled N, Lavie P. Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med*. 2002;96:337-43.
- Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO, Wheatley J. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:668-72.
- Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1279-85.
- Ford ES. Factor analysis and defining the metabolic syndrome. *Ethn Dis*. 2003;13(4):429-37.
- Formiguera X, Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:1125-46.

- 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*. 2009a;169(17):1619-26.
- Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009b;32(6):1017-9.
- Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(8):875-88.
- Friedewald WT, Levy RL, Fredckson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-503.
- Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1835-9.
- Gami AS, Olson EJ, Win KS, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death : A longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):610-6.
- Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32:869-94.
- Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110:364-7.
- Gaudette E; kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon*. 2010;50:31-50.
- Ge X, Han F, Huang Y, Zhang Y, Yang T, Bai C, Guo X. Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality? *PLoS One*. 2013;8(7):e69432.
- George CF. Diagnostic techniques in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis*. 1999;41(5):355-66.
- Gomes F; Telo DF; Souza HP; Nicolau JC; Halpern A; Júnior CVS. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arq. Bras. Cardiol*. 2010;94(2):273-9.
- Gonzaga C, Bertolami A. Atualizações em apneia obstrutiva do sono e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2013;20(1):10-7.
- Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension*. 2004;43(3):518-24.

Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.

Grunstein R, Wilcox I, Yang TS, Gould Y, Hedner J. Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17:533-40.

Guardiano SA, Scott JA, Ware JC, Schechner SA. The long-term results of gastric bypass on indexes of sleep apnea. *Chest*. 2003;124:1615-9.

Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science*. 1973;181:856-8.

Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, De Abreu Silva EO, Moreira LB, Fuchs SC, et al. Risk for obstructive sleep apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens*. 2008;21:832-5.

Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdts S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):757-64.

Haggström FM, Zettler EW, Fam CF. Apneia obstrutiva do sono e alterações cardiovasculares. *Scientia Medica*. 2009;19(3):122-8.

Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour Schahin S, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J*. 2003;22:251-7.

Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, Radespiel-Troger M, Fuchs FS, Hahn EG, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004;71:252-9.

Hirotsu C, Tufik S, Guindalini C, Mazzotti DR, Bittencourt LR, Andersen ML. Association between uric acid levels and obstructive sleep apnea syndrome in a large epidemiological sample. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e66891.

Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J*. 1989;2(7):613-22.

Imadojemu VA, Gleeson K, Quraishi SA, Kunselman AR, Sinoway LI, Leuenberger UA. Impaired vasodilator responses in obstructive sleep apnea are improved with continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:950-3.

Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnoea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:670-6.

Ip MS, Lam B, Tang LC, Lauder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest*. 2004a;125:127-34.

Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118:580-6.

Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004b;169(3):348-53.

Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*. 2012;17:32-42.

Isono, S. Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management. *Anesthesiology*. 2009;110(4):908-21.

Itamar Medical. [acesso em 2013 fev 7]. Disponível em: www.itamar-medical.com

Jaffe LM, Kjekshus J, Gottlieb SS. Importance and management of chronic sleep apnoea in cardiology. *Eur H J*. 2013;34:809-15.

Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SL. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: Role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(3):261-72.

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;117:2270-8.

Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation*. 2010;121(8):1014-21.

Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, Harlid R, Rossner S, Granath F, et al. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomized controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b4609.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.

Jordan AS, McEvoy RD, Edwards JK, Schory K, Yang CK, Catcheside PG, et al. The influence of gender and upper airway resistance on the ventilatory response to arousal in obstructive sleep apnoea in humans. *J Physiol*. 2004;558(Pt 3):993-1004.

- Jurado-Gómez B, Fernandez-Marin M C, Gómez-Chaparro J L, Muñoz-Cabrera L, Lopez-Barea J, Perez-Jimenez F, et al. Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011;37:873-9.
- Jurado-Gómez B, Bujalance CC, Caballero LB, Marin CH, Muñoz LC, Perez-Jimenez F, et al. Association of cellular adhesion molecules and oxidative stress with endothelial function in obstructive sleep apnea. *Intern Med*. 2012;51(4):363-8.
- Kajaste S, Brander PE, Telakivi T, Partinen M, Mustajoki P. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med*. 2004;5:125-31.
- Kallianos A, Trakada G, Papaioannou T, Nikolopoulou I, Mitrakou A, Manios E, et al. Glucose and arterial blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(14):1932-7.
- Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: Clinical features. *Sleep*. 2002;25:412-9.
- Kapur V, Blough DK, Sandblom RE, Hert R, de Maine JB, Sullivan SD, et al. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep*. 1999;22(6):749-55.
- Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102:2607-10.
- Kenchiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13.
- Kiely JL, Mc Nicholas WT. Overview and historical perspectives of sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Mon*. 1998;3:1-8.
- Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1108-13.
- Kim NH. Obstructive sleep apnea and abnormal glucose metabolism. *Diabetes Metab J*. 2012;36:268-72.
- Kim NH, Cho NH, Yun CH, Lee SK, Yoon DW, Cho HJ, et al. Association of obstructive sleep apnea and glucose metabolism in subjects with or without obesity. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3909-15.
- Kohler M, Stradling JR. OSA and hypertension: do we know all the answers? *Chest*. 2013;144(5):1433-5.

Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(12):677-85.

Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest.* 2007;131(5):1387-92.

Kopin IJ. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev.* 1985;37(4):333-64.

Kougiass P, Chai H, Lin PH, Yao Q, Lumsden AB, Chen C: Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *J Surg Res.* 2005; 126:121-9.

Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care.* 2003;26:1745-51.

Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, Wingard DL, Mason WJ, Mullaney DJ. Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40-64 years: a population-based survey. *Sleep.* 1997;20:65-76.

Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J JR, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An Update for 2005. *Sleep.* 2005;28(4):499-521.

Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J.* 2003;146:168-74.

Kuvin JT. Assessment of peripheral vascular endothelial function in the ambulatory setting. *Vasc Med.* 2007;12:13-6.

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004;23:1430-53.

Laaban JP, Daenen S, Léger D, Pascal S, Bayon V, Slama G, et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2009;35(5):372-7.

Lam JCM, Lui M, Ip M. Diabetes and metabolic aspects of OSA. *Eur Respir Mon.* 2010a;50:189-215.

Lam JC, Sharma SK, Lam B. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history. *Indian J Med Res.* 2010b;131:165-70.

Lam JCM, Mak JCWM, Ip MSM. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology*. 2012;17:223-36.

Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(5):H2031-41.

Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of CPAP treatment. *J Mol Neurosci*. 2003;21:57-63.

Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1467-84.

Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004;27:123-8.

Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome. An oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7:35-51.

Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J*. 2000;320:479-82.

Lefebvre B, Pépin JL, Baguet JP, Tamisier R, Roustit M, Riedweg K, et al. Leukotriene B4: early mediator of atherosclerosis in obstructive sleep apnoea? *Eur Respir J*. 2008;32(1):113-20.

Lelakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:775-89.

Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, Parati G. Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):333-52.

Lima AMJ, Franco CMR, Castro CMMB, Bezerra AA, Ataide L, Halpern A. Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on oxidative stress and adiponectin levels in obese patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2010;79(5):370-6.

Lindberg E. Epidemiology of OSA. *Eur Respir Mon*. 2010;50:51-68.

Lohman TG. *Advances in body composition assessment: current issues in exercise series*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1992.

Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:720-8.

Lopez-Jimenez F, Kuniyoshi FHS, Gami A, Somers VK. Obstructive sleep apnea: Implications for cardiac and vascular disease. *Chest*. 2008;133:793-804.

Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol*. 2009;106:1538-44.

Machado UF, Schaan BD, Seraphim PM. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):177-89.

McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(2):190-5.

McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007;29:156-78.

McNicholas WT, Javaheri S. Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin*. 2007;2:539-47.

Mailing TJB, Dollery CT, Hamilton CA. Clonidine and sympathetic activity during sleep. *Clin Sci*. 1979;57:509-14.

Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002; 360:237-45.

Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012; 307:2169-76.

Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-53.

Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña JJ, Martínez TG, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29(5):951-7.

Martinez-Rivera C, Abad J, Fiz JA, Rios J, Morera J. Usefulness of truncal obesity indices as predictive factors for obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity*. 2008;16:113-8.

Martin SE, Mathur R, Marshall I, Douglas NJ. The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J*. 1997;10(9):2087-90.

Martins AB; Tufik S, Moura SMGPT. Síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono. *Fisiopatologia*. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):36-43.

- Masserini B, Morpurgo PS, Donadio F, Baldessari C, Bossi R, Beck-Peccoz P, et al. Reduced levels of adiponectin in sleep apnea syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:700-5.
- Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:625-30.
- Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):587-96.
- Morgenstern M, Wang J, Beatty N, Batemarco T, Sica AL, Greenberg H. Obstructive sleep apnea: an unexpected cause of insulin resistance and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):187-204.
- Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):280-3.
- Murray JW. Daytime Sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea: the Epworth Sleepiness Scale. *Chest.* 1993;103(1):30-6.
- Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:487-92.
- 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.
- Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165(20):2408-13.
- Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, et al. Sleep Heart Health Study Research Group. Relationship of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2001;154(1):50-9.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep disordered breathing sleep apnoea and hypertension in large community based study. *JAMA.* 2000;283:1829-36.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.

Minemura H, Akashiba T, Yamamoto H, Akahoshi T, Kosaka N, Horie T. Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med.* 1998;37(12):1009-13.

Noal RB, Menezes AMB, Canini SF, Siqueira FV. Ronco habitual e apneia obstrutiva observada em adultos: estudo de base populacional, Pelotas, RS. *Rev Saúde Pública.* 2008;42(2):224-33.

Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension Res.* 2007;30:669-76.

Norman D, Loredó JS, Nelesen RA, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Ziegler MG, et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006;47(5):840-5.

O'Brien LM, Bullough AS, Shelgikar AV, Chames MC, Armitage R, Chervin RD. Validation of Watch PAT 200 against polysomnography during pregnancy. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(3):287-94.

O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(12):1159-64.

O'Donnell C, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Schwartz AR, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1477-84.

Ogretmenoglu O, Suslu AE, Yucel OT, Onerci TM, Sahin A. Body fat composition: a predictive factor for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 2005;115(8):1493-8.

Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure - possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J.* 2005;69:221-6.

Oksenberg A, Khamaysi I, Silverberg DS, Tarasiuk A. Association of body position with severity of apneic events in patients with severe nonpositional obstructive sleep apnea. *Chest.* 2000;118:1018-24.

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. *Clin Nutr.* 2009;28(1):46-51.

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(2):123-31.

Oyama J, Yamamoto H, Maeda T, Ito A, Node K, Makino N. Continuous positive airway pressure therapy improves vascular dysfunction and decreases oxidative stress in patients with the metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol.* 2012;35(4):231-6.

Ozturk L, Unal M, Tamer L, Celikoglu F. The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:538-40.

Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013;41:523-38.

Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102:2165-8.

Pedrosa RP, Drager LF, Lorenzi-Filho G. Apneia do sono e hipertensão. *Hipertensão* 2009;12(4):124-7.

Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Eur Respir J.* 1999;13:179-84.

Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000a;284(23):3015-21.

Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000b;342:1378-84.

Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279:234-7.

Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep.* 2013;5:43-52.

Phillips BG, Somers VK. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5(5):380-5.

Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein RR. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:355-61.

Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*. 2002;57:75-6.

Pillar B, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea. The chicken or the egg? *Diab Care*. 2008;31:S303-9.

Pillar G, Peled N, Katz N, Lavie P: Predictive value of specific risk factors, symptoms and signs, in diagnosing obstructive sleep apnoea and its severity. *J Sleep Res*. 1994a;3:241-4.

Pillar G, Peled R, Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest*. 1994b;106:1702-4.

Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Sleep apnea, aldosterone, and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):371-80.

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* (1985). 2012;112(10):1637-43.

Prabhakar NR. Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:859-60.

Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT et al. Sleep disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000132.

Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):521-30.

Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:677-82.

Punjabi NM. The Epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc AM Thorac Soc*. 2008;5;136-43.

Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2009;110:928-39.

Randby A, Namtvedt SK, Hrubos-Strøm H, Einvik G, Somers VK, Omland T. Sex-dependent impact of OSA on digital vascular function. *Chest*. 2013;144(3):915-22.

Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea and Incident Stroke: The Sleep Heart Health Study *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269-77.

Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(12):1590-5.

Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Sleep Heart Health Study. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care.* 2003;26(3):702-9.

Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:669-75.

Rice TB, Foster GD, Sanders MH, Unruh M, Reboussin D, Kuna ST, et al. The relationship between obstructive sleep apnea and self-reported stroke or coronary heart disease in overweight and obese adults with type 2 diabetes mellitus. *Sleep.* 2012;35(9):1293-8.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.

Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea. Implications for treatment. *Chest.* 2010;137(3):711-9.

Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(4):355-65.

Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax.* 2009;64:631-6.

Ryan S, Nolan GM, Hannigan E, Cunningham S, Taylor C, McNicholas WT. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax.* 2007;62:509-14.

Sanner BM, Kollhossner P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2004;23:601-4.

Schäfer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold L, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2002;122(3):829-39.

Schulz R, Blau A, Börgel J, Duchna HW, Fietze I, Koper I, et al. Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J.* 2007;29:1201-5.

Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:494-8.

Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:185-92.

Schwartz AR, Patil SP, Squier S, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL. Obesity and upper airway control during sleep. *J Appl Physiol.* (1985)2010;108(2):430-5.

Seneviratne U, Puvanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors. *Sleep Med.* 2004;5:339-43.

Sforza E, Addati G, Cirignotta F, Lugaresi E. Natural evolution of sleep apnoea syndrome: a five year longitudinal study. *Eur Respir J.* 1994;7:1765-70.

Sforza E, Krieger J. Daytime sleepiness after long-term continuous positive airway pressure (CPAP) treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci.* 1992;110:21-6.

Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath.* 2010;14(2):131-6.

Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnoea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003;290:1906-14.

Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2277-86.

Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Chaturvedi P. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2007;8:12-7.

Sharma SK, Vasudev C, Sinha S, Banga A, Pandey RM, Handa KK. Validation of the modified Berlin questionnaire to identify patients at risk for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Indian J Med Res.* 2006;124:281-90.

Shimizu Y, Nagaya N, Satoh T, Uematsu M, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Serum uric acid level increases in proportion to the severity of pulmonary thromboembolism. *Circ J.* 2002;66:571-5.

Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med.* 1997;241(1):11-8.

Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax*. 2007;62(10):868-72.

Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr Res*. 1998;18(10):1649-59.

Simpson L, Mukherjee S, Cooper MN, Ward KL, Lee JD, Fedson AC, et al. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010;33(4):467-74.

Smith ML, Pacchia CF. Sleep apnoea and hypertension: role of chemoreflexes in humans. *Exp Physiol*. 2007;92(1):45-50.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(1):1-19.

Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileiras de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(1):1-51

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. [acesso em 2012 jan 10]. 2009. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf.

Sociedade Brasileira de Hipertensão. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI *Rev Bras Hipertens*. 2010;13:1-66.

Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes brasileiras de doença renal crônica. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol*. 2004;3 (suppl 1):1-3.

Somers VK, Dyken M, Clary M, Abboud F. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904.

Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol*. 1989;67(5):2101-6.

Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In

collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008 ;118(10):1080-111.

Somers VK. Sleep: a new cardiovascular frontier. *N Engl J Med*. 2005;353:2070-3.

Soose RJ, Yetkin O, Strollo PJ. Laboratory evaluation of OSA. *Eur Resp Mon*. 2010; 50:121-35.

Spiegel K, Leproult R, Cauter EV. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet*. 1999;354(9188):1435-9.

Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax*. 1991;46(2):85-90.

Strohl KP, Novak RD, Singer W, Cahan C, Boehm KD, Denko CW et al. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep*. 1994;17(7):614-8.

Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA-UNICAMP.- Versão II.- 2.ed. - Campinas, SP: NEPA-UNICAMP, 2006. [acesso em 2010 maio 4]. Disponível em: <http://www.unicamp.br/nepa/taco>.

Tangerina RP, Martinho FL, Togeiro SM, Gregório LC, Tufik S, Bittencourt LR. Clinical and polysomnographic findings in class III obese patients. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008;74(4):579-2.

Tkacova R; Dorkova Z. Clinical presentations of OSA in adults. *Eur Respir Mon*. 2010;50:86-103.

Togeiro SM, Carneiro G, Ribeiro Filho FF, Zanella MT, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. Consequences of obstructive sleep apnea on metabolic profile: a Population-Based Survey. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(4):847-51.

Tokuda F, Sando Y, Matsui H, Koike H, Yokoyama T. Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med*. 2008;47(21):1843-9.

Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos L, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens*. 2011;20:1-7.

Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.

Tuomilehto HPI, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, 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.

- Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *AM J Respir Crit Care Med*. 2004;169:168-73.
- Valencia-Flores M, Orea A, Castano VA, Resendiz M, Rosales M, Rebollar V, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2000;8:262-9.
- Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Cir J*. 2009;73:595-601.
- Vatansever E, Surmen-Gur E, Ursavas A, Karadag M. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath*. 2011;15(3):275-82.
- Vaz AP, Drummond M, Mota PC, Severo M, Almeida J, Winck JC. Translation of Berlin Questionnaire to Portuguese language and its application in OSA identification in a sleep disordered breathing clinic. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(2):59-65.
- Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G. Adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:3-10.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 2003;254:32-44.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin H, et al. Sleep Apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1151-8.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(5):1313-6.
- Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(4):211-23.
- Vogel R. Listening to the endothelium a story of signal and noise. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1965-6.
- Wahner-Roedler DL, Olson EJ, Narayanan S, Sood R, Hanson AC, Loehrer LL, et al. Gender-specific differences in a patient population with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Gend Med*. 2007;4(4):329-38.

- Weimin L, Rongguang W, Dongyan H, Xiaoli L, Wei J, Shiming Y. Assessment of a portable monitoring device Watch PAT 200 in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(12):3099-105.
- WHO-World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series (894). Geneva, 2000.
- WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS). Geneva, World Health Organization (WHO), 2008. [acesso em 2013 fev 7]. Disponível em: <http://www.who.int/chp/steps/manual/en/index.html>.
- Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1149-60.
- Wilcox I, Collins FL, Grunstein RR, Hedner J, Kelly DT, Sullivan CE. Relationship between chemosensitivity, obesity and blood pressure in obstructive sleep apnoea. *Blood Press.* 1994;3:47-54.
- Wisse BE. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2792-800.
- Wolk R, Svatikova A, Nelson CA, Gami AS, Govender K, Winnicki M, Somers VK: Plasma levels of adiponectin, a novel adipocyte derived hormone, in sleep apnea. *Obes Res.* 2005;12:186-90.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353:2034-41.
- Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2005;127:1674-9.
- Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes.* 2009;33:54-66.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation.* 2003;107:1129-34.
- Young JB, Landsberg L. Sympathetic nervous system in hypertension. In: Brenner B, Stein JH, eds. *Hypertension: Contemporary Issues in Nephrology.* New York: Churchill Livingstone. 1981;100-41.
- Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997a;20(9):705-6.

Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-78.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-5.

Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997b; 157:1746-52.

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea - A Population Health Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217-39.

Youssef HAA, Elshazly MI, Rashed LA, Sabry IM, Ibrahim EK. Insulin resistance in obstructive sleep apnea. *Egyptian J Chest Diseases and Tuberculosis*. 2014;63(1):133-9.

Yuceege M, Firat H, Demir A, Ardic S. Reliability of the Watch PAT 200 in detecting sleep apnea in highway bus drivers. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(4):339-44.

Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-8.

Xu W, Chi L, Row BW, Xu R, Ke Y, Xu B, et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience*. 2004;126(2):313-23.

Zhan G, Serrano F, Fenik P, Hsu R, Kong L, Pratico D, et al. NADPH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:921-9.

Zhang J, Wang CY, Wang NY, Liu JQ, Du JY, Zhou GX, et al. Evaluation of a portable device based on peripheral arterial tone in the detection of obstructive sleep apnea. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2012;47(2):112-6.

Zhang XL, Yin KS, Mao H, Wang H, Yang Y. Serum adiponectin level in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chin Med J. (Engl)* 2004;117:1603-6.

Zizi F, Giardin JL, Clinton DB, Gbenga O, Foster CB, McFarlane SL. Sleep duration and the risk of diabetes mellitus: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights. *Curr Diab Rep*. 2010;10(1):43-7.

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do Estudo: **Relação da apneia obstrutiva do sono com a função endotelial, biomarcadores inflamatórios e atividade simpática em indivíduos obesos**

Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Local: Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX

Endereço: Av. 28 de Setembro, 87 – 3º andar - sala 361; 363 e 363. Vila Isabel. CEP 20.551-030

Tels: (21) 2334-2063 / (21) 2587-6836 / (21) 9959-3780

TeI CEP / HUPE – Comitê de Ética em Pesquisa (21) 2587-6353

Pesquisadores: Luciene da Silva Araújo

Antonio Felipe Sanjuliani

Márcia Regina Simas G. Torres

Nádia Maria Lopes Amorim

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica no CLINEX.

Estou ciente e autorizo minha participação na pesquisa sobre a avaliação da função endotelial, composição corporal, perfil metabólico, atividade simpática e níveis de pressão arterial em indivíduos obesos com apneia obstrutiva do sono. O presente estudo será realizado no Laboratório da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Declaro que entendi que este trabalho tem como objetivo fazer o diagnóstico e conhecer o efeito da apneia obstrutiva do sono sobre a pressão arterial e os processos iniciais da aterosclerose.

Fui orientado que receberei todas as informações necessárias para a realização de todos os exames. Declaro também ter entendido que serei submetido à avaliação do estado nutricional, pressão arterial, coleta de sangue, avaliação não invasiva da função endotelial e da apneia obstrutiva do sono, fui informada também e estou ciente que não precisarei ficar internada para realização desses procedimentos. Os exames que serão realizados não apresentam risco ao paciente, sendo que a coleta do sangue será realizada com material descartável e acompanhado pelo pesquisador responsável.

Eu entendi que minha participação é voluntária, sendo livre para interrompê-la a qualquer momento, sem que isso afete meu tratamento. Receberei todos os esclarecimentos necessários sobre este estudo antes e durante a pesquisa.

Caso minhas visitas ao Hospital se derem com frequência maior que minhas consultas habituais terei meu transporte para ir e vir do Hospital pagos pelos responsáveis da pesquisa.

O sigilo e a confidencialidade das informações coletadas serão preservados, assim como minha identidade não será revelada. Cada amostra de material biológico fará parte de um banco de dados identificados por códigos específicos. Receberei informações sobre os resultados de todos os exames realizados e os mesmos serão utilizados com fins científicos, podendo ser publicados em revistas científicas, estando os registros disponíveis para uso da pesquisa.

Declaro que li e entendi o que me foi explicado.

		/	/	
Nome do paciente	Assinatura			Data
		/	/	
Nome do pesquisador	Assinatura e Identidade			Data

APÊNDICE B - Questionário de seleção



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - PGCM
Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX

**RELAÇÃO DA APNEIA DO SONO COM A FUNÇÃO ENDOTELIAL, BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS E ATIVIDADE SIMPÁTICA EM INDIVÍDUOS OBESOS**

FICHA DE SELEÇÃO DO PACIENTE

Nome: _____ E-mail.: _____ Data: ___/___/___

Data de Nascimento: ___/___/___ Idade(a): _____ (20-60) Fones: _____

Endereço: _____

Cor de pele: () B () NB Altura (m): _____ Peso (Kg): _____ IMC (Kg/m²): _____ (≥30 e ≤40Kg/ m²)

PA1: _____ x _____ PA2: _____ x _____ PA3: _____ x _____ Média PA: _____ x _____

(Limítrofe: Sistólica 139 mmHg / Diastólica 89 mmHg)

	SIM	NÃO	Desconhece
Tabagista?			
Utiliza algum suplemento dietético?			
Utiliza medicamentos para emagrecer, controlar a pressão arterial ou para controle da hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia (últimos 2 meses)?			
Apresentou modificações recentes (6 meses) no peso corporal, na ingestão alimentar ou na atividade física?			
Diabetes mellitus?			
Hipotireoidismo?			
Neuropatia periférica?			
Insuficiência hepática?			
Hipertensão arterial?			
Angina pectoris?			
Insuficiência cardíaca?			
Doença pulmonar, DPOC, asma?			
Dislipidemia?			
Doença vascular periférica?			
IRC (Cr >1,3 ou ClCr <60)?			
Histórico de inflamação aguda ou crônica; uso de corticóide?			
Refluxo gastroesofágico?			
História de infarto do miocárdio ou acidente vascular?			
Está grávida ou amamentando?			
Uso de marcapasso permanente?			
Tem deformidade do dedo anelar ou indicador?			
Fez simpatectomia cervical ou torácica bilateral?			
É portador de apneia do sono central ou tem padrão de respiração do tipo <i>Cheyne Stokes</i>			
Utiliza agentes bloqueadores α -adrenérgicos?			

Responder SIM a qualquer pergunta acima = exclusão

	Sim	Não
Tem interesse em participar do estudo e seguir as orientações fornecidas		
Disponibilidade para comparecer 2x ao hospital		

Responder NÃO a qualquer pergunta acima = exclusão

Inclui no estudo: SIM () NÃO ()

Pontuação na Escala de Epworth	>10 – Avaliar sonolência
Classificação no Questionário de Berlim	+ em 2 categ. – Alto risco AOS

Data da V0: ___/___/___ Orientar preparo para dosagem de catecolaminas, jejum e coleta de urina 12h.

APÊNDICE C - Orientação para a avaliação laboratorial, da composição corporal e da função endotelial

ORIENTAÇÃO PARA EXAMES DE SANGUE, AVALIAÇÃO CORPORAL E DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

Realização dos exames: ___/___/____, _____-feira. **Horário:** 8:30h

Local: Laboratório de Pesquisa Clínica do CLINEX – 3º andar do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Sala 361

Durante três dias, antes da coleta de sangue (desde ___/___/____, _____) observar as seguintes orientações:

- NÃO consumir CAFÉ, CHÁ MATE ou SUCOS DE FRUTAS (naturais ou artificiais);
- NÃO consumir frutas em geral (principalmente banana, abacate e manga);
- NÃO consumir CHOCOLATE, BAUNILHA (produtos que tenham baunilha) ou SORVETES;
- NÃO realizar exercícios físicos diferentes da sua rotina atual;
- NÃO consumir REFRIGERANTES ou BEBIDAS ALCOÓLICAS.

Guardar 12 h de JEJUM, ou seja, não comer ou beber líquidos desde as 21:00h. Água é permitida até 00h.

APÊNDICE D - Orientação para a coleta da urina de 12hORIENTAÇÃO PARA EXAME DE URINA DE 12 HORAS

Entrega da urina: ____/____/____, _____-feira. **Horário:** 8:30h

Local: Laboratório de Pesquisa Clínica do CLINEX – 3º andar do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Sala 361

No dia anterior ao exame (____/____/____, _____), às 18 horas urinar e desprezar a urina;

- Iniciar a coleta da urina a partir desse horário, durante um período de 12 horas, coletando todas as micções durante a noite, inclusive a primeira urina da manhã do dia seguinte até às 6h.
- Colher e armazenar a urina em frasco limpo de água mineral ou refrigerante de 2L, desde que lavado várias vezes em água corrente. Se necessário, utilizar um funil.
- Identificar o frasco com a urina, colocando seu nome completo e registro hospitalar, caso tenha.
- Todo o volume coletado deverá ser mantido refrigerado e entregue no CLINEX ao final da última coleta.

APÊNDICE E - Ficha de acompanhamento do paciente



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - PGCM
Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX

RELAÇÃO DA APNEIA DO SONO COM A FUNÇÃO ENDOTELIAL, BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E ATIVIDADE SIMPÁTICA EM INDIVÍDUOS OBESOS

FICHA DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE

1 – Identificação

Nome: _____ Reg.: _____ Data: ____ / ____ / ____
 Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Idade(a): _____ Fones: _____
 Endereço: _____
 Procedência: _____ Cor de pele: () B () NB Atividade Física: _____
 Escolaridade: _____ Início Obesidade: _____ Etilismo: _____
 Grau de Dificuldade no Uso do WatchPAT200: _____

2 - Avaliação Nutricional e Pressão Arterial

Data	Visita 1
Antropometria	
Peso corporal (kg)	
Altura (m)	
IMC (kg/m ²)	
Circ. cintura (cm)	
Circ. quadril (cm)	
Relação cintura quadril (RCQ)	
Circ. pescoço (cm)	
EndoPAT	
RHI	
AI	
FC	
WatchPAT	
RDI	
AHI	
Bioimpedância	
Ângulo de Fase (graus)	
Capacitância do corpo (pF)	
Resistência / Reactância (ohms)	
Distribuição de Massa	
TMB (kcal/dia)	
Massa Magra (kg / %)	
Massa Gorda (kg / %)	
Massa Celular Corporal (kg)	
Massa Extracelular (kg)	
ME/MCC	
Compartimentos de Água	
Água Corporal Total (L / %)	
Água Intracelular (L)	
Água Extracelular (L)	

3 - Avaliação Laboratorial

Data	Visita 1
Hematócrito(%)/ Hemoglobina(g/dL)	
Glicose (mg/dL)	
Insulina (µU/mL)	
HOMA	
Ureia (mg/dL)	
Creatinina (mg/dL)	
Colesterol total (mg/dL)	
HDL-colesterol (mg/dL)	
LDL-colesterol (mg/dL)	
Triglicerídeos (mg/dL)	
Ácido Úrico (mg/dl)	
TGO (U/L)	
TGP(U/L)	
Fosfatase Alcalina (U/L)	
Gama GT (U/L)	
T4 Livre (ng/dL)	
Sódio (mmol/L)	
Potássio (mmol/L)	
PCR-us (mg/dL)	
Adiponectina (ng/mL)	
Leptina (ng/mL)	
ICAM1 (ng/mL)	
VCAM1(ng/mL)	
E-Selectina (ng/mL)	
Adrenalina (pg/mL)	
Noradrenalina (pg/mL)	
Dopamina (pg/mL)	
Urina 12h	
Uréia	
Sódio / Magnésio	
Microalbuminúria (µg/min)	

APÊNDICE F - Orientação quanto ao uso do Watch-PAT 200®

itamar

Antes de usar o Watch-PAT200

- Remova a roupa apertada, relógio de pulso, anéis e demais jóias da sua mão não-dominante
- Tenha certeza que as unhas dos dedos indicador e anelar estão curtas
- Remova o esmalte e unhas postiças

Não coloque o equipamento ou o ative antes de ir para a cama dormir.

A malaleta contém

- Este Guia de Referência Passo a Passo
- Equipamento com o Bio Sensor PAT
- Sensor de Oximetria
- Sensor de ronco e posição (opcional)

Passo 1 – Opcional Colocando o Sensor de Ronco e Posição do Corpo

Nota: Será melhor colocar o Sensor de Ronco e Posição do Corpo com a ajuda de um espelho.

1 Passe o Sensor de Ronco e Posição do Corpo pela manga do pijama até a abertura do pescoço.

2 Remova o papel do Sensor de Ronco (pequeno adesivo redondo). Coloque o Sensor de Ronco na base do pescoço.

3 Fixe o Sensor de Ronco no lugar com uma fita adesiva apropriada.

4 Segure as abas de papel da parte de trás do sensor de posição do corpo. Puxe as abas de papel removendo-as do Sensor de Posição do Corpo enquanto posiciona no osso do peito.

Posicionamento do Sensor de Ronco e Posição do Corpo em homens.

Nota: Em mulheres posicione o Sensor de Posição do Corpo acima do peito

Passo 2 Colocando o Watch-PAT 200

5 Coloque o equipamento na mão não-dominante. Coloque o equipamento para baixo sobre uma superfície lisa, coloque no punho e feche a pulseira. Não feche a pulseira muito apertada.

Passo 3 Colocando o Oxímetro

6 Remova o papel até a metade dos furos.

7 Coloque o dedo anelar até a metade do adesivo. Dobre as abas laterais.

8 Remova todo o papel adesivo. Dobre a aba superior sobre o dedo.

9 Dobre a aba lateral.

10 Enrole a aba longa ao redor do dedo (não muito apertado).

11 **Posição adequada do Oxímetro:** certifique que a "linha pontilhada" está localizada na ponta do dedo.

Passo 4 Colocando o Bio Sensor PAT

12 Coloque todo o dedo indicador dentro do Sensor até sentir o final.

13 Destaque e remova o plástico protetor SUPERIOR para fora do sensor.

14 Destaque o plástico protetor INFERIOR e remova para fora do sensor.

ANEXO A - Questionário clínico de Berlim

CATEGORIA 1**1. Você ronca?** Sim Não Não sei**2. Seu ronco é:** Pouco mais alto que sua respiração? Tão mais alto que sua respiração? Mais alto do que falando? Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos?**3. Com que frequência você ronca?** Praticamente todos os dias 3-4 vezes por semana 1-2 vezes por semana Nunca ou praticamente nunca**4. O seu ronco incomoda alguém?** Sim Não**5. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?** Praticamente todos os dias 3-4 vezes por semana 1-2 vezes por semana Nunca ou praticamente nunca**CATEGORIA 2****6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?** Praticamente todos os dias 3-4 vezes por semana 1-2 vezes por semana Nunca ou praticamente nunca**7. Quando vc está acordado você se sente cansado, fadigado ou não sente bem?** Praticamente todos os dias 3-4 vezes por semana 1-2 vezes por semana Nunca ou praticamente nunca**8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?** Sim Não**CATEGORIA 3****9. Você tem pressão alta?** Sim Não Não sei

IMC=

Pontuação das perguntas:

Qualquer resposta circulada é considerada positiva

Pontuação das categorias:

Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1-5

Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6-8

Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC > 30 Kg/m²**Resultado final:**

2 ou mais categorias positivas indica alto risco para AOS

ANEXO B - Escala de sonolência de Epworth

Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?	Chance de cochilar 0 a 3
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metro andando por 1 hora sem parar	
5. Deitado para descansar a tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro parado por alguns minutos no durante trânsito	
Total	

- 0** - nenhuma chance de cochilar
1 - pequena chance de cochilar
2 – moderada chance de cochilar
3 - alta chance de cochilar

Dez ou mais pontos – sonolência excessiva que deve ser investigada

Fonte : Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-5.

ANEXO C - Aprovação do estudo pelo comitê de ética em pesquisa

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**



Rio de Janeiro, 03 de Fevereiro de 2011

Do: Comitê de Ética em Pesquisa

Prof.: Wille Oigman

Para: Aut. Luciene da S. Araújo – Orient. Prof. Antonio F. Sanjuliani/Nutrição

Registro CEP/HUPE: 2798/2010 (este número deverá ser citado nas correspondências referentes ao projeto)
CAAE: 0243.0.228.000-10

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto, "RELAÇÃO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO COM A FUNÇÃO ENDOTELIAL, BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E ATIVIDADE SIMPÁTICA EM INDIVÍDUOS OBESOS" aprovado, encontrando-se este dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o termo de consentimento livre e esclarecido.

O pesquisador deverá informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.

O Comitê de Ética solicita a V. S^ª., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

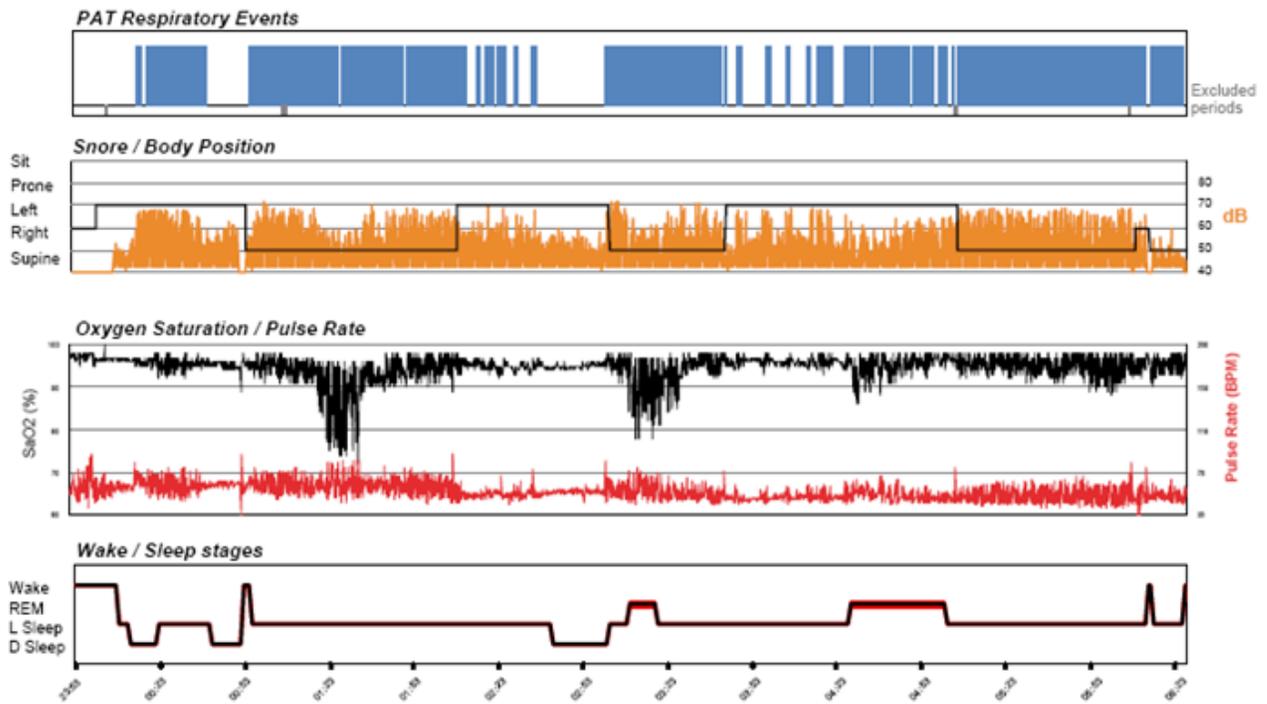
Prof. Wille Oigman
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO D - Relatório do Watch-PAT 200®

Sleep Report for Selected Time Range

Sleep Summary		Oxygen Saturation Statistics			
Start Study Time:	11:53:48 PM	Mean: 94	Minimum: 72	Maximum: 98	
End Study Time:	06:24:53 AM	Mean of Desaturations Nadirs (%): 91			
Total Study Time:	6 hrs, 31 min				
Sleep Time	6 hrs, 10 min				
% REM of Sleep Time:	11.3				
Respiratory Indices		Oxygen Desatur. %:			
	REM	NREM	Range		
pRDI:	60.0	56.7	57.1	4 - 9	10 - 20
pAHI:	60.0	54.2	54.8	>20	Total
ODI:	42.9	39.9	40.2	Events Number	215 28 5 248
		Total			
		86.7 11.3 2.0 100.0			
		Oxygen Saturation:			
		<90 <85 <80 <70			
		Duration (minutes):			
		18.8 9.5 4.7 0.0			
		Sleep %			
		5.1 2.6 1.3 0.0			
		Pulse Rate Statistics during Sleep (BPM)			
		Mean: 57 Minimum: N/A Maximum: 93			

Indices are calculated using valid sleep time of 6 hrs, 10 min.

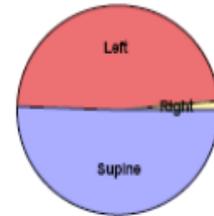


ANEXO D - Relatório do Watch-PAT 200® (cont.)

Sleep Report for Selected Time Range

Body Position Statistics

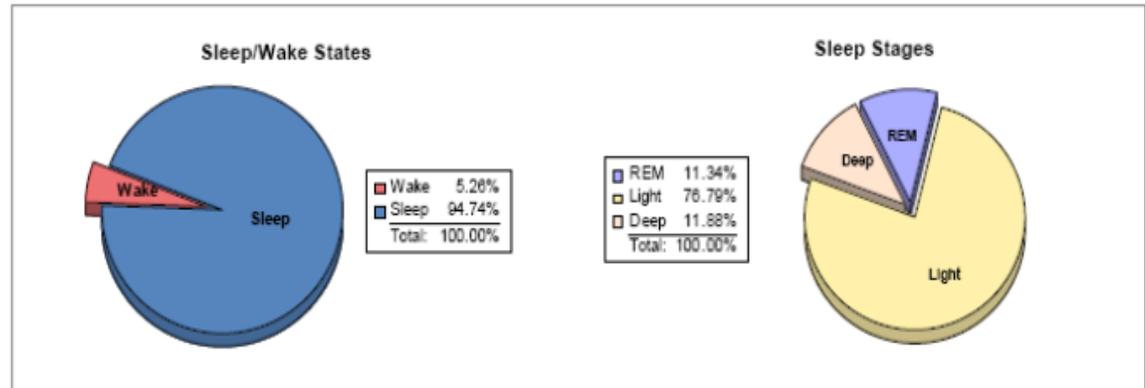
Position	Supine	Prone	Right	Left
Sleep (min)	187.8	0.0	4.4	178.3
Sleep %	50.7	0.0	1.2	48.1
pRDI	79.1	N/A	N/A	33.3
pAHI	78.8	N/A	N/A	29.0
ODI	65.7	N/A	N/A	13.5



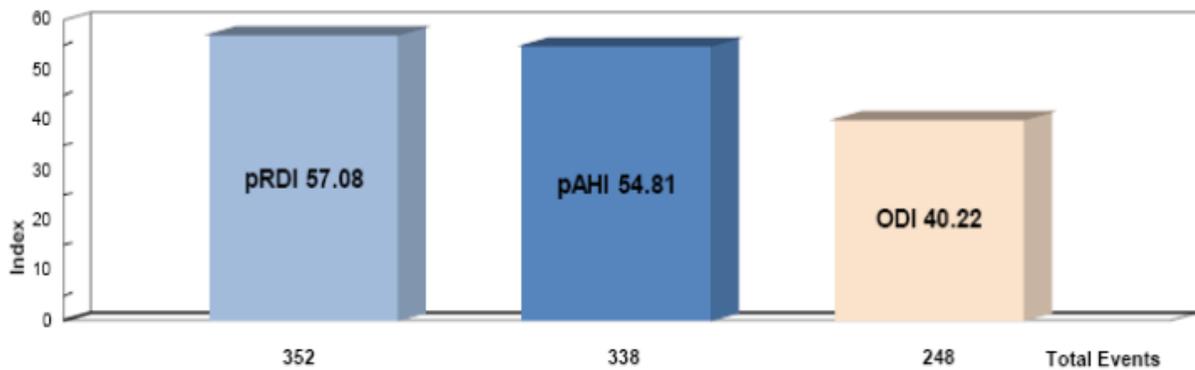
Snoring Statistics

Snoring Level (dB)	>40	>50	>60	>70	>80	>Threshold (45)	Mean: 51 dB
Sleep (min)	370.1	164.3	43.0	1.0	0.0	254.4	
Sleep %	99.9	44.3	11.6	0.3	0.0	68.7	

Sleep Stages Chart



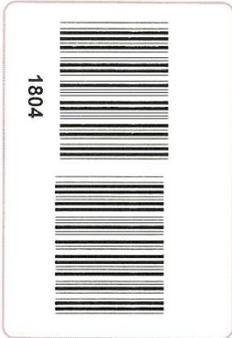
Respiratory Indices Chart



IMS Instituto de Medicina Social

Número

Nome



Não escreva nessa área



PRODUTO	QUANTIDADE			FREQUÊNCIA						
				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
Leite	1 copo	2 copos								
Iogurte (copo ou unidade)	1	2								
Queijo	1 fatia	2 fatias	3 fatias							
Requeijão	Anote só a frequência									
Manteiga ou Margarina	Anote só a frequência									
Visceras, Bucho, Fígado, Coração, Etc.	Anote só a frequência									
Bife Médio	1	2								
Carne de Porco	1 pedaço	2 pedaços								
Frango	1 pedaço	2 pedaços								
Salsicha ou Linguixa	1 média	2 médias	3 médias							
Peixe Fresco (Filé ou Posta)	1 filé	2 filés								
Sardinha ou Atum (lata)	Anote só a frequência									
1 Hambúrguer ou 4 Colheres de Carne Moída	1	2								
Pizza	1 pedaço	2 pedaços	3 pedaços							
Camarão	1 colher	2 colheres	3 colheres							
Bacon ou Toucinho	Anote só a frequência									
Alho	Anote só a frequência									
Cebola	Anote só a frequência									
Maionese (colher de chá)	1	2	3							
Salgadinhos, Kibe, Pastel, Etc.	1 unidade	2 unidades	3 unidades							
Sorvete (bola)	1	2	3							
Açúcar (colher de sobremesa)	1	2	3							
Caramelos ou Balas	Anote só a frequência									

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQÜÊNCIA							
				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
Lentilha, Ervilha Seca ou Grão de Bico	1 colher <input type="radio"/>	2 colheres <input type="radio"/>	3 colheres <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"/>
Alface	2 folhas <input type="radio"/>	3 a 4 folhas <input type="radio"/>	5 folhas <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"/>
Couve	1 colher <input type="radio"/>	2 colheres <input type="radio"/>	3 colheres <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"/>
Repolho	1 colher <input type="radio"/>	2 colheres <input type="radio"/>	3 colheres <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"/>
Laranja ou Tangerina	1 média <input type="radio"/>	2 médias <input type="radio"/>	3 médias <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"/>
Banana	1 média <input type="radio"/>	2 médias <input type="radio"/>	3 médias <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"/>
Mamão (fatia) ou Papaia (1/2 unidade)	1 <input type="radio"/>	2 <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"/>
Maçã (unidade)	1 <input type="radio"/>	2 <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"/>
Melancia ou Melão	1 fatia <input type="radio"/>	2 fatias <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"/>
Abacaxi	1 fatia <input type="radio"/>	2 fatias <input type="radio"/>	3 fatias <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"/>
Abacate	1/4 unidade <input type="radio"/>	1/2 unidade <input type="radio"/>	1 unidade <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"/>
Manga	1 unidade <input type="radio"/>	2 unidades <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"/>
Limão	Anote só a freqüência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Maracujá	Anote só a freqüência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uva	1/2 cacho <input type="radio"/>	1 cacho <input type="radio"/>	2 cachos <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"/>
Goiaba	1 média <input type="radio"/>	2 médias <input type="radio"/>	3 médias <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"/>
Pêra (unidade)	1 <input type="radio"/>	2 <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"/>
Chicória	1 colher <input type="radio"/>	2 colheres <input type="radio"/>	3 colheres <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"/>
Tomate (unidade)	1 <input type="radio"/>	2 <input type="radio"/>	3 <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"/>
Pimentão	Anote só a freqüência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chuchu	1 colher <input type="radio"/>	2 colheres <input type="radio"/>	3 colheres <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"/>
Abóbora (pedaço)	1 <input type="radio"/>	2 <input type="radio"/>	3 <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"/>
Abobrinha	1 colher <input type="radio"/>	2 colheres <input type="radio"/>	3 colheres <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"/>
Pepino (fatia)	1 ou 2 <input type="radio"/>	3 ou 4 <input type="radio"/>	5 ou 6 <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"/>
Vagem	1 colher <input type="radio"/>	2 colheres <input type="radio"/>	3 colheres <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"/>
Quiabo	1 colher <input type="radio"/>	2 colheres <input type="radio"/>	3 colheres <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"/>
Cenoura	1 colher <input type="radio"/>	2 colheres <input type="radio"/>	3 colheres <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"/>
Beterraba (fatia)	1 ou 2 <input type="radio"/>	3 ou 4 <input type="radio"/>	5 <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"/>
Couve-flor (ramos)	1 <input type="radio"/>	2 <input type="radio"/>	3 <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"/>
Ovos (unidade)	1 <input type="radio"/>	2 <input type="radio"/>	3 <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"/>

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQÜÊNCIA						
				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
Chocolate em Pó ou Nescau	1 colher <input type="radio"/>	2 colheres <input type="radio"/>	3 colheres <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	1 unidade <input type="radio"/>	2 unidades <input type="radio"/>	3 unidades <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	1 pedaço <input type="radio"/>		2 pedaços <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	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <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	1 xícara <input type="radio"/>	2 xícaras <input type="radio"/>	3 xícaras <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	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <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	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <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	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <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)	1 ou 2 <input type="radio"/>	3 ou 4 <input type="radio"/>	5 ou 6 <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	1 dose <input type="radio"/>	2 doses <input type="radio"/>	3 doses <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"/>
Alimentos enlatados: ervilha, azeitona, palmito, etc.				Anote só a freqüência			<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"/>
Churrasco				Anote só a freqüência			<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 logurte:

- 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