

EDUARDO ARAUJO PEREZ

Impacto da apneia obstrutiva do sono no status inflamatório crônico da síndrome metabólica

Tese apresentada para exame de defesa junto ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

SÃO PAULO

2025

EDUARDO ARAUJO PEREZ

Impacto da apneia obstrutiva do sono no status inflamatório crônico da síndrome metabólica

Tese apresentada para exame de defesa junto ao
Curso de Pós-Graduação da Faculdade de
Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em Ciências
da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Luis Vicente Franco de Oliveira
Coorientador: Prof. Dr. Wilson R. Freitas Júnior

SÃO PAULO

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Perez, Eduardo Araújo

Impacto da apneia obstrutiva do sono no status inflamatório crônico da síndrome metabólica./ Eduardo Araújo Perez. São Paulo, 2025.

Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Luís Vicente Franco de Oliveira

Coorientador: Wilson Rodrigues de Freitas Junior

1. Apneia obstrutiva do sono 2. Obesidade 3. Síndrome metabólica

BANCA EXAMINADORA DE DEFESA

Discente: Eduardo Araujo Perez

Orientador: Prof. Dr. Luis Vicente Franco de Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Wilson Rodrigues de Freitas Júnior

MEMBROS:

Prof. Dr. Celso De Castro Pocchini (Membro interno)

Prof. Dr. Elias Ilias Jirjos (Membro interno)

Prof. Dr. Rodolfo De Paula Vieira (Membro externo)

SUPLENTES:

Prof. Dr. Diego Galace De Freitas (Suplente Interno)

Prof. Dr. Rodrigo Antonio De Carvalho Andraus (Suplente Externo)

AGRADECIMENTOS

À Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, pela oportunidade.

Ao Prof. Dr. Wilson Rodrigues de Freitas Júnior que corroborou sobremaneira para essa realidade, tão sonhada. Grande exemplo a ser seguido.

E, por fim, ao Prof. Dr. Luís Vicente Franco de Oliveira. Muita gratidão por acreditar na ciência.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 OBESIDADE	1
1.2 OBESIDADE E INFLAMAÇÃO	7
1.3 DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS RELACIONADOS AO SONO	11
1.4 HIPOVENTILAÇÃO/HIPOXEMIA RELACIONADA AO SONO	13
1.5 OBESIDADE E DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO	14
1.6 SÍNDROME METABÓLICA E SONO	15
1.7 SÍNDROME METABÓLICA, SONO E INFLAMAÇÃO	17
2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	19
3. OBJETIVOS	20
3.1 OBJETIVO GERAL	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4. MATERIAIS E MÉTODOS	21
4.1 DESENHO DO ESTUDO E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	21
4.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES	23
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	23
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	23
4.5 PROTOCOLO DO ESTUDO	23
4.5.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	23
4.5.2 COLETA DE SANGUE, PREPARAÇÃO E ANÁLISE	24
4.5.3 POLISSONOGRAFIA COMPLETA NOTURNA BASAL	25
4.6 CÁLCULO AMOSTRAL	25
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
5. RESULTADOS	26
6. DISCUSSÃO	35
7. CONCLUSÃO	55
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
RESUMO	71
ABSTRACT	74
ANEXOS	75

1. INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade

A obesidade é atualmente um dos mais graves problemas de saúde pública. Sua prevalência vem crescendo acentuadamente nas últimas décadas, até mesmo nos países em desenvolvimento, o que a transformou em epidemia global. A prevalência mundial de obesidade tem aumentado assustadoramente nos últimos anos. Acreceu de 1%, em 1975, para 6 a 8% entre meninos e meninas, de 3 para 11% entre os homens e de 6 a 15% entre as mulheres em 2016 [1].

De acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em todo o mundo, a obesidade praticamente triplicou neste período. Em 2016, 39% dos adultos acima de 18 anos apresentavam sobrepeso, 13% eram obesos e mais de 340 milhões de crianças e adolescentes de 5 a 19 anos estavam com sobrepeso ou obesos. O fato mais preocupante é o de que 39 milhões de crianças com menos de 5 anos de idade apresentavam sobrepeso ou obesidade em 2020 [2]. Atualmente, mais de 1,6 bilhão de adultos em todo o mundo apresentam excesso de peso, dos quais 400 milhões estão obesos [3].

Em 2006, 11,8% da população brasileira estava obesa, com evolução para 19,8% em 2018. No ano de 2018 no Brasil, 55,7% da população adulta apresentava excesso de peso corporal e 19,8% (aproximadamente 20 milhões) apresentava obesidade caracterizando um aumento de 67,8 % da obesidade [4]. A Pesquisa Nacional de Saúde, realizada em 2019, pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em parceria com o Ministério da Saúde (MS), mostrou que o percentual de pessoas adultas com obesidade no país mais do que dobrou nos últimos 17 anos, indo de 12,2%, entre 2002 e 2003, para 26,8%, em 2019 [5].

No mesmo período, a proporção da população adulta com excesso de peso passou de 43,3% para 61,7%, representando quase dois terços dos brasileiros. Considerando os indivíduos com 18 anos ou mais, 25,9% apresentavam obesidade em 2019, o que representa 41,2 milhões de pessoas. Aproximadamente, 7,4 milhões de pessoas (33,7%) de 18 a 24 anos estavam com excesso de peso em 2019. Na faixa etária entre 40 e 59 anos, essa prevalência sobe para 70,3%, ou seja 39,5 milhões de pessoas [5].

Com o avanço da idade, a prevalência da obesidade aumenta proporcionalmente. Entretanto, na faixa etária de 60 anos ou mais, ela demonstra uma leve redução, em ambos os sexos. As mulheres têm uma maior prevalência quando comparadas aos homens em relação ao excesso de peso, exceto na faixa de 25 a 39 anos, em que os homens têm o percentual mais elevado. Em 2019, a obesidade atingia 29,5% das mulheres e 21,8% dos homens, enquanto o sobrepeso afetava 62,6% das mulheres e 57,5% dos homens [2].

Smith e colaboradores mostraram que em 2015 50% dos indivíduos obesos viviam em apenas 10 países (Estados Unidos da América, China, Índia, Rússia, Brasil, México, Egito, Alemanha, Paquistão e Indonésia) [6]. À medida que se consegue erradicar a miséria entre as camadas mais pobres da população, a obesidade desponta como um problema mais frequente e mais grave que a desnutrição [7,8].

O sobrepeso e a obesidade são caracterizados pela OMS quando o acúmulo de gordura corporal está aumentado a um volume que compromete a saúde e o bem-estar. O índice de massa corporal (IMC) é utilizado em todo o mundo para estratificar o sobrepeso e a obesidade em adultos, é obtido através do peso corporal em quilogramas dividido pelo quadrado de sua altura em metros (kg/m^2). Para a população adulta a OMS classifica o sobrepeso com um IMC maior ou igual a 25 e obesidade um IMC maior ou igual a 30 [2]. A partir desta classificação, a obesidade é estratificada em classe I (IMC de 30 a 34,9 kg/m^2), classe II (IMC de 35,0 a 39,9 kg/m^2) e classe III (IMC ≥ 40 kg/m^2) [2,9,10]. Em consideração ao subgrupo de pacientes com obesidade muito grave e em rápida expansão, foram criadas as classes IV (IMC ≥ 50 kg/m^2) e a classe V (IMC ≥ 60 kg/m^2) [11,12].

A obesidade surge de um balanço energético positivo, mantido ao longo do tempo. Os humanos obtêm a energia necessária a sobrevivência através da ingestão de alimentos e bebidas que é armazenada na condição de moléculas de alta energia e utilizada durante as funções metabólicas basais, atividades físicas e intelectuais e termogênese. No estado de repouso, o consumo de energia deveria se equilibrar com o gasto energético. No entanto, quando o consumo de energia excede o gasto de energia, 60-80% do excedente é armazenado como gordura [13].

O desequilíbrio entre demanda e oferta de energia é provocado por fatores genéticos, sociais, econômicos e pessoais. Destacam-se entre os fatores de risco nos adultos, os fatores genéticos, inatividade física e ou comportamentos sedentários, dieta, fatores socioeconômicos, uso de determinadas medicações (glicocorticoides, medicações antidiabéticas, antidepressivos e antipsicóticos), algumas condições clínicas (Síndrome de Cushing, hipotireoidismo e síndrome do ovário policístico) e colonizações de bactérias intestinais. Em crianças e adolescentes os fatores observados comumente são dieta, baixa adesão e/ou falta de atividades física e participação em esportes, ingestão de bebidas adoçadas, excesso de tempo diante da televisão e jogos eletrônicos [6].

Embora uma proporção muito pequena de casos de obesidade resulte de alterações monogênicas, o aumento da prevalência de obesidade (multifatorial) durante os últimos 50 anos é provavelmente devido a uma interação complexa de mudanças ambientais ("ambiente obesogênico") e a predisposição genética individual. Mesmo que os fatores ambientais exerçam uma forte influência no surgimento da obesidade, como estilo de vida sedentário combinado com ingestão de nutrição rica em energia e reduzido gasto energético, certamente existe uma base genética comum [14]. A obesidade é uma doença multifatorial resultante de um balanço energético positivo crônico, ou seja, quando a ingestão de energia na dieta excede o seu gasto. O excesso de energia é convertido em triglicerídeos, que são armazenados **como** tecido adiposo que se expandem, aumentando assim a gordura corporal e causando ganho de peso [15]. Quando o excesso de peso atinge valores elevados, com IMC ≥ 40 kg/m², a obesidade é considerada uma grave disfunção devido à associação com outras doenças causadas ou agravadas por ela, correspondendo à obesidade grau III, também denominada de obesidade grave [16].

As evidências clínicas e epidemiológicas que relacionam a obesidade como fator de risco para um amplo espectro de doenças cardiovasculares (DCV), incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS) [17,18], insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença cerebrovascular, anginas, fibrilação atrial (FA), arritmias ventriculares, morte cardíaca súbita, diabetes Mellitus tipo II (DM2) [19], distúrbios respiratórios do sono (DRS), destacando a apneia obstrutiva do sono (AOS) e apneia central do sono (ACS) e síndrome da hipoventilação e obesidade [20], artropatias degenerativas [21], dislipidemia, coronariopatias [22,23], disfunções respiratórias [24] e desajustes psicossociais [12,25-27].

A literatura indica que a morbimortalidade aumenta proporcionalmente ao IMC e o grau de obesidade em homens e mulheres. Dentre os efeitos diretos da obesidade destacam-se as adaptações estruturais e funcionais do sistema cardiovascular devido ao excesso de peso corporal, como também através dos efeitos das adipocinas na inflamação e na homeostase vascular, que leva a um quadro pró-inflamatório e pró-trombótico. Os efeitos indiretos são mediados por fatores de risco concomitantes de DCV, como resistência à insulina, DM2, adiposidade visceral, HAS e dislipidemia [12,26,28].

Quando os principais fatores de risco cardiovascular, DM2 e glicose plasmática em jejum elevada, obesidade abdominal, hipercolesterolemia e HAS são observados em um mesmo paciente, é caracterizado um quadro clínico denominado síndrome metabólica (SM). A definição de SM, proposta pelo *National Cholesterol Education Program - NCEP ATP III* é amplamente utilizada em todo o mundo e incorpora as manifestações clínicas tais como hiperglicemia/ resistência à insulina, obesidade visceral, dislipidemia e HAS [29-31].

A classificação descrita utiliza resultados de exames laboratoriais que estão disponíveis aos médicos e facilitam sua aplicação clínica e epidemiológica. É uma classificação simples e de fácil uso, uma vez que não necessita de qualquer critério a ser cumprido, apenas que, pelo menos, três dos cinco critérios elencados estejam presentes no mesmo paciente [29-31]. A mais recente definição para a SM foi publicada pelo *Consensus Statement from the International Diabetes Federation* (IDF, 2006). Neste consenso, para uma pessoa ser caracterizada com SM, ela deve apresentar a obesidade central e mais pelo menos dois dos quatro fatores adicionais [32-37].

Os 4 fatores clínicos são os triglicérides (TG) elevados ($\geq 1,7\text{mmol/l}$ - 150mg/dl), colesterol lipoproteínas de alta densidade (HDL) reduzido ($< 1,03\text{mmol/l}$ - 40mg/dl em homens e $< 1,29\text{mmol/l}$ - 50mg/dl em mulheres), pressões arteriais sistólicas (PAS) ≥ 130 ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg) (ou tratamento de HAS previamente diagnosticada) e aumento da glicose plasmática em jejum (GPJ) [$\text{GPJ} \geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl)] (ou DM2 previamente diagnosticado) [32-37].

De acordo com o estudo de Huang e colaboradores (2009), é de extrema importância a identificação dos pacientes com SM que apresentam alto risco de desenvolver DCV aterosclerótica e DM2[31].

Os autores ressaltam que, considerando as relações entre os componentes da SM é possível compreender melhor a fisiopatologia que os liga entre si e com o aumento do risco de DCV. Finalmente, esta identificação precoce pode auxiliar o desenvolvimento de estudos epidemiológicos e clínicos de abordagens farmacológicas, de estilo de vida e de tratamento preventivo [31].

A literatura científica estima que cerca de 20 a 25 por cento da população adulta mundial apresenta a SM, associada ao dobro a probabilidade de morte, três vezes maior a chance de fazer um evento cardíaco ou acidente vascular encefálico (AVE) e cinco vezes maior risco de desenvolver DM2 [38].

De acordo com uma interessante revisão sistemática e meta-análise, realizada por Belete e colaboradores em 2021 [39], a prevalência da SM varia de 20 a 25% na população adulta [39,40], de 19,2% em crianças [41], com possibilidade de chegar a aproximadamente 80% nos pacientes com DM2 [42].

A incidência da SM é muito próxima da incidência de obesidade e de DM2. De acordo com dados do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), no período de 1988 a 2010, o IMC médio nos Estados Unidos da América (EUA) aumentou 0,37% ao ano em homens e mulheres e a circunferência da cintura aumentou 0,37 e 0,27% ao ano nas mulheres e homens, respectivamente [43]. De acordo com dados do *National Center for Chronic Disease Prevention* (EUA), publicados em 2017, cerca de 30,2 milhões adultos ou 12,2% dos adultos nos EUA apresentavam DM2.

De acordo com os dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) a incidência de DM2 aumentou com a idade, atingindo um máximo de 25,2% entre os idosos nos EUA (65 anos ou mais). A prevalência de pré-diabetes ou SM foi cerca de três vezes mais [43]. Portanto, de acordo com Saklayen e colaboradores (2018), cerca de um terço dos adultos dos EUA apresentam SM [44]. O *National Diabetes Statistics Report*, publicação científica periódica do CDC, fornece informações sobre a prevalência e incidência de DM2 e pré-diabetes, fatores de risco para complicações agudas e de longo prazo, mortes e custos em saúde. Esses dados estatísticos auxiliam muito os órgãos de saúde na criação e implantação de medidas de prevenção e controle da DM2 nos EUA [45].

A última atualização do *National Diabetes Statistics Report* (2020) demonstra que a DM2 compromete um total de 34,2 milhões de pessoas (10,5% da população dos EUA), foram diagnosticados 26,9 milhões de pessoas, incluindo 26,8 milhões de adultos com diagnóstico e 7,3 milhões de pessoas (21,4%) não diagnosticados [45]. Um recente estudo conduzido por Al-Rubean e colaboradores, identificou a prevalência da SM e seus fatores de risco na população adulta na Arábia Saudita em comparação com outros países. Os autores observaram que a prevalência da SM na Arábia Saudita foi de 39,8% de acordo com os critérios do NCEP ATP III e IDF, com maior prevalência entre homens e idosos. Os baixos níveis de HDL, seguidos pela obesidade abdominal foram os fatores de risco mais significativos no estudo [46].

Na China, entre 1992 e 2002, a prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou de 14,6 para 21,8% de acordo com os critérios da OMS. Neste estudo foi utilizada a definição chinesa de obesidade considerando um corte de IMC mais baixo, sendo observado um aumento de 20 a 29%. A incidência de SM aumentou de 8 para 10,6% na área urbana e 4,9 para 5,3% em áreas rurais. Com relação à mesma taxa de aumento, a prevalência de SM na China em 2017 seria cerca de 20% [46]. A prevalência da SM nos países do Oriente Médio é alta e demonstra que são necessárias ações no sentido de reduzir as suas complicações, tais como DCV, doença cardíaca coronária e acidente vascular encefálico (AVE). Em uma revisão sistemática com meta-análise, realizada por Ansarimoghaddam et al. (2017), foi observado que a prevalência da SM variou de acordo com o país e a época do estudo. Na Turquia, a prevalência foi de 2,2-44%, na Arábia Saudita 16-41%, no Paquistão de 14-63%, de 26-33% no Qatar, de 9-36% no Kuwait, de 22-50% nos Emirados, no Irã de 6-42% e até 23% no Iêmen. A prevalência média entre os países foi de 25% e o risco atribuível para a DCV, doença cardíaca coronária e AVE foi de 15,87, 11,7 e 16,23, respectivamente [47].

É esperado um aumento global da SM que atualmente está presente em aproximadamente 35% nos adultos que vivem nos EUA. Esta síndrome envolve vários fatores de risco cardio-metabólicos que predispõem os indivíduos ao DM2, DCV e doença aterosclerótica. Como a sua incidência aumenta globalmente, pouco ainda é compreendido em relação à sua patogênese e principalmente, tratamento. Mesmo com o reduzido número de informações científicas, vários estudos propõem a SM como uma condição causada pela inflamação [48].

1.2 Obesidade e inflamação

Anteriormente, o tecido adiposo era considerado apenas como reserva de energia, entretanto, atualmente é reconhecido como um órgão endócrino ativo. Os adipócitos sintetizam uma série de hormônios ou moléculas ativas denominadas de adipocinas, que exercem um papel tanto anti, quanto pró-inflamatório [49].

As moléculas interleucina (IL) IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, interferon (IFN), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), crescimento transformador fator beta (TGF- β), fator inibidor de leucemia (LIF), proteína quimioatrativa de monócitos (MCP-1), proteína inflamatória de macrófagos (MIP-1), leptina e resistina denominadas adipocitocinas ou adipocinas, estão estreitamente relacionadas com as vias metabólicas e a inflamação. A leptina é um dos mediadores comuns ao sistema imunológico e ao sistema neuroendócrino [50].

Geralmente a inflamação é um mecanismo protetivo, entretanto a obesidade é acompanhada por algum grau de inflamação denominada de baixo grau crônico inflamatório ou para-inflamação. Este processo inflamatório é típico por não apresentar sinais típicos de inflamação, por outro lado é semelhante por compartilhar a distúrbios gerados por típicos mediadores de inflamação e suas vias de sinalização [51].

Na obesidade, o aumento do tamanho dos adipócitos exerce um papel marcante no processo inflamatório, pois à medida que aumenta o volume de tecido adiposo, a produção de adipocitocinas também aumenta, desencadeando uma série de processos fisiopatológicos relacionados à inflamação [52]. Este quadro clínico de inflamação, de baixo grau, por um longo tempo, se transforma em um importante fator de risco para o surgimento de aterosclerose, HAS, DM2, esteatose hepática não alcoólica, SM e alguns tipos de câncer [53].

Mais especificamente, uma variedade de biomarcadores/biomediadores e tipos de células emergiram como mediadores significativos desta inflamação. Em uma importante revisão sistemática realizada por Reddy e colaboradores (2019), foi evidenciado o papel do tecido adiposo e dos fagócitos como co-conspiradores em alimentar um fenótipo pró-inflamatório, confirmando a SM como um estado inflamatório [48].

No estudo conduzido por Reddy, os autores mostraram o papel de vários biomarcadores relacionados a obesidade e a SM, dentre eles a adiponectina, leptina, a proteína C reativa, o fibrinogênio, as IL-1 e IL-6, amiloide A sérico, inibidor da ativação da protrombina 1 (PAI-1), inibidor do ativador do plasminogênio-1 e a razão de neutrófilos para linfócitos. Em especial, este estudo chama a atenção para a adiponectina que promove a oxidação de ácidos graxos e sensibilização à insulina exercendo um papel protetor, porém se encontra reduzida em pacientes obesos e com SM [48].

A leptina, por sua vez induz à saciedade, facilita o gasto de energia, melhora a sensibilidade à insulina no fígado e regula a função das células beta, entretanto, aumenta a produção de citocinas e a proliferação de células T. Os valores da leptina se correlacionam positivamente com aminoácidos e lipídios pró-inflamatórios, como L-carnitina, isoleucina e fosfatidilcolina [48].

As interações entre macrófagos e adipócitos são fatores moleculares precoces que influenciam a disfunção do tecido adiposo, o que resulta em níveis elevados de leptina, baixos níveis circulantes de adiponectina e um baixo grau de inflamação generalizada, além de induzir a resistência à insulina com consequente aumento do risco cardiovascular tanto em homens quanto em mulheres [48].

Um estudo realizado em 2020 pelo grupo de *Genética de las Enfermedades Metabólicas en México, Genetics of Metabolic Diseases in Mexico*, conhecido como GEMM *family study*, caracterizou a disfunção do tecido adiposo através de análises da relação adiponectina/leptina, do índice de resistência adipoinsulina e expressão gênica diferencial direta em jejum e pós-prandial em biópsias de tecido adiposo obtidas de biópsias de indivíduos adultos, livres de sintomas [54].

Neste estudo, os autores identificaram que a expressão diferencial dos genes mostrou padrões iniciais moleculares de tecido adiposo dos principais genes imunometabólicos envolvidos na expansão do tecido adiposo, remodelação angiogênica e migração de células imunes. Esses achados reforçam o papel central e inicial da disfunção do tecido adiposo em nível molecular e sistêmico na patogênese da resistência à insulina e distúrbios imunometabólicos [54].

No estudo de Kang e colaboradores (2016), foram analisadas amostras de tecido adiposo omental e amostras de sangue em jejum de mulheres submetidas a cirurgia ginecológica. Os autores verificaram as concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias e adipocinas, bem como a expressão de ácido ribonucleico (mRNA) de marcadores de fenótipo pró-inflamatório e macrófago [55].

Os autores concluíram que alterações na produção de biomoléculas inflamatórias precedem o aumento da infiltração de células imunes e a indução de uma mudança de fenótipo de macrófago no tecido adiposo visceral. Além disso, foi mostrado que a resistina e a leptina séricas têm papéis específicos na regulação dos macrófagos do tecido adiposo na obesidade moderada ou disfunção metabólica precoce [55].

Uma revisão sistemática com meta-análise, realizada em 2017, por Grabmann e colaboradores, analisou várias pesquisas realizadas em pacientes investigando a associação entre adipocinas e biomarcadores nas vias imuno-inflamatórias. Nesta pesquisa foram analisados 60 estudos envolvendo 45.210 participantes considerados elegíveis para inclusão na meta-análise [56]. Os autores observaram correlações positivas com biomarcadores inflamatórios da leptina para a proteína C reativa, interleucinas IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), enquanto a adiponectina apresentou uma correlação negativa para os mesmos marcadores. Nenhuma diferença foi observada por sexo e status de adiposidade no estudo [56].

Dentre os principais hormônios envolvidos na regulação do peso corporal e do metabolismo da glicose destacam-se a grelina, adiponectina, leptina e resistina. A grelina é um hormônio orexígeno e tem sido proposto como causa do aumento de apetite e consequente obesidade. A administração de grelina aumenta a adiposidade, a ingestão alimentar, o peso corporal e também regula a homeostase da glicose aumentando os níveis de glicose e reduzindo a secreção de insulina, que por sua vez apresenta uma relação direta com a adiposidade, sobretudo a visceral [56].

O tecido adiposo visceral produz uma série de substâncias caracterizadas como adipocitocinas, que somados aos peptídeos intestinais [57-60], peptídeos centrais e citocinas têm um importante papel nas doenças cardiovasculares [61-65].

A grelina, peptídeo produzido no estômago no período pré-prandial, tem função na estimulação da produção do neuropeptídeo Y (NPY), um fator orexígeno produzido no núcleo arqueado do hipotálamo, resultando no aumento do estímulo para a ingestão de alimentos [66]. As substâncias como *insulin-like growth factor 1* (IGF 1), o *growth hormone* (GH), a *agouti-related neuropeptide protein* (AgRP), a *melanocortin receptor* (MCR), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), as diferentes formas do *melanocyte-stimulating hormone*, como o alfa (α -MSH), a orexina, o *corticotropin-releasing hormone* (CRH), o *thyrotropin-releasing hormone* (TRH), a *cocaine* e a *amphetamine-regulated transcript* (CART), a somatostatina e por último, a IL1 β de alguma forma estão relacionados ao metabolismo e contribuem com os mecanismos da DCV. A produção da IL1 β é regulada pelo *nuclear factor* (NF) kappa B e está relacionada a glicotoxicidade no DM2 [57-60].

Além da grelina existem peptídeos intestinais envolvidos na resposta do organismo à ingestão alimentar. Destacam-se a amilina, peptídeo C, peptídeo inibidor gástrico (GIP), o peptídeo insulínico glicose-dependente (GLP-1), glucagon e os peptídeos YY que interagem como moduladores do apetite em diferentes locais, incluindo o sistema nervoso central (SNC), onde são produzidos outros peptídeos tais como neuropeptídeo Y, AgRP, MCR, orexina, α -MSH, CRH, TRH e CART, como citado anteriormente.

A ingestão alimentar integra reflexos que envolvem a modulação de peptídeos intestinais, no SNC e no tecido adiposo, sendo o sangue a via de transporte. A presença desses peptídeos circulantes interfere na modulação dos vasos sanguíneos e resulta na produção de diferentes moléculas (CD40, CD36, P-Seletina, sE-Selectina, sVCAM-1, sICAM-1, MMP-9, MPO, MCP-1) que podem estar envolvidas na DCV [57-60]. As moléculas relacionadas ao metabolismo lipídico (Apo AI, Apo AII, Apo B, Apo CII, Apo CIII, Apo E) estão relacionadas à ingestão alimentar e têm papel na modulação dos mecanismos da doença vascular. Não se sabe ainda qual o nível real desses diferentes marcadores na SM, sobretudo, nos pacientes com a AOS que é um agravante nessa população [61-66].

A leptina é um hormônio secretado pelos adipócitos na proporção da massa adiposa que se encontra elevada na obesidade e, a sua administração suprime o apetite e induz a perda de peso. A resistina e adiponectina são também derivados dos adipócitos hormonais ligados à obesidade, a resistência insulínica e diabetes.

Os níveis séricos da adiponectina correlacionam-se inversamente com o IMC e se encontram mais baixos em indivíduos portadores de diabetes, enquanto a resistina correlaciona-se diretamente com a obesidade e resistência à insulina [57-60].

Portanto, já se encontra bem estabelecido na literatura científica mundial que a obesidade é uma doença crônica inflamatória causada pela alteração da homeostase energética que vai levar ao acúmulo de tecido adiposo subcutâneo e visceral resultando no desenvolvimento ou exacerbação de comorbidades relacionadas ao excesso de peso.

1.3 Distúrbios respiratórios relacionados ao sono

Em 2005, a Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) em associação com as demais Sociedades de Medicina do Sono de vários outros países, propuseram a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono baseada em evidências clínicas e científicas. A classificação atual engloba adultos e crianças e reconhece seis categorias de distúrbios do sono tais como as insônias, os distúrbios respiratórios relacionados ao sono, hiperssonolências de origem central, distúrbios sono-vigília do ritmo circadiano, parassonias e distúrbios do movimento relacionados ao sono [67,68].

Os DRS são caracterizados por alterações do padrão ventilatório durante o sono, sendo possível também apresentar alterações durante a vigília. Estes distúrbios são agrupados em AOS, ACS, distúrbios de hipoventilação e transtornos de hipoxemia. Em particular, muitos pacientes podem apresentar uma combinação de AOS e ACS, observando uma sobreposição na fisiopatologia, como algumas apneias centrais associadas a uma via aérea superior (VAS) fechada e por outro lado, apneias obstrutivas iniciando durante a queda do drive ventilatório [67,68].

A AOS, caracterizada pelo colapso das VAS durante o sono, causa a cessação do fluxo aéreo com duração de pelo menos dez segundos. A hipopneia é uma redução de 50% do fluxo aéreo, acompanhada de uma queda na saturação de oxihemoglobina, ronco e/ou despertar. A quantidade de apneias e ou hipopneias por hora de sono é denominada como índice de apneia e hipopneia (IAH), tendo como critério de gravidade um índice leve entre 5 e 15, moderado entre 15 e 30 e grave maior que 30 eventos por hora de sono [67,68].

A ACS é caracterizada pela redução ou cessação do fluxo de ar ventilatório devido à ausência ou redução do esforço respiratório. A apneia central ou hipopneia podem ocorrer de forma cíclica ou intermitente, podendo estar associada a AOS. Na ACS primária, a causa da doença é desconhecida (idiopática). A pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) durante a vigília nestes pacientes é normal ou baixa.

A ACS do tipo respiração de Cheyne-Stokes (RCS) apresenta um padrão cíclico de respiração crescendo-decrescendo seguidos por apneias ou hipopneias centrais. A maioria dos pacientes que apresentam esta patologia geralmente tem um quadro de ICC, embora, menos comum, outros pacientes podem apresentar esse padrão de respiração após um AVE ou em associação com outras desordens neurológicas [67,68]. Também observa-se a presença de um quadro de respiração periódica associada à subida rápida a altitudes elevadas.

A ACS devido à condição médica ou neurológica, não RCS, é geralmente devido a uma lesão estrutural no sistema nervoso central. Na ACS devido a drogas ou substâncias, o paciente apresenta apneias centrais secundárias aos efeitos de potentes opióides ou outros depressores dos centros de controle respiratórios [67,68].

Os DRS apresentam várias consequências imediatas, que incluem a dessaturação da oxihemoglobina, a fragmentação do sono e a ativação autonômica, com aumento da frequência cardíaca ou da pressão arterial. O evento apneico obstrutivo geralmente culmina com despertares ou microdespertares, responsáveis pela fragmentação do sono, associado a ativação da resposta simpática, aumento do nível de catecolaminas circulantes no sangue, estimulando importantes alterações no sistema cardiovascular, como arritmias cardíacas, HAS, isquemia miocárdica e morte súbita noturna [68].

A obstrução ao fluxo aéreo durante o sono ocorre principalmente na região da orofaringe, secundária ao relaxamento dos tecidos moles (uso de álcool e sedativos), excesso de tecidos moles (hipertrofia de adenoide e amígdalas, palato alongado, macroglossia e presença de cistos ou tumores na faringe), obesidade (acúmulo de gordura na região do pescoço e ao redor da faringe) e alterações do esqueleto facial (maxila e ou mandíbula reduzidas e posteriorizadas) [69].

Além disso, a posição corporal durante o sono tem um papel importante, sendo que o número de eventos respiratórios durante o sono é maior na posição supina em pacientes com AOS, principalmente devido ao efeito da gravidade sobre os tecidos moles da região da orofaringe [70].

1.4 Hipoventilação/hipoxemia relacionada ao sono

Os distúrbios de hipoventilação relacionados ao sono são caracterizados por um aumento anormal na pressão parcial de gás carbônico (PaCO_2) durante o sono, tanto em pacientes adultos quanto pediátricos. Para a definição, nos adultos, é considerado um aumento na PaCO_2 maior que 55 mmHg durante pelo menos 10 minutos ou um aumento ≥ 10 mmHg acima do valor em vigília para um valor de 50 mmHg ou superior durante pelo menos 10 minutos. Em crianças, o PaCO_2 deve ser superior a 50 mmHg durante mais do que 25% do tempo total de sono. Nestes distúrbios observa-se a hipoventilação/hipoxemia relacionada ao sono devido à doença neuromuscular, na qual uma redução na força de contratilidade dos músculos ventilatórios ou uma anormalidade anatômica da parede torácica com alteração da biomecânica dos músculos ventilatórios acarretando inadequada ventilação alveolar levando a um aumento da PaCO_2 acima de 45 mmHg [71].

A síndrome de hipoventilação por obesidade (SHO) apresenta uma considerável prevalência e características clínicas distintas. Diferentes termos têm sido empregados para esta síndrome, tais como, hipoventilação alveolar, síndrome da hipoventilação alveolar secundária, síndrome da hipoventilação da obesidade ou Síndrome de PickWick (este termo só está associado com a obesidade). Em contraste com outros distúrbios de hipoventilação relacionadas com o sono, o diagnóstico da SHO requer documentação de vigília (durante o dia) e hipoventilação ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) [71].

A associação dos sinais dessa patologia é reconhecida desde o século XIX, quando os médicos começaram a identificar tais alterações em pacientes com obesidade [72]. Alguma semelhança de caracteres descritos nos anos de 1830, pelo escritor inglês Charles Dickens, ao referir-se a um de seus mais famosos personagens, nas histórias do clube PickWick, uma série de artigos intitulados *Posthumous Papers of the Pickwick Club* [73,74].

A característica central da SHO é a presença de hipoventilação alveolar com obesidade, sem doença pulmonar que justifique. A SHO é classificada como hipoventilação alveolar relacionada ao sono não obstrutiva, secundária a desordens neuromusculares e da parede torácica, quando a hipercapnia está presente e $\text{IMC} \geq 35$. A alta prevalência em mulheres deve refletir o fato de que a obesidade grave é mais comum em mulheres do que nos homens. A hipoventilação durante a vigília está presente em aproximadamente em 10% dos pacientes obesos, sendo que 50% destes apresentam AOS associada a um IMC acima de 40 kg/m^2 . Este DRS reveste-se de grande importância devido ao risco que acrescenta às condições da doença e de má qualidade de vida dos obesos [75].

A hipoxemia é observada através da considerável dessaturação da oxihemoglobina, que se intensifica à medida que o sono progride no tempo e em profundidade, chegando a níveis inferiores a 40% por longos minutos durante a fase de sono com movimento rápido dos olhos (REM). Isso ocorre principalmente devido a queda adicional da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) durante o sono, deslocando a saturação da hemoglobina para a faixa íngreme da curva de dissociação. O diagnóstico durante o sono (antes da manifestação da hipoventilação no estado de vigília) é feito pela detecção de elevações sustentadas da PaCO_2 acima de 8 mmHg [75]. O quadro clínico clássico de pacientes com SHO é obesidade, sonolência excessiva diurna, face pletórica, cianose e ICC incluindo edema periférico. Apesar da hipoxemia, os pacientes parecem não se queixarem de dispneia. Também observado nestes pacientes uma redução do *drive* respiratório [75].

1.5 Obesidade e distúrbios respiratórios do sono

A AOS é uma condição clínica comum presente em pacientes com obesidade e principalmente com SM, comprometendo mais de 60% destes, de acordo com alguns estudos recentes [76,77]. Alguns estudos observacionais têm mostrado que a AOS e a SM exibem similares substratos patofisiológicos para a DCV, onde o aumento da pressão arterial (PA) é uma consequência comum destas duas patologias. Isto suscita outra discussão, se a SM e a AOS podem ter um efeito aditivo nos fatores de risco cardiovascular. Já existem consideráveis evidências científicas baseadas em estudos com humanos e animais sugerindo que a AOS pode influenciar todos os aspectos da SM, incluindo a obesidade [78], a resistência à insulina [79] e a dislipidemia [80,81]. Outros estudos também já mostraram a coexistência destas duas patologias [73,82,83].

O fator de risco mais importante para AOS é a obesidade, principalmente com o acúmulo de gordura no abdômen e região cervical. Aproximadamente, 60 a 70% dos pacientes portadores de AOS se encontram obesos [74]. A incidência da AOS entre pacientes com obesidade grau III é 12 a 30 vezes maior que na população em geral [75].

A AOS é caracterizada por recorrentes episódios de obstrução parcial ou completa da VAS durante o sono na presença de esforço ventilatório, com consequente queda da saturação da oxihemoglobina, pela geração de pressões intratorácicas negativas e despertares do sono [84]. O padrão ouro para o diagnóstico da AOS é a polissonografia basal noturna (PSG), caracterizada por registro simultâneo de parâmetros fisiológicos durante uma noite de sono, analisando os seus estágios, o padrão respiratório, a função cardiovascular e presença de movimentos corporais [84,85].

A relação entre obesidade e os DRS foi descrita pela primeira vez em 1918, por Sr. William Osler, que lembrou o personagem de Charles Dickens, o qual era pletórico, roncador e terrivelmente sonolento apelidado de "John, *the fat boy*", [73]. Desde então, o tratamento dos DRS em pacientes com obesidade tornou-se prioridade [86]. As patologias comuns como a obesidade e HAS não devem ser analisadas sem que se considere a presença de DRS como possíveis fatores causais. Nos últimos anos a prevalência dos DRS tem aumentado, atingindo 40% na população em geral [87-91].

A AOS causa despertares repetitivos com consequentes dessaturações de oxigênio e aumento da atividade nervosa simpática durante o sono, importante papel no desenvolvimento da resistência à insulina. A obesidade é um considerável fator risco para AOS e ambas estão associadas ao aumento da resistência à insulina e DM2 [87-91].

1.6 Síndrome Metabólica e Sono

A obesidade, considerada atualmente como um dos principais problemas de saúde pública nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, causa uma série de alterações fisiológicas respiratórias e metabólicas. A SM é uma associação de distúrbios metabólicos e cardiovasculares, incluindo a obesidade central, resistência à insulina, dislipidemia e HAS em um mesmo paciente, acompanhado por aumento do risco de DCV e DMII, destacando a HAS e a elevação dos níveis de glicose [92,93,94-98].

A AOS é uma condição clínica comum presente em pacientes com SM. Estudos recentes mostraram que mais de 60% dos pacientes com SM também apresentam AOS e substratos fisiopatológicos similares para DCV, onde o aumento da pressão arterial é uma consequência comum [95,96].

Em um estudo realizado em 2006 por Venkateswaran e Shankar⁹⁹ em um hospital universitário de Singapura envolvendo 35 pacientes com SM foi observada uma prevalência de 62,5% de AOS verificada através de PSG. Em um outro estudo, Agrawal e colaboradores (2010)¹⁰⁰, observaram uma prevalência de 82% de AOS em uma amostra de 272 pacientes com SM que também realizaram a PSG.

Estes autores também observaram que a prevalência de SM aumenta de acordo com a gravidade da AOS verificada através do IAH. Barreiro e colaboradores (2013) também observaram uma prevalência de 82,2% de AOS em uma amostra de 141 pacientes com SM em um hospital de Barcelona [101].

Os resultados de um estudo realizado no Brasil, por Perez e colaboradores, mostrou uma prevalência de 75,9% de AOS em pacientes com SM e uma significativa tendência de acordo com o índice de gravidade do IAH. Os autores observaram uma prevalência de 27,71% para AOS leve, 20,48% para AOS moderada e 27,71% para AOS grave. Também foi observada uma associação da gravidade do IAH com todos os componentes da SM, porém houve diferença significativa apenas para a PAS e para os níveis de glicose [102].

Outro importante achado deste estudo conduzido por Perez e colaboradores, foi a verificação da associação entre os componentes da SM e a presença de AOS. De acordo com os autores, foram observados valores significativos de *odds ratio* para HDL, glicose em jejum, HAS e hipertrigliceridemia. Estes dados confirmam o impacto deletério da AOS nos marcadores metabólicos e inflamatórios da SM, proposto por Drager et al. [95].

As evidências científicas atuais sugerem que a AOS contribui de forma independente para o aumento dos riscos cardiometabólicos, chamando a atenção dos profissionais de saúde envolvidos quanto à presença da disfunção metabólica. Durante o evento apneico ocorre hipoxemia associada à hipercapnia, com consequente estímulo do sistema nervoso simpático causando vasoconstrição periférica.

Também se observa, devido a obstrução parcial ou total repetitiva das vias aéreas superiores, alterações da pressão intratorácica com acentuada redução durante a fase obstrutiva. Associada a hipóxia intermitente, observa-se a redução da pré e pós-carga cardíaca e consequente fragmentação do sono [95-98,103-105].

Após a restauração do fluxo ventilatório, aumenta-se o volume circulante (pré-carga) na vigência da vasoconstrição, provocando elevações repetitivas da pressão arterial durante a noite. Cronicamente, podem ser observadas elevações sustentadas da pressão arterial devido ao estímulo da atividade autonômica simpática, redução da atividade parassimpática, diminuição do óxido nítrico e liberação de endotelina [97,98,104].

O hiperaldosteronismo pode ser uma causa de HAS resistente em pacientes com AOS. A ativação do sistema renina-angiotensina, inflamação, resistência à insulina, diminuição na sensibilidade dos baroreceptores, disfunção endotelial, estresse oxidativo e hiperleptinemia também podem estar implicados no desenvolvimento da HAS [95,97,98].

Ao longo dos últimos anos, a área dos DRS avançou bastante e muito se descobriu sobre a fisiopatologia, epidemiologia e abordagens terapêuticas da AOS. No entanto, acreditamos que sejam necessários estudos longitudinais populacionais para reforçar a relação causal da AOS em relação aos distúrbios metabólicos ou o contrário, bem como estudos multicêntricos randomizados controlados para mostrar o efeito benéfico da terapia com pressão positiva nas vias aéreas sobre os distúrbios metabólicos em indivíduos com AOS, reduzindo a morbimortalidade cardíaca.

1.7 Síndrome Metabólica, Sono e Inflamação

Já se encontra bem estabelecido na literatura científica mundial que a obesidade é uma doença crônica inflamatória causada por uma alteração da homeostase energética causando uma exacerbação de comorbidades relacionadas ao excesso de peso. O manejo da obesidade inclui especialmente a alteração do estilo de vida, prática regular de atividade física, suporte nutricional, suporte psicológico, farmacoterapia para perda de peso, tratamento dos DRS, utilização de dispositivos gástricos e cirurgias bariátricas. Além da perda de peso, consideram-se os benefícios metabólicos [106].

O tratamento da obesidade tem como objetivo a melhora da saúde e da qualidade de vida, mediante redução do peso corporal, o suficiente para eliminar ou reduzir as comorbidades e promover o bem-estar físico e psicológico [107]. A abordagem clínica da obesidade é rotineiramente a primeira linha de tratamento prescrito pela equipe médica.

O tratamento clínico geralmente envolve uma combinação de restrição da ingesta calórica por meio de orientação e acompanhamento de médicos e nutricionistas, modificação do comportamento e hábitos através do suporte psicológico, prática regular de atividade física sob a orientação de profissionais de educação física, abordagem terapêutica dos DRS com o uso de suporte ventilatório não invasivo durante o sono supervisionado por fisioterapeuta e farmacoterapia prescrita por médicos endocrinologistas.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), os dados mais recentes apontam que aproximadamente 88,1% da população apresentará sobrepeso ou obesidade até 2060. Já os gastos, diretos e indiretos com as doenças associadas à obesidade, são estimados em US \$218 bilhões [108].

Em um estudo, publicado por Okunogbe e colaboradores (2022), foram avaliados os impactos econômicos do excesso de peso em 161 países. A estimativa dos pesquisadores é de que o montante representará 4,66% do Produto Interno Bruto (PIB) brasileiro em 2060, 48º maior percentual entre os países analisados. De acordo com o estudo, em 2019 a prevalência de sobrepeso e obesidade no Brasil era de 53,8% da população e gerava impacto econômico de US\$ 37,1 bilhões (cerca de R\$190 bilhões) [109].

De acordo com a SBCBM, as doenças relacionadas à obesidade são responsáveis por mais de 4,7 milhões de mortes em todo o mundo a cada ano, metade das quais ocorrem entre pessoas com menos de 70 anos de idade. Atualmente, o acúmulo de tecido adiposo no fígado causado pela obesidade é a principal causa de cirrose e outras lesões no órgão. Estima-se que 25% da população adulta com excesso de peso apresente algum nível da doença, que se agrava conforme o IMC aumenta. Atualmente, ainda não existem opções terapêuticas eficazes na redução do acúmulo de tecido gorduroso no fígado, sendo a melhor opção no controle e manejo da doença, evitando a sua evolução para cirrose, ou até mesmo câncer de fígado, a perda de peso e melhoria na dieta.

A SBCBM destaca que a obesidade, além da sobrecarga do peso, traz outros problemas de saúde como a HAS, o DM2, a DCV e o aumento do risco de alguns tipos de câncer se não houver um controle adequado. Entre os tratamentos para a obesidade, destaca-se a CB, considerado o método mais eficaz até o momento para controle da obesidade em seus níveis mais graves [108].

Uma recente revisão sistemática conduzida por Khanna e colaboradores (2022), apresentou robustas evidências científicas reforçando a significativa associação da obesidade ao componente inflamatório aumentando a presença das comorbidades em pacientes com obesidade [110]. Dentre as principais comorbidades, de acordo com esta revisão destacam-se as alterações na resistência à insulina, HAS, aterosclerose e alguns tipos de câncer [111,112]. De acordo com os autores, indivíduos com sobrepeso e obesidade apresentam níveis séricos alterados de citocinas inflamatórias, como TNF-alfa, proteína C reativa (PCR), IL-6, IL-18, resistina e visfatina [113-117]. O estudo também destaca uma alta correlação da distribuição do tecido adiposo corporal com esses marcadores inflamatórios.

De acordo com os autores, a intervenção dietética, especificamente a restrição calórica e a prática regular de exercícios têm se mostrado eficazes na redução da inflamação na obesidade e nas disfunções metabólicas relacionadas [110,118,119]. No entanto, a perda de peso induzida pela orientação dietética pode ser menos eficaz como intervenção antiinflamatória de longo prazo [120-122]. O exercício físico regular é importante para o tratamento da inflamação crônica e de condições relacionadas à obesidade, como a SM, uma vez que se mostrou eficaz na redução dos hormônios metabólicos, desde que se mantenha a prática da atividade [123].

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A AOS é um distúrbio respiratório comum, caracterizado por episódios repetitivos de obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em hipoxemia intermitente, fragmentação do sono e ativação do sistema nervoso simpático. Diversos estudos têm associado a AOS a um estado pró-inflamatório sistêmico, evidenciado por níveis elevados de marcadores inflamatórios como proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) [110-116].

Paralelamente, a SM é uma condição multifatorial caracterizada por um conjunto de alterações metabólicas, incluindo obesidade abdominal, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial. Esta síndrome também se encontra intimamente ligada a um estado de inflamação crônica de baixo grau, contribuindo significativamente para o risco aumentado de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2.

Dada a sobreposição frequente entre AOS e SM — sendo ambas prevalentes em populações com obesidade e envelhecimento — é fundamental compreender como esses dois quadros interagem, especialmente no que diz respeito à inflamação sistêmica. A hipótese de que a AOS possa potencializar a inflamação crônica já existente na SM levanta importantes implicações clínicas, uma vez que a inflamação é um dos principais mecanismos fisiopatológicos por trás das complicações cardiovasculares e metabólicas.

Apesar de evidências crescentes apontarem para uma possível relação sinérgica entre AOS e inflamação em indivíduos com SM, os mecanismos exatos dessa interação ainda não estão totalmente elucidados. Além disso, a maioria dos estudos existentes foca em populações gerais ou em grupos com AOS isoladamente, sem considerar as peculiaridades dos pacientes com síndrome metabólica. Assim, esta pesquisa justifica-se pela necessidade de aprofundar o conhecimento sobre os efeitos da apneia do sono no processo inflamatório crônico em pacientes com SM, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e individualizadas. Entender essa interação pode não apenas melhorar o manejo clínico desses pacientes, mas também fornecer evidências para políticas de saúde voltadas à prevenção de complicações cardiometabólicas. Diante deste quadro clínico, levanta-se a questão se a AOS exerce influência no estado inflamatório sistêmico em indivíduos com SM?

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Correlacionar os valores dos marcadores inflamatórios TNF alfa, leptina, adiponectina, resistina, IL1 beta, IL-6, IL- 8, IL-17, IL-23 e IGF1 analisados em amostras de sangue com as variáveis fisiológicas do sono em pacientes com SM envolvidos no estudo.

3.2 Objetivos Específicos

- Verificar as variáveis antropométricas, clínicas e bioquímicas do sangue de pacientes com SM envolvidos no estudo;
- Analisar as variáveis fisiológicas do sono por meio da polissonografia ambulatorial noturna em pacientes com SM envolvidos no estudo.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e considerações éticas

Trata-se de um estudo do tipo transversal observacional, realizado na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e no Laboratório de Sono da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), na cidade de São Paulo (SP). O estudo envolveu pacientes com diagnóstico clínico de obesidade grave e SM, recrutados a partir do Ambulatório da Cirurgia Bariátrica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, na cidade de São Paulo - SP, entre março de 2018 e março de 2024.

O desenho do estudo seguiu os padrões do “*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement*” (Figura 1) e normas éticas estabelecidas na Declaração de Helsinque 1961 (revista em Hong Kong em 1989, e de Edimburgo, na Escócia, em 2000) e Diretrizes e Normas Reguladoras para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde brasileiro, resolução 196/96 atualizada pela 466/2012 [124,125].

O presente estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Santa Casa de Misericórdia (processo número 178/2012) e Comitê de Ética Pesquisa em Seres Humanos da UNINOVE (processo número 370474/2010).

Esta pesquisa se encontra registrada no ClinicalTrials.gov NCT02409160. De todos os pacientes envolvidos foi exigido o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), sendo permitido o afastamento a qualquer tempo sem ônus.

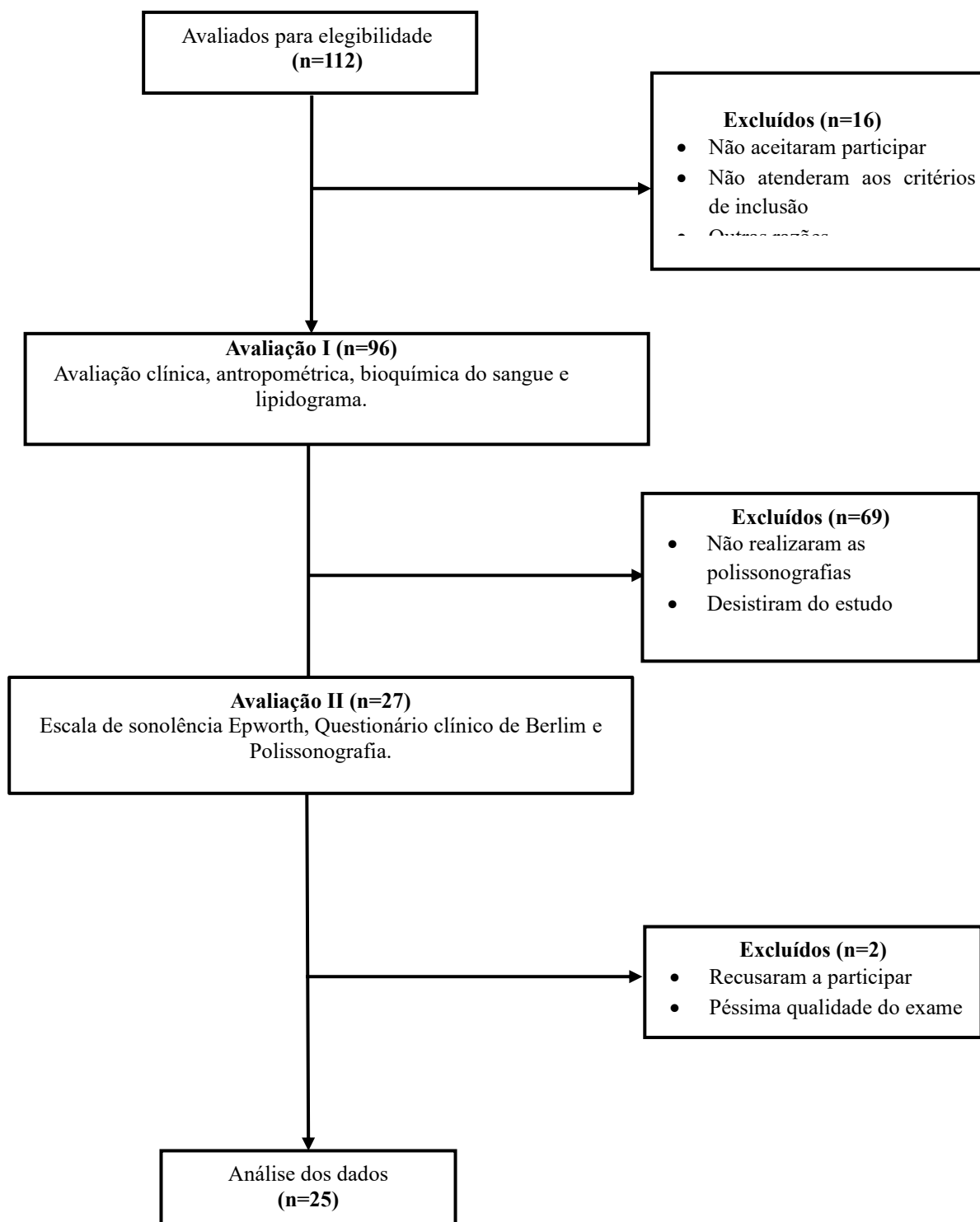


Figura 1. Fluxograma representando o desenho do estudo

4.2 Seleção dos pacientes

Participaram do estudo, pacientes do sexo feminino, com SM, com diagnóstico clínico prévio baseado em exames clínicos e laboratoriais, com indicação de CB, de acordo com os critérios de indicação (IMC entre 40 kg / m² e 50 kg / m²) ou IMC entre 35 kg / m² e 39,9 kg / m² associado a comorbidades), recrutadas a partir da Unidade de Cirurgia da Santa Casa de Misericórdia da cidade de São Paulo (Brasil). Os participantes foram recrutados consecutivamente e selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade de acordo com protocolo padronizado. Os critérios de elegibilidade são descritos a seguir.

4.3 Critérios de inclusão

Como critérios de inclusão, foram envolvidos pacientes do sexo feminino com idade entre 18 a 75 anos, com obesidade grave nível III (IMC of ≥ 40 kg/m² ou ≥ 35 kg/m² associado à comorbidades), diagnóstico clínico de SM, com indicação para CB, com história documentada de fracasso na perda convencional de peso e capacidade para entender, concordar e assinar o TCLE.

4.4 Critérios de exclusão

Dentre os critérios de exclusão, foram considerados a instabilidade clínica e ou mental; Doença cerebrovascular estável; Doença coronariana; Valvulopatia constatada no exame clínico; Infarto do miocárdio; Portadores de arritmias cardíacas graves e ou portadores de marcapasso cardíaco; Qualquer tipo de câncer ativo; Doença reumatológica; Falência renal em tratamento dialítico; Hipotireoidismo; Gravidez; Doenças do colágeno; Pacientes portadores de psicopatias (esquizofrenia, depressão maior) e pacientes com diagnóstico de epilepsia e doenças de origem genética.

4.5 Protocolo do estudo

4.5.1 Avaliação clínica

A avaliação dos pacientes foi realizada no Ambulatório de Cirurgia Gástrica da Santa Casa de São Paulo, onde foram coletados os dados pessoais, avaliação objetiva da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistêmica (PAS), ausculta pulmonar, peso e altura. As PAS's foram aferidas após a paciente permanecer sentada em repouso durante cinco minutos, pelo método auscultatório. A avaliação do peso e altura foi realizada por meio de uma balança eletrônica (modelo 200/5, Welmy Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, Brasil).

O cálculo do IMC é realizado utilizando-se a classificação de IMC da OMS [126]. A circunferência de pescoço (CP) é verificada com o indivíduo na posição sentada, ao nível da borda anterior da cartilagem cricóide, ambos utilizando uma fita métrica não elástica com precisão de 1 milímetro [127].

As informações clínicas sobre possíveis sinais e sintomas, tais como a presença de tosse, expectoração, dispneia, fadiga, presença de doenças associadas, possíveis exacerbações, as drogas em uso e comorbidades presentes foram coletadas a partir dos prontuários dos pacientes no Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

4.5.2 Coleta de sangue, preparação e análise

Foram obtidas das pacientes envolvidas neste estudo, amostras de sangue venoso (5 ml), após 12 h de jejum, através de punção venosa cubital, colhidos em tubos de vácuo (Vacuette do Brasil Ltda, Campinas, Brasil) com ativador de coágulos séricos ou ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA K3) marca Sigma-Aldrich (Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha) para preparação do plasma. A contagem de células de sangue total foi realizada através de um analisador de hematologia (XS-800i, Sysmex, Roche, CA, EUA). Foram utilizados *kits* comerciais (Gold Analisa Diagnostica Ltda, MG, Brasil) através do sistema SpectraMax i3 (*Molecular Devices*, Sunnyvale, CA, EUA) para determinar os níveis de colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos e glicose.

Os exames bioquímicos de rotina do sangue foram colhidos e realizados no Laboratório de Análises Clínicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Todas as coletas serão realizadas em ambiente hospitalar, por pessoal técnico capacitado e com utilização de material descartável, sendo obedecidas as normas de biossegurança.

Os marcadores inflamatórios foram analisados utilizando *kits* de ensaio de imunoabsorção enzimática da R & D Systems (Minneapolis, MN, EUA) e Biolegend (Sellex Inc., Washington, DC, EUA), de acordo com as recomendações do fabricante. Estas análises foram realizadas no Laboratório de Patologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), campus São José dos Campos (SP). Para este estudo foram analisados os marcadores adiponectina, resistina, leptina, TNF alfa, interleucinas 1beta, IL8, IL6, IL17, IL23 e IGF1.

4.5.3 Polissonografia completa noturna basal

Todos as pacientes envolvidas neste estudo realizaram a polissonografia basal noturna (PSG), nível I, com monitorização e registro simultâneo de eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG), eletromiograma (EMG) submentoniano, eletrocardiograma (ECG), cânula nasal de pressão, termistor, sensor de ronco, cintas torácica e abdominal, sensor de posição corporal e oxímetro digital de pulso. Um técnico especializado em PSG acompanhou o paciente durante toda a noite. O sistema utilizado para realizar a PSG é o *Somnologica Studio – Embla A10* versão 3.1.2 (*Flaga, Hs. Medical Devices*, Islândia). Todos os sinais foram registrados continuamente e os pacientes orientados a permanecer o mais relaxado possível e dormir naturalmente, como se estivessem em casa [128].

A leitura dos exames foi realizada segundo as Diretrizes da *American Academy of Sleep Medicine – AASM* e os critérios da Sociedade Brasileira de Sono, manualmente, através de um técnico analista especializado e os laudos dados por médico especialista em Medicina do Sono do Laboratório de Sono da UNINOVE. Os pacientes que apresentaram um IAH ≥ 5 eventos por hora do tempo total de sono foram classificados com AOS. O IAH foi calculado como o número de apneias e hipopneias dividido por hora de tempo total de sono [128].

4.6 Cálculo amostral

Como não foi encontrado um estudo semelhante, não foi feito o cálculo amostral, sendo adotado o critério da amostra de conveniência (*intention to treat*).

4.7 Análise estatística

Os valores numéricos estão apresentados como média e desvio padrão no caso de variáveis com distribuição normal e mediana e intervalo interquartil para variáveis com distribuição assimétrica. Os dados categóricos estão descritos em número absoluto e porcentagem do total. Foi realizado primeiramente o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov.

As correlações entre variáveis contínuas com os parâmetros da PSG foram realizadas com o teste de correlação de *Pearson* ou teste de correlação de *Spearman*. Para o tratamento estatístico, foi utilizado o software estatístico (*Statistical Package for Social Sciences* SPSS 19.0® (Chicago, IL, USA). O nível de significância estatística foi definido em 5% para todos os testes ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características clínicas e sociodemográficas das 25 pacientes do sexo feminino, com SM envolvidas no estudo. Em relação à distribuição racial, observa-se que 19 pacientes se consideravam caucasianas (76%) e seis pacientes afro-americanas (24%). Em relação às características clínicas, não foram observadas diferenças significativas.

Tabela 1. Características clínicas das pacientes envolvidas no estudo

Variáveis	Sem AOS (n=3)	AOS leve (n=8)	AOS moderada (n=7)	AOS grave (n=7)	p- valor
Idade (anos)	40,00 ± 13,89	40,25 ± 9,02	41,00 ± 10,92	36,14 ± 7,13	ns
Peso (kg)	128,67 ± 18,15	119,00 ± 13,30	116,00 ± 18,57	127,86 ± 17,53	ns
IMC	48,46 ± 6,97	46,16 ± 4,26	42,55 ± 5,14	47,64 ± 7,21	ns
PAS (mmHg)	131,67 ± 14,43	121,50 ± 19,73	131,43 ± 6,90	127,00 ± 8,14	ns
PAD (mmHg)	79,67 ± 9,50	78,50 ± 14,57	84,29 ± 7,87	80,86 ± 10,88	ns
FC (bpm)	87,00 ± 7,55	87,38 ± 9,83	79,30 ± 13,46	90,00 ± 6,51	ns
CP (cm)	41,67 ± 0,58	40,00 ± 2,07	42,43 ± 3,21	42,71 ± 3,04	ns
CA (cm)	119,33 ± 4,73	127,63 ± 7,17	129,29 ± 17,68	131,57 ± 19,00	ns

Legenda: kg – quilo; IMC – índice de massa corporal; PAS – pressão arterial sistólica; mmHg – milímetros de mercúrio; PAD – pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; bpm – batimentos por minutos; CP – circunferência de pescoço; CA – circunferência abdominal; cm – centímetros; ns – não significativo.

Na Tabela 2 observam-se as comorbidades apresentadas pelas pacientes envolvidas no estudo e na Tabela 3 os resultados dos exames bioquímicos de sangue. A Tabela 4 apresenta as variáveis polissonográficas dos exames de sono realizados com as pacientes.

Tabela 2. Comorbidades apresentadas pelas pacientes envolvidas no estudo

Variáveis	Sem AOS (n=3)	AOS leve (n=8)	AOS moderada (n=7)	AOS grave (n=7)	p- valor
Obesidade					
Grau 2	0 (0%)	1 (12,50%)	2 (28,57%)	0 (0%)	ns
Grau 3	3 (100%)	7 (87,50%)	5 (71,43%)	7 (100%)	ns
Esteatose hepática	3 (100%)	6 (75,00%)	2 (28,57%)	4 (57,14%)	ns
HDL $\leq$ 40	2 (66,67%)	2 (25,00%)	4 (57,14%)	0 (0,00%)	ns
Glicose $\geq$ 110	2 (66,67%)	1 (12,5%)	1 (14,29%)	0 (0,00%)	ns
HAS	2 (66,67%)	4 (50,00%)	6 (85,71%)	5 (71,43%)	ns
Triglicéridos $\geq$ 150	1 (33,33%)	4 (50,00%)	1 (14,29%)	3 (42,86%)	ns
CA $\geq$ 80 cm	3 (100%)	8 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	ns

Legenda: AOS – apneia obstrutiva do sono; HDL – lipoproteína de alta densidade; HAS – hipertensão arterial sistêmica; cm – centímetros; circunferência abdominal – CA.

De acordo com os dados apresentados na Tabela 2, pode-se observar que da amostra de 25 pacientes com SM envolvidas no estudo, 22 (88%) delas apresentaram AOS. Considerando os índices de AOS moderada e grave, observa-se que 56% da amostra se encaixa nesta classificação.

Outra comorbidade que chama à atenção é HAS observada em 15 das 22 pacientes que apresentaram AOS, ou seja 68% da amostra envolvida no estudo é hipertensa. Para os índices de HDL, glicose e triglicéridos não foi observada diferença significativa entre os grupos subdivididos de acordo com a gravidade da AOS. De acordo com a Tabela 3, que mostra os resultados apresentados pelas análises bioquímicas em amostras de sangue não foi observada diferença significativa entre os grupos. Entretanto, como se trata de uma população que apresenta obesidade grave e SM, os valores per si já se encontram acima da média quando comparados a indivíduos sem obesidade.

Tabela 3. Exame bioquímico de sangue das pacientes envolvidas no estudo

Exame de Sangue	Sem AOS (n=3)	AOS leve (n=8)	AOS moderada (n=7)	AOS grave (n=7)	p
Creatinina (mg/dL)	0,83 ± 0,23	0,71 ± 0,08	0,69 ± 0,07	0,89 ± 0,29	ns
Glicose (mg/dL)	116,00 ± 14,00	97,63 ± 11,72	105,29 ± 12,84	97,14 ± 6,72	ns
Ureia (mg/dL)	26,33 ± 9,61	25,88 ± 4,09	38,86 ± 23,82	31,00 ± 8,31	ns
TGP (U/L)	60,33 ± 67,93	24,50 ± 15,28	33,43 ± 16,05	23,86 ± 6,82	ns
TGO (U/L)	86,00 ± 56,67	35,63 ± 42,21	39,29 ± 43,21	32,43 ± 46,18	ns
Sódio (mEq/L)	141,00 ± 0,00	138,25 ± 1,58	138,86 ± 4,95	140,00 ± 3,37	ns
Potássio (mEq/L)	5,97 ± 2,80	4,19 ± 0,38	4,18 ± 0,23	4,03 ± 0,44	ns
Cálcio (mg/dL)	36,50 ± 46,33	10,08 ± 5,02	7,44 ± 2,96	9,40 ± 0,14	ns
Colesterol total (mg/dL)	203,67 ± 80,82	180,38 ± 28,41	186,86 ± 63,15	200,71 ± 28,70	ns
Triglicerídeos (mg/dL)	150,00 ± 15,62	183,13 ± 81,02	146,57 ± 64,80	194,14 ± 61,97	ns
HDL (mg/dL)	59,00 ± 8,49	42,86 ± 11,64	46,19 ± 14,94	54,66 ± 36,39	ns
LDL (mg/dL)	139,00 ± 5,57	137,38 ± 36,70	143,43 ± 29,60	129,43 ± 17,71	ns
VLDL (mg/dL)	37,33 ± 8,62	31,50 ± 15,73	30,14 ± 15,58	35,00 ± 14,84	ns
Ferritina (ng/mL)	288,10 ± 9,02	128,24 ± 94,09	118,10 ± 50,46	120,95 ± 66,97	ns
Eritrócitos (milhões/mm ³)	4,60 ± 0,08	4,75 ± 0,31	4,62 ± 0,31	4,77 ± 0,40	ns
Hemoglobina (g/dl)	11,77 ± 2,32	12,56 ± 2,44	12,64 ± 2,20	13,59 ± 0,97	ns
Hematócrito (%)	25,77 ± 22,43	34,46 ± 13,95	34,06 ± 15,23	34,13 ± 15,29	ns
HCM (pg)	19,67 ± 15,72	24,38 ± 9,28	24,87 ± 10,48	24,11 ± 9,89	ns
VCM (µm ³)	67,40 ± 38,37	77,60 ± 19,38	76,04 ± 10,12	75,84 ± 25,85	ns
CHCM (%)	25,77 ± 14,71	30,51 ± 9,26	30,44 ± 10,12	29,94 ± 10,05	ns
Leucócitos (mm ³)	66,87 ± 103,18	38,84 ± 85,74	37,29 ± 76,63	60,23 ± 139,69	ns
Neutrófilos (%)	41,63 ± 33,42	61,43 ± 7,63	47,41 ± 21,26	48,33 ± 20,98	ns
Eosinófilos (%)	1,30 ± 2,25	0,00 ± 0,00	0,40 ± 1,07	0,29 ± 0,76	ns
Linfócitos (%)	40,97 ± 33,63	59,30 ± 7,10	48,62 ± 22,35	46,91 ± 21,50	ns
Monócitos (%)	28,13 ± 43,19	1,56 ± 0,88	14,43 ± 32,45	10,74 ± 23,10	ns
Plaquetas (mm ³)	23,68 ± 18,65	29,46 ± 6,82	29,14 ± 14,46	29,78 ± 13,33	ns

Legenda: TGP – transaminase glutâmico pirúvica; TGO – transaminase glutâmico oxalacética; HDL – lipoproteína de alta densidade; LDL – lipoproteína de baixa densidade; VLDL – lipoproteína de densidade muito baixa; HCM – hemoglobina corpuscular média; VCM – volume corpuscular médio; CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média; mg/dL – miligrama por decilitro; U/L – unidade por litro; mEq/L – miliequivalente por litro; ng/mL – nanograma por mililitro; milhões/mm³ – milhões por milímetro cúbico; g/dL – grama por decilitro; % – porcentagem; pg – picograma; µm³ – micrômetro cúbico; mm³ – milímetro cúbico; ns – não significante.

Tabela 4. Variáveis fisiológicas do sono das pacientes envolvidas no estudo

Parâmetro	Sem AOS (n=3)	AOS Leve (n=8)	AOS Moderada (n=7)	AOS Grave (n=7)	p- valor
SpO ₂ basal (%)	97,47 ± 1,86	95,36 ± 0,59 ^{c,d}	95,34 ± 0,72	93,29 ± 2,29	*
TTS (min)	401,60 ± 81,00	344,88 ± 42,39	345,41 ± 36,11	355,21 ± 85,49	ns
Latência sono (min)	11,33 ± 12,27	22,34 ± 35,73	16,41 ± 10,33	24,83 ± 18,99	ns
Eficiência (%)	91,37 ± 4,94	87,43 ± 13,18	87,81 ± 9,02	85,89 ± 11,24	ns
Estágio 1 (%TTS)	3,60 ± 1,73	6,55 ± 4,65	6,34 ± 2,74	8,03 ± 3,59	ns
Estágio 2 (%TTS)	50,63 ± 5,03	53,80 ± 6,77	52,94 ± 10,45	56,16 ± 5,61	ns
Estágio 3 (%TTS)	28,00 ± 5,66	26,03 ± 6,90	28,19 ± 7,60	27,19 ± 5,57	ns
REM (%TTS)	17,73 ± 4,11	13,63 ± 6,54	12,47 ± 4,93	8,60 ± 5,15	ns
MD Totais	22,67 ± 14,22	36,50 ± 27,01	25,43 ± 14,41	25,86 ± 17,20	ns
Índice de MD	3,73 ± 2,48	6,34 ± 4,53	4,51 ± 2,75	4,50 ± 3,41	ns
Eventos respiratórios totais	14,67 ± 10,02	57,25 ± 22,11 ^{c,d}	108,71 ± 26,00 ^e	372,43 ± 105,72	*
AOS Total	3,00 ± 4,36	7,00 ± 4,50 ^{c,d}	20,43 ± 5,88 ^e	110,29 ± 65,01	**
ACS Total	0,33 ± 0,58	0,88 ± 0,83	1,14 ± 2,19	3,43 ± 4,65	**
Hipopneia Total	11,33 ± 6,11	49,13 ± 19,91 ^d	87,00 ± 27,66 ^e	256,14 ± 129,74	ns
IAH	2,22 ± 1,26 ^{a,b}	10,06 ± 3,71 ^d	19,18 ± 3,94 ^e	61,72 ± 15,36	**
SpO ₂ média vigília (%)	97,67 ± 2,31 ^b	95,75 ± 1,16 ^d	95,14 ± 0,90	92,29 ± 2,98	*
SpO ₂ média sono (%)	97,23 ± 2,25 ^b	94,51 ± 1,58 ^d	93,94 ± 1,23 ^e	89,09 ± 5,51	*
SpO ₂ < 90 (%)	31,67 ± 28,43	53,18 ± 35,79	40,74 ± 49,17	57,06 ± 35,28	ns
SpO ₂ < 80 (%)	0,00 ± 0,00	54,25 ± 44,98	36,00 ± 44,91	34,43 ± 40,75	ns
SpO ₂ < 70 (%)	0,00 ± 0,00	1,00 ± 1,86	1,80 ± 2,27	1,27 ± 2,04	ns
Número DO	16,33 ± 20,26	16,88 ± 23,97 ^d	77,29 ± 25,45 ^e	370,86 ± 140,13 ^f	**
IDO/h	2,54 ± 3,40	3,07 ± 4,40	13,34 ± 3,76 ^e	64,66 ± 23,33 ^f	**
MPM com MD	1,33 ± 2,31	0,38 ± 0,74 ^c	4,86 ± 2,04	3,71 ± 3,68	**
Índice de MPM com MD	0,17 ± 0,29	0,08 ± 0,15 ^c	0,86 ± 0,40	0,43 ± 0,61	**
FC Média (bpm)	79,37 ± 8,96	81,53 ± 10,33	70,67 ± 4,85	72,86 ± 10,55	ns
FC Mínima (bpm)	49,33 ± 4,51	53,54 ± 17,17	41,14 ± 7,60	47,00 ± 5,63	ns
FC Máxima (bpm)	137,33 ± 38,03 ^b	131,13 ± 23,62	102,00 ± 8,19	100,71 ± 11,48	*

Legenda: SpO₂ – Saturação de Oxigênio no Sangue; % – porcentagem; min – minutos; TTS – Tempo Total de Sono; h – horas; REM – Rapid Eye Movement (Movimento Rápido dos Olhos); MD – Microdespertares; AOS – Apneia Obstrutiva do Sono; seg – segundos; ACS – Apneia Central do Sono; IAH – Índice de Apneia/Hipopneia; DO – Despertares Observados; IDO/h – Despertares Observados por Hora; MPM – Movimentos Periódicos de Membros; FC – Frequência Cardíaca; bpm – batimentos por minuto; ns: não significativa; *: p<0,05; ^a: Diferença estatisticamente significativa entre grupo sem AOS e AOS moderada; ^b: Diferença estatisticamente significativa entre grupo sem AOS e AOS grave; ^c: Diferença estatisticamente significativa entre grupo AOS leve e AOS moderada; ^d: Diferença estatisticamente significativa entre grupo AOS leve e AOS grave; ^e: Diferença estatisticamente significativa entre grupo AOS moderada e AOS grave;

Tabela 5. Marcadores inflamatórios sanguíneos das pacientes envolvidas no estudo

Variáveis	Sem AOS (n=3)	AOS leve (n=8)	AOS moderada (n=7)	AOS grave (n=7)	p-valor
Adipo (ng/mL)	479,72 ± 145,44	354,24 ± 469,86	191,33 ± 180,72	140,28 ± 180,85*	*0,05
Resist (ng/mL)	204,02 ± 43,33	204,02 ± 153,03	317,46 ± 224,45*	428,40 ± 229,43***	*0,05 ***0,001
Lept (ng/mL)	355,30 ± 48,05	470,01 ± 228,72	478,41 ± 229,73	446,31 ± 219,13	ns
TNF-α (pg/mL)	78,19 ± 21,88	88,68 ± 24,91	100,15 ± 30,93	160,22 ± 89,29**	**0,01
IL-1β (pg/mL)	100,72 ± 25,52	118,06 ± 55,91	137,27 ± 27,82	139,99 ± 38,80	ns
IL-6 (pg/mL)	50,20 ± 40,39	129,08 ± 88,32	150,37 ± 125,68	368,06 ± 295,99***	***0,001
IL-8 (pg/mL)	356,58 ± 343,29	1525,28 ± 1268,35	1396,8 ± 1871,33	1420,32 ± 654,69*	*0,05
IL-17 (pg/mL)	115,55 ± 62,2	125,92 ± 78,46	197,29 ± 137,26	385,15 ± 332,37***	***0,001
IL-23 (pg/mL)	455,72 ± 131,37	354,32 ± 193,55	435,41 ± 105,36	255,13 ± 199,50*	*0,05
IGF-1 (ng/mL)	236,75 ± 20,01	575,93 ± 444,12	949,40 ± 776,77**	1138,10 ± 829,15**	**0,01

Legenda: ng/mL – Nanograma por mililitro; TNF-α – Fator de Necrose Tumoral Alfa; pg/mL – Picograma por mililitro; β – Beta; IGF-1 – Fator de Crescimento Insulínico Tipo 1; ns – não significativo.

A seguir serão apresentados os resultados da distribuição dos marcadores inflamatórios adiponectina, resistina, leptina, fator de necrose tumoral alfa e as interleucinas IL-1β (pg/mL), IL-6 (pg/mL), IL-8 (pg/mL), IL-17 (pg/mL), IL-23 (pg/mL) e IGF-1 (ng/mL) de acordo com os índices de gravidade dos distúrbios respiratórios do sono, representados pelo IAH.

Pode-se observar na Figura 2 e Figura 3 que para todos os marcadores inflamatórios foram observadas diferenças significativas quando comparados com os índices de gravidade da AOS e hipopnéias e também para o grupo de pacientes que não apresentava distúrbios respiratórios do sono. Este comportamento demonstra que as pacientes com SM apresentaram alterações significativas em relação ao perfil inflamatório de acordo com o IAH.

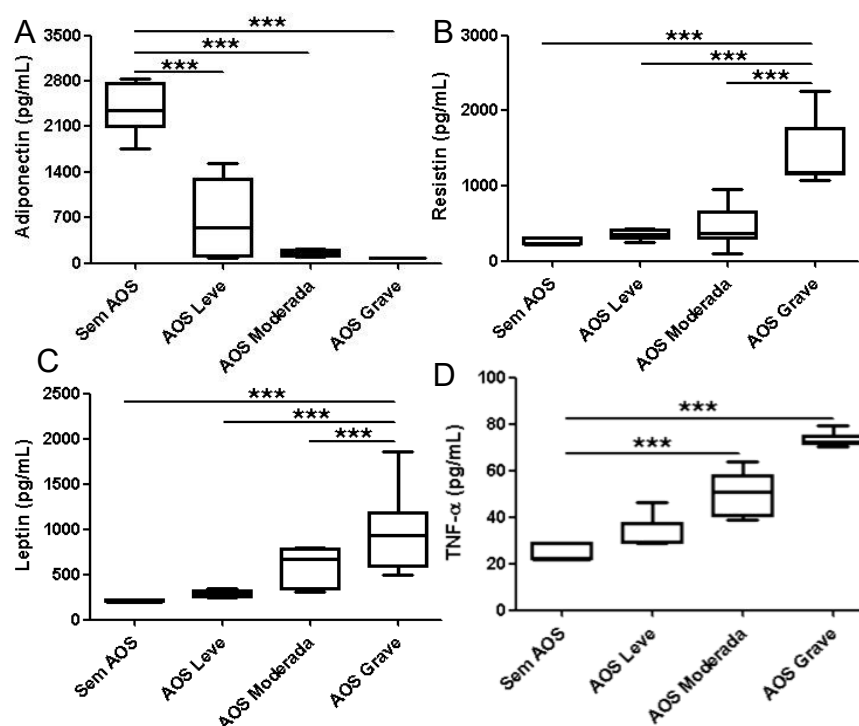


Figura 2 – Adipocinas e TNF- α de acordo com a gravidade da apneia obstrutiva do sono em pacientes com síndrome metabólica

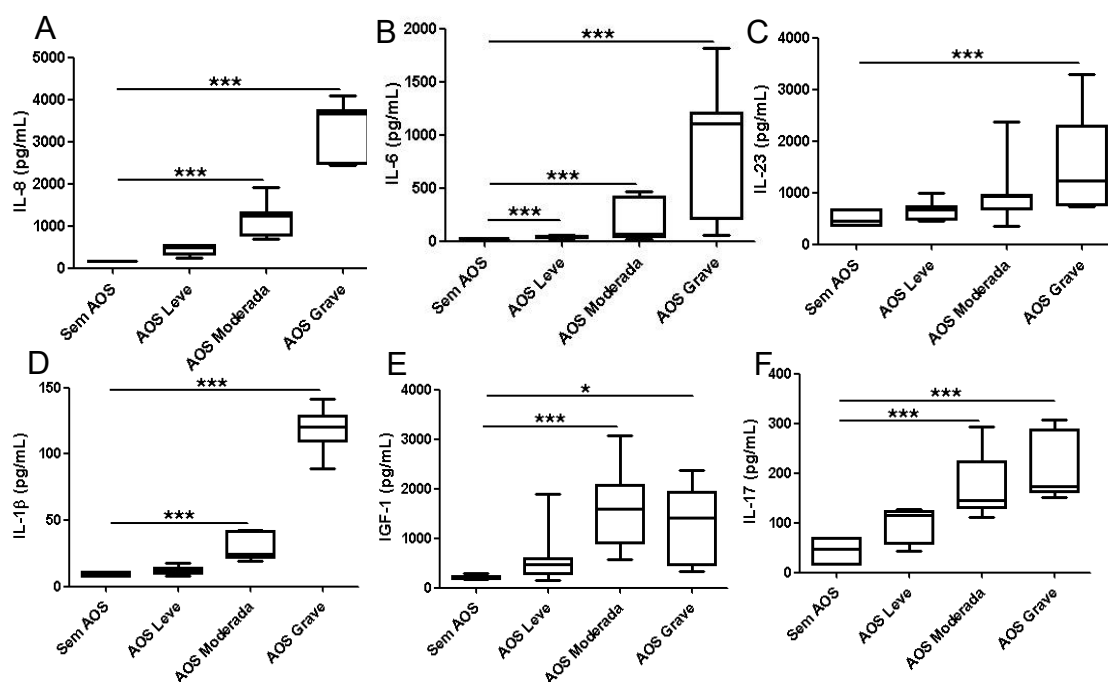


Figura 3 – Interleucinas e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 de acordo com o índice de apneia-hipopneia em pacientes com síndrome metabólica

A Figura 4 apresenta as correlações entre o IAH e os marcadores inflamatórios adiponectina, resistina, leptina, fator de necrose tumoral alfa e as interleucinas IL-1 β (pg/mL), IL-6 (pg/mL), IL-8 (pg/mL), IL-17 (pg/mL), IL-23 (pg/mL) e IGF-1 (ng/mL) em pacientes com SM envolvidos neste estudo. O aumento do IAH esteve associado à elevação das citocinas pró-inflamatórias e dos hormônios adipocitários, enquanto o IGF-1 não apresentou correlação significativa. Esses achados sugerem um agravamento do status inflamatório crônico de acordo com a gravidade do distúrbio respiratório do sono verificado através do IAH.

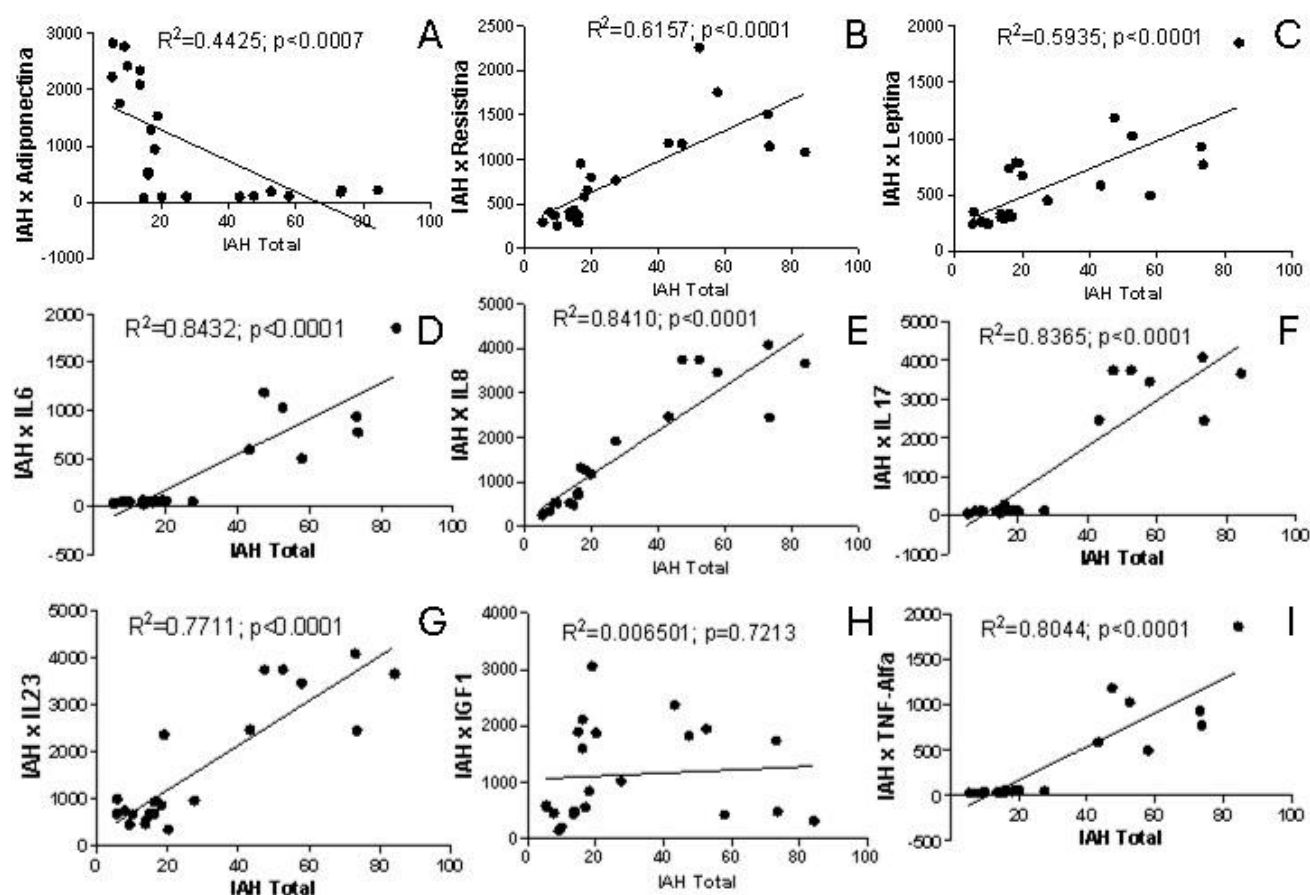


Figura 4 – Correlação entre marcadores inflamatórios e o índice de apneia-hipopneia em pacientes com síndrome metabólica

A Figura 5 mostra as correlações positivas significativas entre o escore total da AOS e os principais marcadores inflamatórios em pacientes com síndrome metabólica. À medida que a gravidade da AOS aumentava, observou-se elevação progressiva das citocinas pró-inflamatórias e dos hormônios adipocitários, exceto para o IGF-1, que não apresentou significância estatística. Esses resultados reforçaram a associação entre a severidade da AOS e o agravamento do estado inflamatório sistêmico.

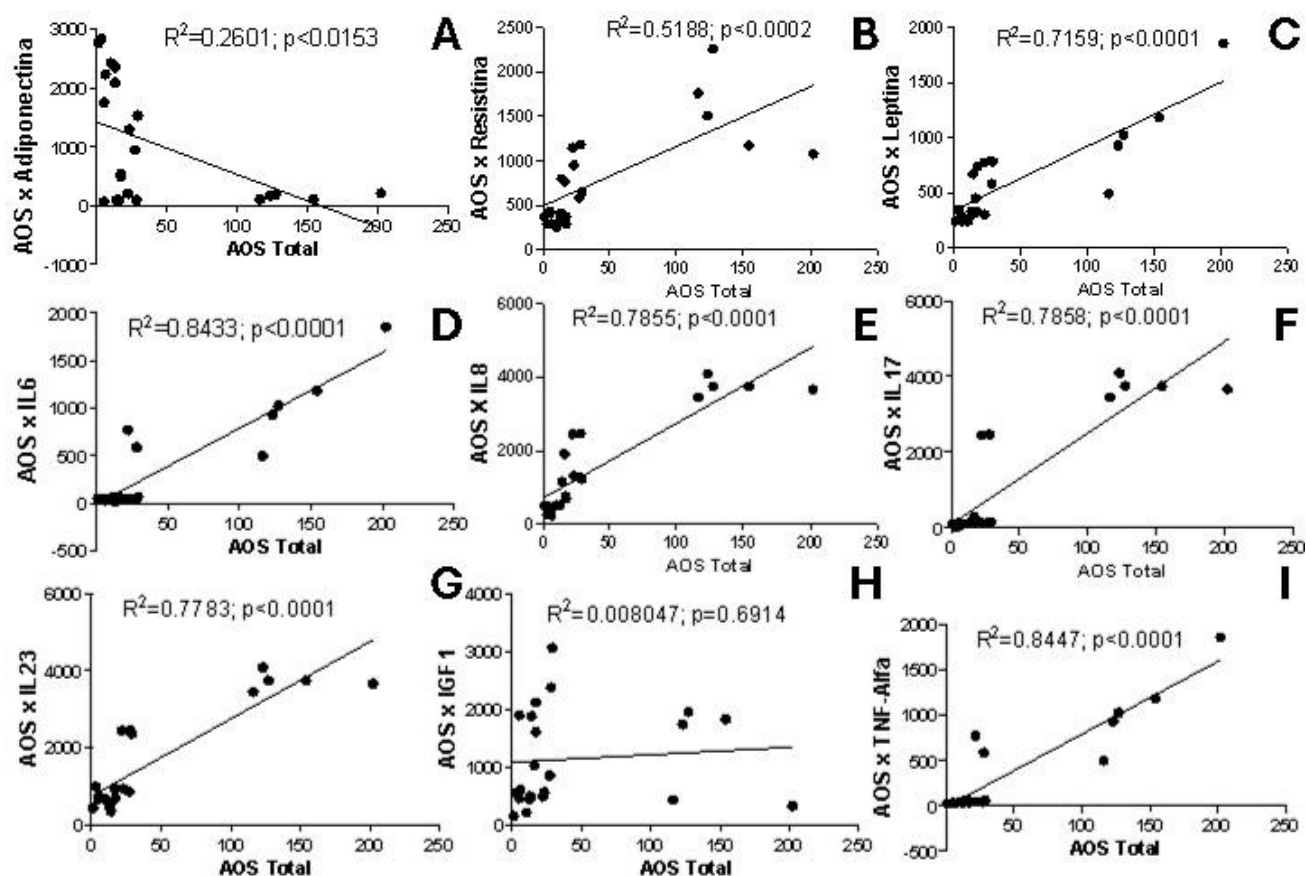


Figura 5 – Correlação entre marcadores inflamatórios e o escore total da apneia obstrutiva do sono em pacientes com síndrome metabólica

As análises de correlação entre os marcadores inflamatórios adiponectina, resistina, leptina, fator de necrose tumoral alfa e as interleucinas IL-1 β (pg/mL), IL-6 (pg/mL), IL-8 (pg/mL), IL-17 (pg/mL), IL-23 (pg/mL) e IGF-1 (ng/mL) com os valores do IDO estão apresentados na Figura 6. Observa-se um comportamento muito similar quando correlacionados estes mesmos marcadores com o IAH e com o índice de AOS.

Ou seja, a medida que se eleva o IDO, os marcadores inflamatórios aumentam de forma significativa em pacientes com SM envolvidos neste estudo. Essa correlação positiva reforça o papel da hipóxia intermitente na amplificação da resposta inflamatória sistêmica observada nesses indivíduos.

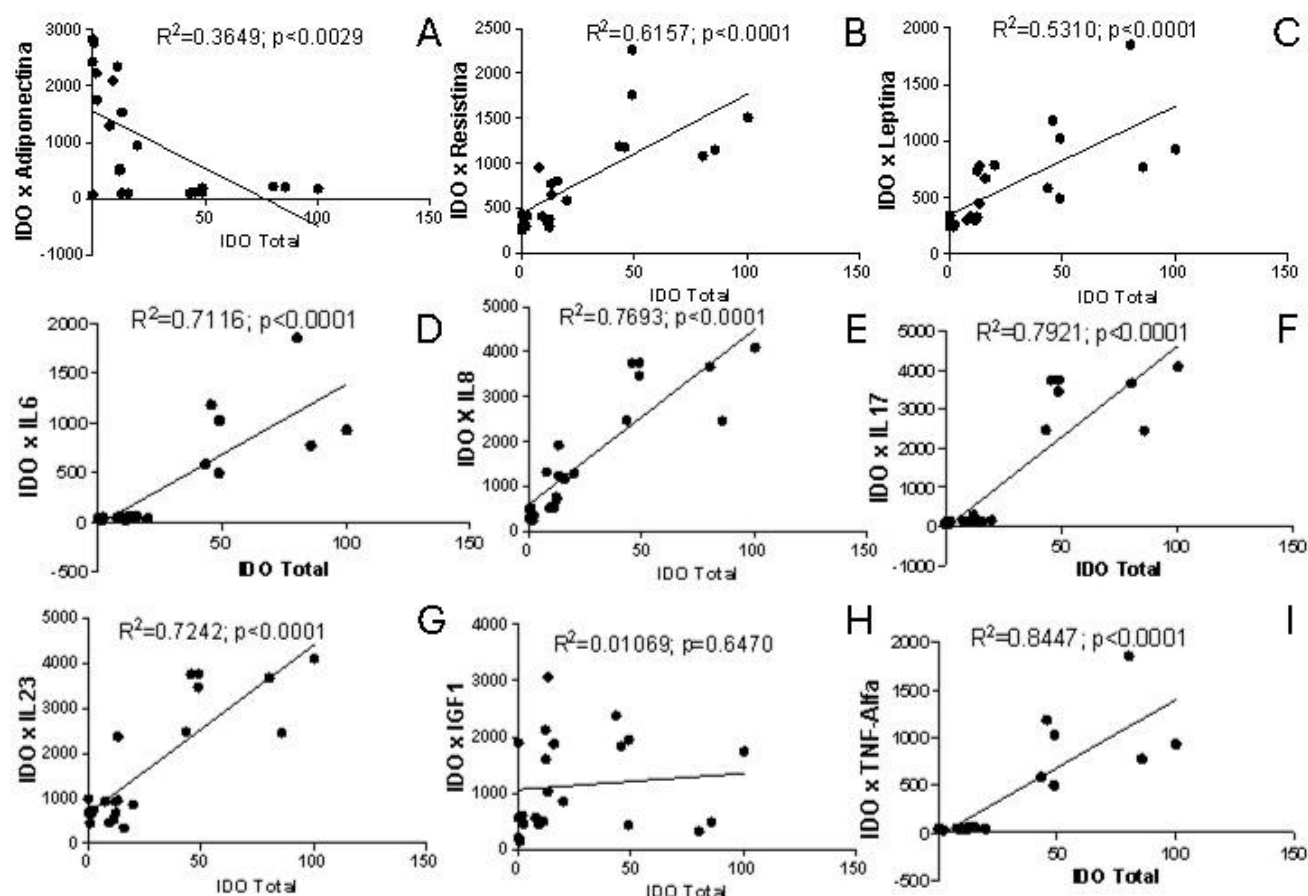


Figura 6 – Associação entre o índice de dessaturação de oxigênio e marcadores inflamatórios em pacientes com síndrome metabólica

6. DISCUSSÃO

A AOS é um distúrbio respiratório caracterizado por episódios repetidos de obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em hipóxia intermitente e fragmentação do sono. Já a SM é caracterizada por um conjunto de condições clínicas incluindo a obesidade abdominal, resistência à insulina, hipertensão arterial e dislipidemia que consequentemente aumentam o risco de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 [129]. Ambas as condições têm alta prevalência global e compartilham fatores de risco comuns, como obesidade e estilo de vida sedentário, o que torna relevante a investigação de uma possível interrelação fisiopatológica entre elas.

Alguns estudos têm demonstrado que a hipóxia intermitente e o estresse oxidativo decorrentes dos eventos de AOS podem contribuir para alterações metabólicas importantes. Esses mecanismos estão associados à resistência à insulina, inflamação sistêmica e disfunção endotelial considerados elementos centrais da fisiopatologia da SM [130]. Além disso, a ativação do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, frequentemente observada em pacientes com AOS, promove aumento da pressão arterial e alterações no metabolismo da glicose e dos lipídios [131]. Tais evidências sugerem que a AOS desempenha papel causal ou agravante no desenvolvimento da SM.

Por outro lado, a presença da SM pode também exacerbar a gravidade da AOS. O acúmulo de gordura visceral, característico da SM, contribui para a redução do calibre das vias aéreas superiores e para a piora da ventilação durante o sono [132]. Ademais, a resistência à leptina e o aumento de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, comuns na SM, podem intensificar a fragmentação do sono e a resposta inflamatória sistêmica, criando um ciclo vicioso de agravamento mútuo [133].

Portanto, investigar essa associação bidirecional apresenta uma relevância clínica significativa, pois o reconhecimento precoce da coexistência entre AOS e SM permite intervenções mais direcionadas e eficazes. O tratamento da AOS com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), por exemplo, já demonstrou benefícios parciais na sensibilidade à insulina, controle da pressão arterial e perfil lipídico em alguns estudos [134]. Assim, compreender melhor a interação entre essas duas condições pode aprimorar estratégias terapêuticas e reduzir o risco cardiovascular e metabólico global.

A investigação sobre a relação entre AOS e SM é essencial para o desenvolvimento de políticas de saúde pública voltadas à prevenção e manejo dessas doenças crônicas. Diante da alta prevalência de ambas as condições na população adulta, especialmente em contextos de obesidade crescente, a detecção e o tratamento integrados podem ter impacto substancial na morbimortalidade associada [135]. Dessa forma, compreender a base fisiopatológica e epidemiológica dessa associação é um passo fundamental para promover abordagens clínicas mais eficazes e individualizadas.

Além dos mecanismos fisiopatológicos já discutidos, é importante ressaltar que a hipóxia intermitente crônica presente na AOS atua como um potente estímulo para o desenvolvimento de resistência à insulina e intolerância à glicose. Alguns estudos experimentais e clínicos demonstram que a oscilação repetida nos níveis de oxigênio leva à ativação de fatores de transcrição como o *hypoxia-inducible factor 1-alpha* (HIF-1 α), que modula genes relacionados ao metabolismo energético e inflamatório [136]. Essa resposta adaptativa, quando cronicamente ativada, contribui para o aumento da glicemia e da produção hepática de glicose, favorecendo o surgimento de distúrbios metabólicos da SM.

Outro aspecto relevante é o impacto da AOS sobre o sistema cardiovascular, o que reforça a necessidade de investigar sua relação com a SM. A ativação simpática persistente e a disfunção endotelial causadas pela hipóxia intermitente e pela fragmentação do sono elevam o risco de hipertensão arterial resistente e doença aterosclerótica [137]. Uma metanálise recente mostrou que pacientes com AOS têm risco significativamente maior de desenvolver hipertensão arterial sistêmica e eventos cardiovasculares, especialmente quando coexistem componentes da SM [138]. Assim, a pesquisa sobre essa associação pode auxiliar na estratificação de risco e na implementação de medidas preventivas em pacientes de alto risco metabólico.

No âmbito metabólico e inflamatório, há evidências de que a AOS intensifica um estado pró-inflamatório sistêmico, caracterizado pelo aumento de citocinas como IL-6, TNF- α e proteína C-reativa (PCR), que também estão elevadas na SM [139]. Essa inflamação crônica de baixo grau promove resistência à insulina e disfunção endotelial, mecanismos centrais para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e aterosclerose [140]. Compreender a interação entre inflamação e hipóxia intermitente é crucial para elucidar os caminhos pelos quais a AOS pode agravar o perfil metabólico desses indivíduos.

Do ponto de vista clínico, investigar a coexistência de AOS e SM é essencial para otimizar o manejo terapêutico dos pacientes. Estratégias de tratamento integradas, que combinem o uso do CPAP com intervenções sobre dieta, atividade física e controle de peso, têm mostrado resultados promissores na redução de parâmetros metabólicos e na melhora da qualidade de vida [141]. Além disso, a identificação precoce de AOS em pacientes com SM pode contribuir para a prevenção de complicações cardiovasculares e metabólicas graves, oferecendo uma abordagem mais preventiva e personalizada. Investigar esta associação ultrapassa o âmbito clínico e alcança a saúde pública devido a alta prevalência global e crescente impacto econômico, especialmente em países com levadas taxas de obesidade e envelhecimento populacional [142]. Investir em estudos epidemiológicos e experimentais que explorem essa interrelação permitirá o desenvolvimento de políticas de rastreamento e intervenção mais eficazes. Assim, compreender a conexão entre AOS e SM não apenas aprimora o cuidado individual, mas também contribui para estratégias de redução dos custos com doenças crônicas não transmissíveis.

De acordo com o fluxograma do estudo (Figura 1) inicialmente foram convidadas a participar 112 pacientes que apresentavam os critérios de elegibilidade. Desta amostra inicial, 83 pacientes conseguiram realizar as avaliações iniciais e os exames bioquímicos em amostras de sangue. Entretanto, apenas 25 pacientes completaram todas as fases do estudo, incluindo a realização da polissonografia e análise dos marcadores inflamatórios sanguíneos. Em relação as características demográficas e clínicas das pacientes envolvidas no estudo, observa-se que foram encontradas diferenças significativas entre os grupos divididos de acordo com o índice de gravidade da AOS.

Em relação aos resultados deste estudo, observa-se a presença de esteatose hepática em 60% das pacientes. A esteatose hepática não alcoólica é atualmente considerada uma importante manifestação da SM, fortemente associada à obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e HAS. A resistência à insulina, elemento central da SM, promove o aumento da lipogênese hepática e a redução da oxidação de ácidos graxos, favorecendo o acúmulo de gordura no fígado [143]. Indivíduos com SM têm risco significativamente maior de desenvolver esteatose e progressão para esteato-hepatite não alcoólica, o que evidencia o papel interligado entre distúrbios metabólicos sistêmicos e disfunção hepática [144].

A AOS, por sua vez, tem sido identificada como um fator agravante da esteatose hepática, principalmente em pacientes com sobrepeso ou SM. A hipóxia intermitente crônica característica da AOS induz estresse oxidativo e inflamação sistêmica, que contribuem para a disfunção mitocondrial e o aumento da deposição de gordura no fígado [145].

Estudos clínicos mostram que a gravidade da AOS está positivamente associada à intensidade da esteatose e da fibrose hepática, independentemente do IMC [146]. Esses achados sugerem que a AOS pode atuar como um fator fisiopatológico adicional na progressão da esteatose hepática em indivíduos metabolicamente vulneráveis.

Além disso, a coexistência de AOS, SM e esteatose configura um eixo metabólico-respiratório-hepático que potencializa os riscos cardiovasculares e inflamatórios. A inflamação sistêmica de baixo grau e o estresse oxidativo gerados pela AOS intensificam a resistência à insulina e o desequilíbrio lipídico da SM, criando um ciclo vicioso que agrava a lesão hepática [147]. As intervenções terapêuticas, como o uso do CPAP, têm mostrado melhora nos marcadores hepáticos e metabólicos, indicando que o tratamento da AOS pode ter impacto benéfico na evolução da esteatose [148]. Assim, investigar e compreender essa inter-relação é essencial para o manejo integrado e preventivo das doenças metabólicas e hepáticas associadas à AOS.

A compreensão da interação entre esteatose hepática, SM e AOS revela uma complexa rede de mecanismos fisiopatológicos interdependentes, que envolvem resistência à insulina, inflamação sistêmica e hipóxia intermitente. Esses processos, quando combinados, criam um ambiente metabólico propício para a progressão da esteatose hepática e para o agravamento das complicações cardiovasculares e endócrinas. Assim, investigar e identificar precocemente a coexistência dessas condições permite um manejo clínico mais abrangente, baseado em estratégias integradas que incluam controle metabólico, tratamento da AOS e mudanças no estilo de vida.

Além disso, a abordagem multidisciplinar pode reduzir a morbimortalidade associada e contribuir para políticas públicas voltadas à prevenção das doenças metabólicas crônicas, reforçando a importância de pesquisas contínuas que explorem os vínculos entre distúrbios respiratórios do sono e disfunções metabólicas e hepáticas [143,147].

Neste estudo, foi observado que 68% das pacientes envolvidas apresentou HAS. De acordo com este achado, chamamos a atenção para a associação da HAS com a SM e a AOS. A HAS é uma das manifestações mais prevalentes e clinicamente significativas da SM, compondo, junto à obesidade visceral, dislipidemia e resistência à insulina, um importante fator de risco cardiovascular.

A resistência à insulina e o desequilíbrio no metabolismo da glicose, característicos da SM, promovem aumento da atividade simpática, retenção de sódio e remodelamento vascular, culminando na elevação sustentada da pressão arterial [149]. Além disso, a inflamação crônica de baixo grau e o estresse oxidativo decorrentes do excesso de tecido adiposo visceral contribuem para a disfunção endotelial e a perda da vasodilatação mediada por óxido nítrico [150]. Assim, a SM favorece um ambiente fisiopatológico que predispõe ao desenvolvimento e à manutenção da hipertensão arterial.

A AOS é outro fator importante na gênese e na persistência da HAS, especialmente em indivíduos com SM. A hipóxia intermitente e a fragmentação do sono típicas da AOS estimulam a ativação crônica do sistema nervoso simpático, o aumento dos níveis de catecolaminas e a disfunção do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), todos mecanismos que elevam a pressão arterial [151]. Estudos populacionais demonstram que a prevalência de AOS é significativamente maior em pacientes com HAS e SM, e que a sua gravidade se correlaciona positivamente com os níveis de PASI noturna e diurna [152]. Além disso, a AOS é reconhecida como uma das principais causas de HAS refratária, caracterizada pelo difícil controle mesmo com o uso de múltiplos anti-hipertensivos.

A coexistência de HAS, SM e AOS representa, portanto, um fenótipo cardiometabólico de alto risco, no qual os mecanismos de hipóxia intermitente, inflamação sistêmica, resistência à insulina e disfunção endotelial interagem de maneira sinérgica [153]. Intervenções que tratam simultaneamente esses componentes como a terapia com CPAP, controle de peso e mudanças no estilo de vida, demonstram reduções significativas na pressão arterial, especialmente em pacientes com AOS moderada a grave [154]. Assim, a investigação e o manejo integrado dessas condições são fundamentais para prevenir complicações cardiovasculares maiores, como insuficiência cardíaca e eventos cerebrovasculares, reforçando a importância de pesquisas que aprofundem a compreensão desse eixo metabólico-respiratório-hemodinâmico.

A compreensão da inter-relação entre HAS, SM e AOS é de grande relevância clínica e científica, pois essas condições compartilham mecanismos fisiopatológicos complexos que amplificam mutuamente o risco cardiovascular. O reconhecimento precoce dessa associação permite uma abordagem terapêutica mais ampla, que envolva tanto o tratamento farmacológico da hipertensão quanto o controle dos distúrbios metabólicos e respiratórios subjacentes. A integração entre a cardiologia, endocrinologia, pneumologia e fisioterapia é essencial para o manejo eficaz desses pacientes, reduzindo a morbimortalidade e melhorando a qualidade de vida. Dessa forma, pesquisas contínuas sobre essa tríade clínica são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas personalizadas, com impacto direto na saúde pública e na redução de custos relacionados às doenças cardiovasculares [149, 151, 152].

Outro interessante achado do nosso estudo, foi a circunferência abdominal (CA) maior que 80 cm observada em todas as pacientes envolvidas no estudo (100%). A CA aumentada é um dos principais critérios diagnósticos da SM e representa um marcador clínico de obesidade visceral, condição intimamente relacionada à resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial. O acúmulo de gordura visceral promove alterações hormonais e inflamatórias significativas, incluindo aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , e redução da adiponectina, contribuindo para o desenvolvimento de disfunção endotelial e resistência à insulina [155]. Alguns estudos epidemiológicos demonstram que a CA elevada está fortemente associada a complicações cardiometabólicas do que o IMC, reforçando seu papel como preditor independente de risco cardiovascular e metabólico [149].

A AOS também apresenta forte correlação com o aumento da CA, especialmente em indivíduos com SM. A obesidade central promove o acúmulo de gordura na região cervical e torácica, o que reduz o calibre das vias aéreas superiores e aumenta a resistência ao fluxo de ar durante o sono [156]. Além disso, a gordura visceral contribui para a hipóxia intermitente e a inflamação sistêmica, mecanismos que agravam a resistência à insulina e alteram o metabolismo energético [157]. Estudos clínicos indicam que pacientes com AOS apresentam CA significativamente maior do que controles sem AOS, independentemente do IMC, evidenciando a importância desse parâmetro antropométrico como marcador de risco para distúrbios respiratórios do sono [158].

A coexistência de CA aumentada, SM e AOS reflete um fenótipo metabólico de alto risco, caracterizado pela interação entre obesidade visceral, inflamação crônica e disfunção respiratória. Essa tríade favorece o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e disfunção endotelial, ampliando a morbimortalidade associada a ambas as condições [131].

As intervenções que visam à redução da CA por meio de perda de peso, atividade física e tratamento da AOS com CPAP mostraram melhora significativa na sensibilidade à insulina, nos níveis pressóricos e na qualidade do sono [152]. Dessa forma, a mensuração da CA deve ser valorizada como ferramenta clínica essencial na avaliação e no acompanhamento de pacientes com SM e AOS.

A CP tem se mostrado um importante marcador antropométrico associado ao risco de SM e aos seus componentes, como resistência à insulina, dislipidemia e HAS. Por exemplo, em estudo populacional brasileiro com 1.053 adultos, foi observado que a CP correlacionava com adiposidade da parte superior do corpo e identificou-se como preditor de SM e resistência à insulina [159]. Outro estudo envolvendo a população chinesa com 4.201 participantes demonstrou que a CP era positivamente associada à glicemia de jejum, triglicérides, PAS e inversamente ao HDL-colesterol, e que uma CP ≥ 37 cm em homens e ≥ 33 cm em mulheres representava o melhor ponto de corte para risco de SM.

Além disso, a CP contribuiu independentemente à predição de risco cardiometabólico além de IMC e circunferência da cintura [160]. Tais achados sugerem que a medida de CP pode representar o depósito de gordura subcutânea da parte superior e refletir um aumento no risco metabólico que complementa os índices tradicionais.

Por outro lado, a CP também está relacionada à presença e à gravidade da AOS. Um dos primeiros estudos mostrou correlação significativa entre CP e número de quedas de saturação de oxigênio durante o sono em 66 pacientes com AOS, sendo a CP uma das variáveis independentes relevantes para a gravidade da doença ($r = 0,63$) após regressão múltipla [161]. Em estudo na população coreana, a CP apresentou correlação com o índice de apneia-hipopneia ($r = 0,518$) e, em regressão logística ajustada, a CP foi significativamente associada à presença de AOS (OR = 1,414; $p < 0,001$) [162].

Ainda, em um outro estudo conduzido com pacientes com obesidade e pouco sono foi detectado que a CP ≥ 38 cm apresentava sensibilidade e especificidade razoáveis para prever tanto que SM quanto AOS, sugerindo que a CP pode representar um elo fisiopatológico entre a deposição de gordura no pescoço, colapso das vias aéreas superiores e distúrbios metabólicos [163].

Essas evidências apontam para a utilidade da medida da CP não apenas como rastreador simples em clínica, mas também para fundamentar mecanismos comuns entre obesidade central/parte superior, distúrbios metabólicos e disfunção respiratória do sono, embora seja importante sublinhar que a CP complementa, e não substitui, medidas estabelecidas e que não há ainda consenso universal sobre pontos de corte [159-163].

Cizza e colaboradores também sugerem que a obesidade, especialmente a distribuição central (visceral) e no pescoço, contribui para o colapso das vias aéreas superiores durante o sono, além de promover resistência insulínica e processos inflamatórios que favorecem tanto a AOS quanto a SM [164]. Em nosso estudo, foi observado que todas as pacientes apresentaram valores acima de 40 cm para a CP, destacando que os grupos com apneia moderada e grave mostraram medidas de $42,43 \pm 3,21$ e $42,71 \pm 3,04$ respectivamente, corroborando com a literatura.

A relação entre a AOS e obesidade grave já se encontra bem documentada na literatura recente. Em uma recente meta-análise publicada em 2025, foram apresentados quatro grandes coortes comunitárias com 12.860 adultos, com a prevalência de AOS (IAH ≥ 5 eventos/h) em pessoas com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) era de cerca de 81,3 % nos homens e 63,7 % nas mulheres [165].

Em uma revisão sistemática que finalizou com a análise de 12 ensaios clínicos envolvendo 4.095 participantes, foi verificado a prevalência de AOS em indivíduos obesos variando entre 12,6 % e 88,9%, com prevalência média de 31,5 % ressaltando a grande heterogeneidade entre populações estudadas [166]. Esses achados reforçam que a obesidade (e principalmente a obesidade grave) aparece como fator de risco relevante para o início e agravamento da AOS.

Quanto à associação entre AOS e SM, em uma amostra representativa de 11.288 adultos norte-americanos (média IMC $\approx 29,6 \text{ kg/m}^2$), 19,3 % tinham gravidade elevada da SM (score $Z \geq 1$) e 38,4 % estavam em alto risco de AOS. A análise demonstrou que o risco elevado de AOS estava associado a maiores níveis de gravidade da SM (odds ratio = 4,94; IC95% 3,68-6,65) [167]. Saldias et al. (2024), investigaram 1.030 pacientes adultos com AOS, 55,4% apresentavam SM comparado a 44,8% daqueles sem AOS ($p < 0,013$). Os pacientes com AOS tinham o IMC, a CA e CP maiores e um pior perfil metabólico [168]. Esses dados confirmam a coexistência comum de AOS e SM, sugerindo um efeito sinérgico entre os distúrbios respiratórios do sono e a disfunção metabólica.

Um estudo realizado por Heffernan et al. (2024), sugere que a obesidade, especialmente a distribuição central (visceral) e no pescoço, contribui para o colapso das vias aéreas superiores durante o sono, além de promover resistência insulínica e processos inflamatórios que favorecem tanto a AOS quanto a SM [169]. Estes achados corroboram com o que foi observado em nosso estudo onde a maioria dos pacientes apresentavam elevados índices de CA e de CP.

A obesidade grave desempenha um papel central na etiologia da AOS e da SM. Em um estudo populacional recente envolvendo 9.733 indivíduos com idades entre 35 e 74 anos, foi observada prevalência de AOS de 16,7 % e verificou-se que indicadores específicos de adiposidade, como CP, percentual de gordura, razão cintura-quadril e índice de acúmulo lipídico, estavam independentemente associados ao risco de AOS, mesmo após ajuste por idade, sexo e dislipidemia [170]. O contrário, também é observado, pois a prevalência de SM em pacientes com AOS também é elevada, o que evidencia uma interseção importante entre essas condições.

O estudo de Saldias e colaboradores, realizado com 1.030 pacientes adultos evidenciou que 55,4% com AOS apresentavam SM, em contraste com 44,8% dos indivíduos sem AOS ($p < 0,013$) [168]. Em outro estudo, pacientes com SM apresentaram a prevalência de AOS de 68%, destes, 68,5% apresentavam AOS moderada a grave [171]. Esses dados indicam que tanto a AOS como a SM coexistem em taxas superiores às da população geral, sugerindo que o impacto da obesidade grave e adiposidade localizada gera um efeito sinérgico para o desenvolvimento simultâneo dessas patologias.

Em termos de mecanismos fisiopatológicos, estudos apontam que a AOS exacerba a disfunção metabólica, além de a obesidade ser um fator primário para ambas as condições. Por exemplo, em revisão sistemática e meta-análise que incluíram mais de 2.400 pacientes com AOS e 1.700 controles, a presença de AOS multiplicava em cerca de 2,87 vezes a probabilidade de ter SM (IC95% 2,41-3,42) nos estudos transversais [172].

Ainda que seja difícil separar completamente o papel da obesidade, por exemplo IMC ou circunferência da cintura, essas evidências reforçam que a AOS não deve ser vista apenas como uma consequência da obesidade, mas também como um fator que potencia a disfunção metabólica [173]. Além disso, a obesidade grave, frequentemente definida como $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ou mesmo $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ associada aos acúmulos de gordura no pescoço e região cervical têm sido identificados como preditores mais fortes de AOS do que somente IMC geral. Em um estudo realizado em 2023, cada unidade adicional de CP resultou em aumento de 13% no risco de AOS, após controle para confusores [170].

Essa distribuição de gordura pode interferir diretamente na anatomia das vias aéreas superiores, aumentando a sua colapsabilidade, bem como indiretamente por meio da redução do volume pulmonar durante o sono e de alterações neuroquímicas relacionadas ao tecido adiposo e à ventilação pulmonar [173]. Considerando a tríade obesidade grave, AOS e SM, a literatura sugere um ciclo fisiopatológico interligado. Em estudo com 16 participantes obesos (IMC médio $36,5 \text{ kg/m}^2$) e recém-diagnosticados com AOS, foi observada uma forte correlação entre a gravidade da AOS, verificada através do IAH e a sensibilidade à insulina no tecido adiposo ($R = -0,764$, $p=0,001$), mesmo após ajuste para o IMC, idade e percentagem de gordura corporal [174].

Alguns recentes estudos de revisão estimam que cerca de 50% a 60% das pessoas com obesidade grave e SM apresentam AOS moderada a grave, e que a deposição de gordura visceral e cervical facilita o colapso das vias aéreas superiores, contribuindo tanto para a AOS quanto para a resistência insulínica e a SM [175]. Os nossos dados corroboram com esta recente revisão sistemática onde observamos uma prevalência de 88% para a presença de AOS em pacientes do sexo feminino com SM. Se considerarmos a presença de AOS moderada e grave, observa-se a prevalência de 56% de acordo com o IAH.

Quando observamos os dados dos exames de polissonografia realizados por todos os pacientes envolvidos neste estudo, destacamos a saturação basal periférica de oxigênio (SpO_2) que apresentou diferença significativa para os grupos de pacientes que apresentavam AOS. A SpO_2 média durante o sono também apresentou diferença significativa para os grupos com AOS, de acordo com a gravidade verificada pelo IAH. Estes valores mostram um comprometimento da oferta de oxigênio tanto em vigília quanto durante o sono em pacientes com SM e AOS.

De acordo com a literatura científica, os pacientes com SM apresentam uma alta prevalência para os distúrbios respiratórios do sono, como a AOS que contribuem para uma redução significativa da SpO_2 durante o sono. Essa queda ocorre devido à obstrução intermitente das vias aéreas superiores, resultando em episódios repetidos de hipóxia e reoxigenação, que agravam o estresse oxidativo e a inflamação sistêmica, mecanismos centrais na fisiopatologia da SM. Alguns estudos demonstram que indivíduos com AOS e SM apresentam menores valores médios de SpO_2 e maior tempo de exposição à dessaturação, quando comparados a indivíduos sem essas condições, o que reforça a relação bidirecional entre os distúrbios respiratórios e as alterações metabólicas [173,176].

Ainda em relação à SpO_2 , o nosso estudo mostrou uma diferença significativa em relação ao número absoluto de dessaturações de oxigênio (DO), sendo observado os valores $16,33 \pm 20,26$; $16,88 \pm 23,97$, $77,29 \pm 25,45$ e $370,86 \pm 140,13$ respectivamente para os pacientes sem AOS, e pacientes com AOS leve, moderada e grave. Destacamos como são elevados os episódios de dessaturação de oxigênio quando consideramos os pacientes com AOS moderada e grave. O mesmo comportamento também foi observado quando analisamos o índice de dessaturação de oxigênio (IDO) por hora de sono. Foram observados os valores de $2,54 \pm 3,40$, $3,07 \pm 4,4$, $13,34 \pm 3,76$ e $64,66 \pm 23,33$ também respectivamente para os pacientes sem AOS, e com AOS leve, moderada e grave.

A apneia central do sono (ACS) tem sido observada em pacientes com SM, ainda que em menor proporção quando comparada à AOS. De acordo com a literatura científica, essa associação pode ser explicada por mecanismos fisiopatológicos comuns, como a ativação do sistema nervoso simpático, a disfunção autonômica e as alterações no controle ventilatório que acompanham o quadro metabólico.

Os pacientes com SM frequentemente apresentam resistência à insulina, inflamação sistêmica e rigidez vascular, condições que podem interferir na regulação do centro respiratório, levando à instabilidade do padrão ventilatório e ao surgimento de eventos de ACS. Além disso, o aumento da adiposidade visceral e as alterações hemodinâmicas contribuem para uma resposta respiratória irregular à concentração de dióxido de carbono, favorecendo episódios de hiperventilação seguidos por pausas respiratórias centrais [152,177].

A presença de ACS em indivíduos com SM também se relaciona com comorbidades frequentemente associadas, como insuficiência cardíaca, HAS refratária e obesidade. Nessas condições, a instabilidade circulatória e o aumento da pressão intracardíaca podem alterar o feedback químico e mecânico que regula o ritmo respiratório, intensificando os eventos de ACS [178].

Alguns estudos recentes sugerem que a coexistência da SM e da ACS potencializa o risco cardiovascular e agrava o prognóstico clínico, devido à exposição repetida à hipóxia intermitente e ao aumento da atividade simpática noturna [179]. Assim, a identificação e o tratamento precoce da ACS nesses pacientes são essenciais para reduzir as complicações metabólicas e cardiovasculares associadas.

Quando analisamos os valores referentes a presença de ACS nos pacientes envolvidos neste estudo, observa-se uma diferença significativa quando comparados os números de ACS por hora de sono de acordo com a gravidade pelo IAH. Os pacientes apresentaram os valores de $0,33 \pm 0,58$, $0,88 \pm 0,83$, $1,14 \pm 2,19$ e $3,43 \pm 4,65$ respectivamente sem apneia do sono, leve, moderada e grave.

Neste contexto, a obesidade grave atua como eixo central que favorece tanto o surgimento da AOS quanto da SM, e a presença de AOS exacerba o perfil metabólico adverso, o que ressalta a importância de abordagem clínica integrada. Do ponto de vista clínico, o reconhecimento da tríade obesidade grave, AOS e SM, é crucial para o manejo integrado dos pacientes. A alta prevalência de AOS em indivíduos com SM ($\approx 68\%$ conforme citado) e de SM em pacientes com AOS ($> 50\%$) indica que os profissionais devem manter alta suspeita e realizar rastreios apropriados [171].

O tratamento efetivo dos distúrbios respiratórios do sono, tanto a ACS quanto a AOS, por exemplo com a terapia CPAP, em alguns estudos tem mostrado benefícios na redução da pressão arterial, triglicérides e gordura visceral, o que sugere que a intervenção na AOS pode ter impacto favorável sobre componentes da SM [173]. Nesse cenário, a abordagem multidisciplinar envolvendo metabolismo, sono e obesidade torna-se imperativa para otimizar os resultados de saúde desses pacientes.

Os distúrbios respiratórios do sono, especialmente a AOS, têm sido amplamente associados a alterações nos marcadores inflamatórios e adipocinas, como adiponectina, leptina e resistina, que desempenham papéis importantes na regulação metabólica e inflamatória. Durante os episódios recorrentes de hipóxia e reoxigenação que caracterizam a AOS, ocorre um aumento do estresse oxidativo e da produção de citocinas pró-inflamatórias, o que leva à disfunção do tecido adiposo e à modulação anormal da secreção dessas adipocinas.

Alguns estudos demonstram que a AOS está associada à redução dos níveis de adiponectina, um hormônio com propriedades anti-inflamatórias e sensibilizadoras da insulina, contribuindo assim para o agravamento da resistência insulínica e para o aumento do risco cardiometabólico [152, 180].

A leptina, por outro lado, encontra-se geralmente aumentada em pacientes com distúrbios respiratórios do sono, especialmente naqueles com obesidade concomitante. A hipóxia intermitente estimula a secreção de leptina pelos adipócitos, e a elevação crônica dessa adipocina contribui para a resistência à leptina, reduzindo sua capacidade de regular o apetite e o metabolismo energético. Além disso, níveis elevados de leptina exercem efeitos pró-inflamatórios, promovendo a ativação de monócitos e macrófagos e aumentando a expressão de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-6, o que reforça a relação entre AOS, inflamação sistêmica e disfunção metabólica [181,182].

A resistina, outra adipocina envolvida na resposta inflamatória, também apresenta níveis elevados em indivíduos com distúrbios respiratórios do sono. Essa elevação está relacionada ao aumento da inflamação sistêmica e à resistência insulínica, características marcantes da AOS e da SM.

Alguns estudos já mostraram que a hipóxia intermitente noturna estimula a liberação de resistina tanto por adipócitos quanto por células imunes infiltradas no tecido adiposo, amplificando o processo inflamatório e contribuindo para a disfunção endotelial [183,184]. Em conjunto, essas alterações nos níveis de adiponectina, leptina e resistina demonstram o papel central da inflamação e do tecido adiposo na fisiopatologia dos distúrbios respiratórios do sono e nas suas complicações metabólicas.

A relação entre AOS e as adipocinas como a adiponectina, resistina e leptina, bem como os mediadores inflamatórios como o TNF- α tem sido alvo de vários estudos recentemente, refletindo tanto sua importância metabólica quanto inflamatória. A adiponectina, uma citocina produzida por adipócitos maduros que possui efeitos anti-inflamatórios e insulinosensibilizantes, mostra uma associação negativa em muitos estudos com a gravidade da AOS.

Um outro estudo que envolveu 147 sujeitos mostrou que os níveis de adiponectina diminuíram significativamente com o aumento da gravidade da AOS, independentemente de gênero [185].

Outro estudo, desenvolvido com uma coorte de pacientes brasileiros, denominado ELSA-Brasil, foi constatado que em adultos de meia-idade não-diabéticos a presença de AOS foi associada a menores níveis de adiponectina, após ajuste para fatores tradicionais de risco. Ao final da pesquisa, os autores concluíram que adultos de meia-idade não diabéticos, homens com AOS apresentaram níveis mais baixos de adiponectina e níveis mais altos de colesterol, independentemente da duração do sono, fragmentação do sono, insônia e sonolência diurna [186].

De acordo com estes dois estudos acima, observa-se que esse padrão sugere que a hipóxia intermitente e/ou os despertares repetitivos podem prejudicar a secreção ou aumentar o consumo de adiponectina, contribuindo para disfunção metabólica em pacientes com AOS. Neste sentido, os dados do nosso estudos corroboram com estes achados, pois de acordo com a Figura 2, observa-se uma queda significativa dos níveis de adiponectina de acordo com a gravidade da AOS baseada no IAHL.

Em relação aos níveis de leptina, hormônio também produzido pelo tecido adiposo, que em condições normais sinaliza saciedade mas em obesidade está elevado (resistência à leptina), a literatura apresenta achados mais conflitantes no contexto da AOS. Por um lado, alguns estudos sugerem níveis elevados de leptina em pacientes com AOS, sobretudo associados à obesidade, o que indicaria uma ativação simpática e inflamatória [187]. No entanto, por outro lado, alguns estudos mais recentes encontraram que em casos de AOS grave ou em pacientes com grau elevado de obesidade, os níveis de leptina podem estar mais baixos ou não diferir significativamente quando comparados ao controle, sugerindo uma disfunção na secreção ou regulação do hormônio [188].

Portanto, embora a leptina esteja associada à AOS, é difícil dissociar os efeitos da obesidade concomitante, e ainda permanece em debate se a AOS por si só causa elevação da leptina ou se a obesidade se sobrepõe ao efeito. Em nosso estudo, foi observado que os índices de leptina aumentaram de forma significativa progressivamente de acordo com a gravidade da AOS corroborando com o estudo de Framnes e Arble publicado em 2018 que mostraram uma relação bidirecional entre a AOS e a doença metabólica.

Em relação à resistina, que em humanos é identificada principalmente como uma citocina pró-inflamatória (produzida por macrófagos e adipócitos) e associada à resistência à insulina, também tem sido muito investigada na AOS. Um estudo que envolveu 31 homens com AOS e 10 controles emparelhados mostrou que os níveis de resistina estavam elevados nos pacientes com AOS, e que essa elevação correlacionava com o IAH e com a saturação média de oxigênio. Os autores também observaram que, após tratamento com CPAP por 3 meses, os níveis de resistina diminuíram quase até os níveis de controle [189].

Contudo, revisões mais amplas sugerem que os dados sobre resistina ainda são menos consistentes. Alguns estudos não observaram a associação significativa entre resistina e AOS quando ajustadas para obesidade ou outras covariáveis [190]. Assim, embora resistina aparente ter papel, ele se mostra menos robusto como marcador independente de AOS.

Os valores da resistina observados em nosso estudo corroboram com os de Mashaqi e Badr (2019), pois foi observado um comportamento similar ao da leptina, aumentando de forma significativa de acordo com o índice de gravidade da AOS baseado no IAH dos pacientes. Ou seja, quanto mais grave a AOS, maiores os níveis circulantes de resistina em amostras de sangue de pacientes com SM.

O mediador inflamatório TNF- α merece destaque pelo seu papel na inflamação sistêmica e vascular, condições frequentemente associadas à AOS. Algumas meta-análises recentes indicam níveis significativamente elevados de TNF- α em adultos com AOS em comparação com controles saudáveis (por exemplo, razão média ~ 1,77 vezes maior). Os autores também observaram que a elevação de TNF- α se correlacionava com a gravidade da AOS [191]. Esse aumento de TNF- α pode refletir o padrão de hipóxia intermitente, ativação simpática e estresse oxidativo que caracterizam a AOS, contribuindo para a disfunção endotelial e risco cardiovascular. Em nosso estudo, também foi observado um aumento significativo dos níveis circulantes de TNF- α de acordo com a gravidade da AOS.

De acordo com a literatura científica, é importante destacar as interações entre essas moléculas no contexto da AOS. Alguns estudos apontam que a adiponectina exerce efeitos inibitórios sobre a produção de TNF- α , enquanto o próprio TNF- α pode reduzir a expressão de adiponectina em adipócitos, implicando uma via bidirecional de regulação entre a adipocina anti-inflamatória e o mediador pró-inflamatório.

Em pacientes com AOS, a combinação de hipertensão simpática, hipóxia intermitente e depósitos de gordura (especialmente cervical e visceral) favorece o perfil de adipocinas pró-inflamatórias (como leptina elevada ou resistina elevada) e baixa adiponectina, além de aumento de TNF- α , um cenário que favorece a resistência à insulina, disfunção endotelial e risco cardiovascular incrementado [192]. Estes achados observados neste estudo em relação aos marcadores inflamatórios acima, corroboram com os nossos resultados.

Vale ressaltar que apesar do crescente corpo de evidências apontando para essas associações, há limitações importantes. Muitos estudos não controlaram adequadamente a obesidade, que é comorbidade frequente na AOS e por si mesma altera significativamente os níveis de leptina, adiponectina, resistina e TNF- α . Alguns estudos de revisão sistemática recentes indicam que em muitos casos a obesidade pode ser o principal efeito de confusão, e que a AOS por si só talvez tenha efeito mais limitado ou dependente do grau de obesidade [190].

Além disso, os efeitos das intervenções (como o CPAP) sobre essas moléculas ainda são inconsistentes: por exemplo, um estudo de 6 meses de CPAP em obesos com AOS não alterou adiponectina ou resistina, embora a hipóxia tenha sido corrigida [193]. Portanto, seriam necessários mais estudos longitudinais e controlados para entender se esses mediadores podem servir como biomarcadores independentes da AOS ou como alvos terapêuticos.

De acordo com a literatura científica, a relação entre a AOS e as adipocitocinas, em particular adiponectina, leptina, resistina, bem como a citocina inflamatória TNF- α tem sido objeto de investigação crescente, dada a forte interseção entre AOS, obesidade, inflamação sistêmica e disfunção metabólica. Em nosso estudo foram verificadas as possíveis correlações entre o IAH, IDO e o índice de AOS com os marcadores inflamatórios adiponectina, leptina, resistina e TNF α bem como com as interleucinas IL 6, IL8, IL17, IL23 e IGF1.

A adiponectina é uma adipocitocina com efeitos anti-inflamatórios, que normalmente se correlaciona inversamente à obesidade e à resistência à insulina. Estudos recentes, como o ELSA-Brasil observaram que adultos com AOS apresentavam níveis menores de adiponectina, mesmo após ajuste para fatores de sono, fragmentação e duração do sono [186]. Um interessante estudo, envolveu uma amostra de 708 participantes sem diabetes, a AOS (IAH ≥ 15) associou-se a $\beta = -0,271$ (IC95% -0,456 a -0,085) para adiponectina em homens [194]. Outro estudo mostrou uma correlação negativa entre adiponectina e AHI ($r = -0,582$) e tempo em $SpO_2 < 90\%$ ($r = -0,539$) em 22 pacientes, enquanto o TNF- α se correlacionava positivamente com AHI ($r = 0,462$) [195].

Esses achados sugerem que a dessensibilização metabólica e/ou o estresse hipóxico intermitente da AOS podem contribuir para níveis reduzidos de adiponectina, o que por sua vez pode fomentar inflamação e risco cardiovascular.

A leptina, classicamente produzida pelo tecido adiposo e relacionada ao balanço energético e à saciedade, tem uma relação mais complexa com AOS. Muitos estudos apontam que os níveis de leptina são elevados na obesidade, mas a associação direta com a AOS é menos consistente. Uma investigação em 146 pacientes com AOS observou que os níveis de leptina eram mais altos em mulheres e na obesidade grave, mas curiosamente mais baixos em casos de AOS grave, talvez refletindo a disfunção secretora ou resistência à leptina [195]. Uma revisão sistemática concluiu que a leptina pode correlacionar-se mais com IMC e adiposidade do que com AOS isoladamente [196]. Portanto, podemos supor que, enquanto a leptina elevada é esperada em AOS com obesidade, não está claro se a AOS independente da adiposidade altera consistentemente a leptina.

A resistina é um adipocitocina que tem sido correlacionada à inflamação e resistência à insulina. Em relação à AOS, os dados são bem heterogêneos. Um estudo com trinta e um homens com AOS versus 10 controles compatibilizados encontrou níveis de resistina significativamente maiores nos pacientes com AOS e correlação com gravidade da doença; além disso, após 3 meses de terapia CPAP, os níveis de resistina reduziram para quase os níveis de controle [197].

Entretanto, em um outro estudo foram observados níveis menores de resistina em sujeitos com AOS comparados a controles com excesso de peso/obesos, sugerindo efeitos divergentes conforme obesidade ou outros fatores de confusão [198]. Em uma revisão mais recente, a resistina foi citada como “elevada em AOS” junto com leptina e chemerina, mas ainda há incerteza metodológica [199]. Assim, a relevância da resistina na AOS permanece mais investigativa e menos conclusiva que os outros marcadores.

O TNF- α é um importante mediador inflamatório que tem sido consistentemente implicado na AOS. Uma meta-análise demonstrou que pacientes com AOS apresentam níveis de TNF- α significativamente mais altos que controles por exemplo, a diferença padronizada média de $\sim 1,77$ nas análises de adultos [200].

Mais recentemente, uma revisão sistemática publicada em 2024 observou níveis elevados de TNF- α na AOS, bem como elevação de adipocitoquinas pró-inflamatórias (leptina, resistina) e redução de adiponectina [201]. Além disso, estudos sugerem que níveis elevados de TNF- α correlacionam-se à severidade da desordem respiratória do sono, embora a causalidade ainda seja debatida [202]. Em conjunto, o TNF- α funciona como um marcador de inflamação de baixo grau crônico que pode mediar a ligação entre AOS (com hipóxia intermitente) e complicações metabólicas/cardiovasculares.

Em nosso estudo, foram observadas correlações significativas positivas com os valores de leptina ($R^2=0,6157$, $p<0,0001$), resistina ($R^2=0,5310$, $p<0,0001$), e TNF α ($R^2=0,8447$, $p<0,0001$) e, correlação significativa negativa para a adiponectina ($R^2=0,4425$, $p<0,0007$) em relação ao IDO, o que corrobora com os índices apresentados pela literatura.

Considerando a literatura científica, sugere-se que a AOS, especialmente quando acompanhada de obesidade, ativa um eixo fisiopatológico envolvendo hipóxia intermitente, estresse oxidativo e ativação simpática, que modula a liberação de adipocitoquinas (por exemplo, redução de adiponectina, possível elevação de leptina e resistina) e de citocinas como o TNF- α . Estas alterações promovem inflamação sistêmica, resistência à insulina e disfunção endotelial, o que pode explicar em parte a elevada prevalência de HAS, DCV e alterações metabólicas nessa população.

Entretanto, é importante destacar que muitas associações parecem estar mediadas pela adiposidade logo, separar o efeito da AOS isolado do efeito da obesidade é desafiador. Alguns estudos que apresentaram dados de tratamento como CPAP mostram melhoria nos marcadores inflamatórios e nas adipocitoquinas, mas os resultados ainda são heterogêneos. Por exemplo, terapia com CPAP elevou adiponectina após três meses em estudo de 22 pacientes [203]. Diante disso, embora o perfil de adipocitocinas e inflamação possa vir a se tornar um marcador útil na avaliação da gravidade da AOS ou de risco cardiovascular associado, sua aplicação clínica ainda requer confirmação por estudos prospectivos bem desenhados.

Já se encontra bem estabelecido na literatura que os eventos apneicos consecutivos desencadeiam uma resposta inflamatória sistêmica, com aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo as interleucinas como IL-6 e IL-8. Um estudo conduzido por Ryan e colaboradores (2005) demonstrou que pacientes com AOS apresentam níveis séricos elevados destas interleucinas, que por sua vez, estão diretamente relacionados à gravidade da doença e ao IAH [204]. Essa inflamação sistêmica crônica é considerada um dos principais mecanismos pelos quais a AOS contribui para o desenvolvimento de comorbidades cardiovasculares e metabólicas.

A interleucina-6 (IL-6) tem papel central na mediação da resposta inflamatória associada à AOS. A hipóxia intermitente estimula a ativação do fator de transcrição NF- κ B, promovendo o aumento da expressão de IL-6 e de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α [183,205]. O aumento de IL-6 tem sido correlacionado não apenas à gravidade da AOS, mas também à resistência à insulina e à disfunção endotelial, sugerindo uma ligação entre a inflamação e os distúrbios metabólicos nesses pacientes. O tratamento com CPAP tem demonstrado reduzir os níveis séricos de IL-6, reforçando a relação causal entre a AOS e a ativação inflamatória sistêmica [173,189,197,203].

A AOS é uma doença comum que tem sérios efeitos cardiovasculares e metabólicos. No contexto do IGF-1, pesquisas indicam que a AOS está associada à redução dos níveis séricos desse hormônio. O IGF-1 é regulado pelo hormônio do crescimento (GH), cuja secreção é dependente do sono profundo. A fragmentação do sono e os episódios de hipóxia característicos da AOS prejudicam a liberação de GH, levando à diminuição da concentração de IGF-1. Essa redução contribui para disfunções metabólicas, como resistência à insulina e alterações na composição corporal, frequentemente observadas em pacientes com AOS. Portanto, os níveis do fator de IGF-1 estão supostamente reduzidos em pacientes com AOS, no entanto, isso ainda é uma questão de debate [206].

Em uma recente revisão sistemática publicada em 2022, foram analisados 34 estudos que atenderam aos critérios de inclusão. Os autores observaram que as concentrações de IGF-1 no plasma/soro em pacientes com AOS foram significativamente reduzidas em comparação com aquelas em indivíduos saudáveis [207].

Neste estudo, as análises de subgrupos foram realizadas de acordo com a gravidade da AOS, etnia, idade, IMC, método de teste de amostras e desenho do estudo. Os resultados sugeriram que quase todos os subgrupos de pacientes com AOS apresentaram níveis reduzidos de IGF-1 sérico. A gravidade da doença e as diferenças étnicas foram identificadas como possíveis fatores influentes nos níveis de IGF-1 sérico em pacientes com AOS na análise de meta-regressão, e nenhum outro fator foi encontrado para alterar as concentrações de IGF-1 plasmático/sérico [207].

Ao final do estudo, os autores concluíram que as concentrações de IGF-1 no soro/plasma em pacientes com AOS foram significativamente reduzidas em comparação com aquelas dos pacientes no grupo de controle, e foram negativamente correlacionadas com o IAH e o índice de desaturação de oxigênio, e positivamente correlacionadas com a saturação mínima de oxigênio [207].

Em nosso estudo, foram observados os valores de correlações entre o índice de AOS com os níveis séricos de interleucinas IL6 ($R^2=0,8432$, $p<0,0001$), IL8 ($R^2=0,7855$, $p<0,0001$), IL17 ($R^2=0,7858$, $p<0,0001$), IL23 ($R^2=0,7783$, $p<0,0001$) e para o IGF1 não foi observada correlação ($R^2=0,008$, $p=0,6914$). Também foram feitos testes estatísticos para possíveis correlações entre o IAH e para IDO com as mesmas interleucinas, apresentando o mesmo comportamento. Estes achados corroboram com a literatura científica e principalmente com esta recente revisão sistemática [173,189,197,203-207].

7. CONCLUSÃO

Ao final deste estudo pode-se concluir que pacientes do sexo feminino, com síndrome metabólica apresentam uma alta prevalência de distúrbios respiratórios do sono, com um elevado IAH e IDO, com predomínio absoluto da apneia obstrutiva. Também foram observados elevados níveis dos marcadores inflamatórios séricos IL1 beta, IL-6, IL- 8, IL-17, IL-23 que se correlacionaram de forma significativa positiva com a presença e gravidade dos distúrbios respiratórios do sono verificados através do IDO, índice de AOS e IAH em contraste com níveis reduzidos de IGF1, sem correlação com a gravidade da AOS. As citocinas leptina, resistina e o $TNF\alpha$ também apresentaram níveis elevados valores de

acordo com a gravidade do distúrbio respiratório do sono, se correlacionando de forma significativa positiva com a presença e gravidade dos distúrbios respiratórios do sono verificados através do IDO, índice de AOS e IAH, por outro, a adiponectina apresentou uma redução significativa de acordo com a presença e gravidade da AOS, se correlacionando de forma negativa significativa.

Conclui-se que pacientes do sexo feminino, com síndrome metabólica apresentam uma alta prevalência de apneia obstrutiva do sono e um elevado grau de inflamação sistêmica.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização do CPAP em pacientes com AOS e SM tem base científica sólida, especialmente por seu papel na redução do processo inflamatório crônico. A AOS está associada a episódios repetitivos de hipóxia intermitente e fragmentação do sono, que estimulam a ativação do sistema simpático e aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C-reativa (PCR). Esses mediadores promovem resistência à insulina, disfunção endotelial e acúmulo de tecido adiposo visceral, elementos centrais da síndrome metabólica.

O uso regular do CPAP restaura a oxigenação sanguínea e reduz o estresse oxidativo, levando à diminuição da expressão dessas citocinas inflamatórias e à modulação positiva da resposta imune inata [139,152]. Vários estudos demonstram que o tratamento com CPAP melhora os parâmetros metabólicos e cardiovasculares associados à SM. A redução da inflamação sistêmica após o uso contínuo do CPAP está relacionada à melhora da sensibilidade à insulina, da função endotelial e dos níveis séricos de adipocinas, como leptina e adiponectina, cuja regulação é prejudicada na AOS. Essa modulação inflamatória ocorre independentemente de alterações significativas no peso corporal, sugerindo que o principal mecanismo está ligado à reversão da hipóxia intermitente e do estresse oxidativo. Assim, o CPAP atua não apenas como tratamento sintomático da AOS, mas também como intervenção terapêutica com impacto direto na redução do risco cardiovascular e metabólico desses pacientes [208]. Acreditamos que mais estudos controlados randomizados precisam ser realizados para comprovar e disseminar o efeito positivo do uso do CPAP na inflamação crônica de pacientes obesos graves e com síndrome metabólica.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, Mozaffarian D, Swinburn B, Ezzati M. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Mar;7(3):231-240.
2. WHO (World Health Organization). Obesity and overweight. Key facts. Fact sheet no. 311; February, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> Acesso em: 27 abril. 2024.
3. World Health Organization Obesity and overweight. Fact Sheet No 311. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Updated Sep 2006. Accessed 2024 May 04.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf> > Acesso em: 25 abril. 2024
5. Pesquisa nacional de saúde : 2019 : atenção primária à saúde e informações antropométricas : Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 66p
6. Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care.* 2016 Mar;43(1):121-35
7. Xavier MAF, Ceneviva R, Terra Filho J, Sankarankutty AK: Pulmonary function and quality of life in patients with morbid obesity six months after bariatric surgery. *Acta cirurgica brasileira.* 2010; 25(5):407-415.
8. Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H: Obesity and respiratory disease. *International Journal of General Medicine.* 2010; 3:335-343.
9. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:968-976.
10. Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, Milani RV, Ventura HO. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:45-56.
11. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, et al. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:86-95.
12. Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Jul-Aug;61(2):103-113.
13. Oussaada SM, van Galen KA, Cooman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van

Haelst MM, Ter Horst KW, Serlie MJ. The pathogenesis of obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:26-36.

14. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:37-50.

15. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:6-10.

16. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report: National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;Suppl 2:51S–209S.

17. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al.: Association of sleep disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study: Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 12(283):1829-1836.

18. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G: Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hipertension*. 2008; 53:64-69.

19. Kanaley JA, Goulopoulou SH, Franklin RM, Baynard T, Holmstrup ME, Carhart R Jr, et al.: Plasticity of heart rate signaling and complexity with exercise training in obese individuals with and without type 2 diabetes. In *J Obes (Lond)* 2009; 33(10):1198-206.

20. Young T, Peppard PE, Taheri S: Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005; 99:1592-1599.

21. Beyerlein A, Von Kries R, Ness AR, Ong KK: Genetic markers of obesity risk: strong associations with body composition in overweight compared to normal-weight children. *Plos one*. 2011; 6(4): 19057.

22. Alan I, Lewis MJ, Lewis KE, Stephens JW, Baxter JN: Influence of bariatric surgery on indices of cardiac autonomic control. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2009; 151:168-173.

23. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, et al.: Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:81-86.

24. Lazarus R, Sparrow D, Weiss TS: Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. *Chest*. 1997; 111:891-98.

25. Blake C, Fabick KM, Seychell KDR, Lund TD, Lephart ED: Neuromodulation by soy diets or equol: Anti-depressive and anti-obesity-like influences, age and hormone-dependent effects. *BMC neurosciences*. 2011; 12(28):1471-2202.

26. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019 Mar;92:98-107.

27. O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol*. 2017 Jun;16(6):465-477.

28. Mathew B, Francis L, Kayalar A, Cone J. Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *J Am Board Fam Med*. 2008 Nov-Dec;21(6):562-8.
29. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA*. 2001;285:2486–2497.
30. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr, Stone NJ, National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227–239.
31. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009 May-Jun;2(5-6):231-7.
32. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
33. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006 May;23(5):469-80.
34. www.idf.org/metabolic_syndrome, website of the International Diabetes Federation.
35. The metabolic syndrome, *Diabetes Voice* special issue, May 2006, 51.
36. Stern M, Williams K, Gonzalez-Villalpando C et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27(11):2676-81
37. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006 May;23(5):469-80.
38. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(6):295-300.
39. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, Hills AP, Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017;17(101):1–9.
40. do Vale Moreira NC, Hussain A, Bhowmik B, Mdala I, Siddiquee T, Fernandes VO, Jay RM, Meyer HE. Prevalence of metabolic syndrome by different definitions, and its association with type 2 diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease risk in Brazil. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(5):1217–24.
41. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(2):71–80.

42. Tan MC, Ng OC, Wong TW, Joseph A, Chan Y, AR Hejar. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients: a comparative study using WHO, NCEP ATP III, IDF and Harmonized definitions. *Health*. 2013;(2013).
43. National Center for Health Statistics, Division of Health Interview Statistics. Crude and age-adjusted percentage of civilian, noninstitutionalized adults with diagnosed diabetes, United States, 1980–2010. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Ed. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Diabetes Translation, 2012.
44. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Feb 26;20(2):12.
45. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2020.
46. Al-Rubeaan K, Bawazeer N, Al Farsi Y, Youssef AM, Al-Yahya AA, AlQumaidi H, Al-Malki BM, Naji KA, Al-Shehri K, Al Rumaih FI. Prevalence of metabolic syndrome in Saudi Arabia - a cross sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2018 Mar 5;18(1):16.
47. Ansarimoghaddam A, Adineh HA, Zareban I, Iranpour S, HosseinZadeh A, Kh F. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Apr-Jun;12(2):195-201.
48. Reddy P, Lent-Schochet D, Ramakrishnan N, McLaughlin M, Jialal I. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clin Chim Acta*. 2019 Sep;496:35-44.
49. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, Milani RV. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jul-Aug;61(2):142-150.
50. Frühbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. 2004 Jul;2(3):197-208.
51. María-Castro, A.L.E. Macedo-de la Concha, C.A. Pantoja-Meléndez. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2017;80(2):101---105
52. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):875-80.
53. Rodriguez-Ayala E, Gallegos-Cabrales EC, Gonzalez-Lopez L, Laviada-Molina HA, Salinas-Osornio RA, Nava-Gonzalez EJ et al. Towards precision medicine: defining and characterizing adipose tissue dysfunction to identify early immunometabolic risk in symptom-free adults from the GEMM family study. *Adipocyte*. 2020 Dec;9(1):153-169.
54. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:678159.

55. Kang YE, Kim JM, Joung KH, Lee JH, You BR, Choi MJ, Ryu MJ, Ko YB, Lee MA, Lee J, Ku BJ, Shong M, Lee KH, Kim HJ. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *PLoS One*. 2016 Apr 21;11(4):e0154003.
56. Graßmann S, Wirsching J, Eichelmann F, Aleksandrova K. Association Between Peripheral Adipokines and Inflammation Markers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2017 Oct;25(10):1776-1785.
57. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
58. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007;117:13-23.
59. Goalstone ML, Draznin B. Insulin signaling. *West J Med* 1997;167:166-73.
60. Unson CG, Wu CR, Jiang Y, et al. Roles of specific extracellular domains of the glucagon receptor in ligand binding and signaling. *Biochemistry* 2002;41:11795-803.
61. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-4.
62. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003;144:5149-58.
63. Gutzwiller JP, Goke B, Drewe J, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999;44:81-6.
64. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 2003;124:1325-36.
65. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3989-92.
66. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992.
67. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson Jr A, Quan S: The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
68. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
69. Liistro G, Rombaux PH, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO: High mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2003; 21:248-252.

70. Nakata S, Noda A, Yanagi E, Suzuki K, Yamamoto H, Nakashima T: Tonsil size and body index are important factors for efficacy of simple tonsillectomy in obstructive apnoea syndrome. *Clinical Otolaryngology*. 2006; 31:41-45.
71. Read DJC: A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med*, 1967; 16(1):20-32.
72. Costa D, Sampaio LMM, Lorenzo VAP, Jamami M, Damaso AR: Avaliação da força muscular respiratória e amplitudes torácicas e abdominais após a RFR em indivíduos obesos. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2003;1(2):156-60.
73. Stephen W, Littleton MD, Babak M: The Pickwickian Syndrome – Obesity Hypoventilation Syndrome. *Clin Chest Med*. 2009; 30:467-478.
74. Berger KI, Ayappa I, Chart-amontri B, Marfatia A, Sorkin IB, Rapoport DM, et al.: Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest*. 2001; 120(4):1231-1238.
75. Weitzenblum E, Kessler R, Chaouat A: Alveolar hypoventilation in the obese: the obesity-hypoventilation syndrome. *Rev. NEPumol. Clin*. 2002;58(2):83-90.
76. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One* 2010;5:e12065. 3.
77. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, et al. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome implications for cardiovascular risk. *Sleep* 2010;3:1193-9.
78. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J (2000) Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342: 1378–1384.
79. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, et al. (2002) Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 677–682.
80. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun CK, Schwartz AR, et al. (2005) Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res* 97: 698–706.
81. Savransky V, Jun J, Li J, Nanayakkara A, Fonti S, Moser AB, et al. (2008) Dyslipidemia and atherosclerosis induced by chronic intermittent hypoxia are attenuated by deficiency of stearyl coenzyme A desaturase. *Circ Res* 103:1173–1180.
82. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP (2004) Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 25: 735–741.
83. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I (2006) Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 5: 22.

84. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22:667– 689.
85. Feinsilver SH: Current and future methodology for monitoring sleep. *Clinics in Chest Medicine*. 1998;19(1):213-18.
86. Bard MS: Pathophysiology of upper airway obstruction during sleep. *Clinics in Chest Medicine* 1998;9(1).
87. Bruwell CS, Robin ED Whaley RD, et al.: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. *American Journal Medicine* 1956; 21:811-818.
88. Namyslowski G, Scierski W, Mirowka-kata K, Kawecka I, Kawecki D, Czecior E: Sleep study in patients with overweight and obesity. *Jornal of Physiology and Pharmacology*. 2005; 56(6):59-65.
89. Matlhot A, White DP: Obstructive sleep apnea. *The Lancet*. 2002; 360(20):237-45.
90. Sue DY. Obesity and pulmonary function. *Chest*. 1997;111:844-45.
91. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern J, Pi-Sunyer FX, et al.: Obesity and cardiovascular Disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss. *Circulation*. 2006; 113:898-918.
92. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of Insulin Resistance in Human disease. *DIABETES*, 1988. 37, 1595-1607.
93. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 677–682.
94. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Robert H. Barry AE. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–52.
95. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One* 2010;5:e12065. 3.
96. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Drager LF, Toschi-Dias E, Alves MJ, et al. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome implications for cardiovascular risk. *Sleep* 2010;3:1193-9.
97. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004;43:518-24.
98. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
99. Venkateswaran S, Shankar P. The prevalence of syndrome Z (the interaction of obstructive sleep apnoea with the metabolic syndrome) in a teaching hospital in Singapore.

Postgrad Med J 2007;83:329–331.

100. Agrawal S, Sharma SK, Sreenivas V, Lakshmy R. Prevalence of metabolic syndrome in a north Indian hospital-based population with obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 134, November 2011, pp 639-644.
101. Barreiro B, Garcia L, Lozano L, Almagro P, Quintana S, Alsina M, et al. Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome in Spanish Population. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 2013, 7, 71-76.
102. Perez EA, Oliveira LVF, Freitas WR Jr, Malheiros CA, Ilias EJ, Silva AS. et al. Prevalence and severity of syndrome Z in women with metabolic syndrome on waiting list for bariatric surgery: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr*. 2017 Sep 20;9:72. doi: 10.1186/s13098-017-0269-2. PMID: 28943894; PMCID: PMC5607602.
103. Aguiar IC, Freitas WR Jr, Santos IR, Apostolico N, Nacif SR, Urbano JJ, et al. Obstructive sleep apnea and pulmonary function in patients with severe obesity before and after bariatric surgery: a randomized clinical trial. *Multidiscip Respir Med*. 2014. 9; 9(1):43.
104. Hoyos CM, Drager LF, Patel SR. OSA and cardiometabolic risk: What's the bottom line? *Respirology* (2017) 22, 420–429 doi: 10.1111/resp.12984
105. Ayas NT, Drager LF, Morrell MJ, Polotsky VY. Update in Sleep Disordered Breathing 2016. *AJRCCM* 2017; 10.1164/rccm.201701-0048up
106. Tchang BG, Saunders KH, Igel LI. Best Practices in the Management of Overweight and Obesity. *Med Clin North Am*. 2021 Jan;105(1):149-174.
107. Yanovski SZ, Yanovski JA: Obesity. *N Engl J Med*. 2002; 346:591-602.
108. SBCBM, Boletim 2023 77, Julho – Setembro <https://www.sbcbm.org.br/boletins/>, Accessed April 22, 2024.
109. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health*. 2022 Sep;7(9):e009773.
110. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, Patel BM. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. *Cureus*. 2022 Feb 28;14(2):e22711.
111. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al.: Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006, 17:4-12.
112. Hotamisligil GS: Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006, 444:860-7.
113. Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J: Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res*. 2003, 11:525-31.
114. Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, Haffner SM: The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001, 25:1407- 15.

115. Mabrouk R, Ghareeb H, Shehab A, Omar K, El-Kabarity RH, Soliman DA, Mohamed NA: Serum visfatin, resistin and IL-18 in A group of Egyptian obese diabetic and non diabetic individuals. *Egypt J Immunol*. 2013, 20:1-11.
116. Park HS, Park JY, Yu R: Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005, 69:29-35.
117. Khanna D, Rehman A: Pathophysiology of Obesity. *StatPearls [Internet]*, Treasure Island; 2022.
118. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK: American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009, 41:459-71.
119. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al.: Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2004, 110:2952-67.
120. Jakicic JM, Otto AD: Physical activity considerations for the treatment and prevention of obesity . *Am J Clin Nutr*. 2005, 82:226S-9S. 10.1093/ajcn/82.1.226S
121. Kresta J, Byrd M, Oliver JM, et al.: Effects of energy and macronutrient cycling on weight loss, body composition, and markers of health in obese women participating in a resistance-based exercise program. *Med Res Arch*. 2020, 8:10.
122. A Jagim, M Byrd, B Lockard, et al.: Adherence to a high protein and low fat energy - restricted diet while participating in a circuit resistance - exercise program promotes positive changes in blood glucose and lipids in postmenopausal women. *FASEB*. 2013, 27:336-336.
123. McMurray RG, Hackney AC: Interactions of metabolic hormones, adipose tissue and exercise . *Sports Med*. 2005, 35:393-412.
124. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335(7624):806-8.
125. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(3):559-65.
126. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.
127. Zen V, Fuchs FD, Wainstein MV, Gonçalves SC, Biavatti K, Riedner CE, et al. Neck circumference and central obesity are independent predictors of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012; 2(4):323–30.
128. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the scoring of sleep

and associated events. Rules, terminology and technical specifications. 2014.

129. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
130. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review. *Chest*. 2017;152(5):1070–86.
131. Tasali E, Ip MSM. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):207–17.
132. Borel AL, Tamisier R, Pepin JL. Sleep apnea and metabolic syndrome: CPAP therapy effects beyond sleepiness. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(12):1500–8.
133. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obesity. *J Hepatol*. 2016;64(3):564–71.
134. Iftikhar IH, Khan MF, Das A, Magalang UJ. Meta-analysis: Continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(7):1078–86.
135. Pepin JL, Tamisier R, Borel AL. Sleep apnea and metabolic syndrome: an overview of the role of hypoxia and intermittent hypoxia. *Eur Respir Rev*. 2018;27(148):170106.
136. Fang G, Song D, Guo Y, et al. Chronic intermittent hypoxia exposure induces insulin resistance in rats: role of oxidative stress and HIF-1 α . *J Transl Med*. 2015;13(1):1–11.
137. 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*. 2010;56(9):689–701.
138. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(2):e1001599.
139. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2007;116(19):212–9.
140. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R. Sleep apnea and metabolic dysfunction: an update. *Front Neurol*. 2017;8:136.
141. Phillips CL, Yee BJ, Trenell MI, et al. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):355–61.
142. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687–98.

143. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):901–10.
144. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology.* 2016;63(6):2032–43.
145. Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(3):228–34.
146. Mishra P, Nugent C, Afendy A, et al. Apnea-hypopnea index as an independent predictor of hepatic steatosis and fibrosis in patients with sleep apnea and metabolic syndrome. *Sleep Med.* 2019;55:92–9.
147. Jouët P, Ratzin V, Charlotte F, et al. Obstructive sleep apnea is associated with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis severity. *J Hepatol.* 2021;75(4):979–87.
148. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, et al. CPAP for improving hepatic steatosis in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Chest.* 2018;154(3):567–75.
149. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: an update on pathophysiology and cardiovascular risk. *Circulation.* 2023;132(4):1231–47.
150. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015;116(6):991–1006.
151. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811–7.
152. 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.* 2010;56(9):689–701.
153. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for metabolic and cardiovascular alterations in obese patients with obstructive sleep apnea. *J Hepatol.* 2016;64(3):564–71.
154. Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with obstructive sleep apnea. *Eur Respir J.* 2011;37(3):720–7.
155. Després, J. P. (2012). Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*, 126(10), 1301–1313.
156. Romero-Corral, A., Caples, S. M., Lopez-Jimenez, F., & Somers, V. K. (2010). Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*, 137(3), 711–719.
157. Naushad S, Gaucher J, Mezdari Z, Détrait M, Belaidi E, Zhang Y et al. Chronic

intermittent hypoxia triggers cardiac fibrosis: Role of epididymal white adipose tissue senescent remodeling? *Acta Physiol (Oxf)*. 2024 Nov;240(11):e14231. doi: 10.1111/apha.14231. Epub 2024 Sep 12. PMID: 39263916.

158. Borel, A. L., Tamisier, R., & Pepin, J. L. (2012). Sleep apnea and metabolic syndrome: CPAP therapy effects beyond sleepiness. *International Journal of Obesity*, 36(12), 1500–1508.

159. Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, Geloneze B. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jun;78(6):874-81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04487.x.

160. Zhou JY, Ge H, Zhu MF, Wang LJ, Chen L, Tan YZ, Chen YM, Zhu HL. Neck circumference as an independent predictive contributor to cardio-metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 May 16;12:76. doi: 10.1186/1475-2840-12-76.

161. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1990 May;3(5):509-14.

162. Kang HH, Kang JY, Ha JH, Lee J, Kim SK, Moon HS, Lee SH. The associations between anthropometric indices and obstructive sleep apnea in a Korean population. *PLoS One*. 2014 Dec 4;9(12):e114463. doi: 10.1371/journal.pone.0114463.

163. Chiang JK, Lin YC, Lu CM, Kao YH. Snoring Index and Neck Circumference as Predictors of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Healthcare (Basel)*. 2022 Dec 15;10(12):2543. doi: 10.3390/healthcare10122543.

164. Cizza G, de Jonge L, Piaggi P, Mattingly M, Zhao X, Lucassen E et al. Sleep Extension Study. Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014 May;12(4):231-41. doi: 10.1089/met.2013.0093.

165. Esmaeili N, Gell L, Imler T, Hajipour M, Taranto-Montemurro L, Messineo L et al. The relationship between obesity and obstructive sleep apnea in four community-based cohorts: an individual participant data meta-analysis of 12,860 adults. *EClinicalMedicine*. 2025 Apr 23;83:103221. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103221.

166. Alenezi MA, Alabdulathim S, Alhejaili SAM, Al Sheif ZAA, Aldossari KK, Bakhsh JI, Alharbi FM, Ahmad AAY, Aloufi RM, Mushaeb H. The Association Between Obesity and the Development and Severity of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Sep 22;16(9):e69962. doi: 10.7759/cureus.69962.

167. Kariuki JK, Yang K, Scott PW, Chasens ER, Godzik C, Luyster FS, Imes CC. Obstructive Sleep Apnea Risk Is Associated With Severity of Metabolic Syndrome: A Secondary Analysis of the 2015-2018 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Cardiovasc Nurs*. 2022 Sep-Oct 01;37(5):482-489. doi: 10.1097/JCN.0000000000000868.

168. Saldías P F, Farcas O K, Reyes S A, Leiva R I. Prevalence of metabolic syndrome in

adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Rev Med Chil.* 2024 Jan;152(1):49-60. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872024000100049.

169. Heffernan A, Duplancic D, Kumric M, Ticinovic Kurir T, Bozic J. Metabolic Crossroads: Unveiling the Complex Interactions between Obstructive Sleep Apnoea and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 13;25(6):3243. doi: 10.3390/ijms25063243.

170. Deng H, Duan X, Huang J, Zheng M, Lao M, Weng F, Su QY, Zheng ZF, Mei Y, Huang L, Yang WH, Xing X, Ma X, Zhao W, Liu X. Association of adiposity with risk of obstructive sleep apnea: a population-based study. *BMC Public Health.* 2023 Sep 21;23(1):1835. doi: 10.1186/s12889-023-16695-4.

171. Kumari S, Chaudhary SC, Sawlani KK, Gupta KK, Usman K, Reddy HD, Verma AK, Kumar S, Verma N, Atam V. Obstructive Sleep Apnea in Metabolic Syndrome. *Ann Afr Med.* 2024 Oct 1;23(4):710-716. doi: 10.4103/aam.aam_24_24. Epub 2024 Sep 14.

172. Xu S, Wan Y, Xu M, Ming J, Xing Y, An F, Ji Q. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2015 Sep 21;15:105. doi: 10.1186/s12890-015-0102-3.

173. 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 Aug 13;62(7):569-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.045.

174. Rodrigues S, Bortolotto LA, Beyl RA, Singh P. Severity of sleep apnea impairs adipose tissue insulin sensitivity in individuals with obesity and newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Front Sleep.* 2023;2:1295301. doi: 10.3389/frsle.2023.1295301.

175. Li J, Zeng L, Feng T. The Pathophysiological Relationship and Treatment Progress of Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Obesity, and Metabolic Syndrome. *Explor Res Hypothesis Med.* 2025;10(1):69-74. doi: 10.14218/ERHM.2024.00048.

176. Bonsignore, M. R., Esquinas, C., Barceló, A., Sánchez-de-la-Torre, M., & Barbé, F. (2019). Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*, 54(1), 1900052.

177. Javaheri S, Dempsey JA. Central sleep apnea. *Compr Physiol.* 2013 Jan;3(1):141-63. doi: 10.1002/cphy.c110057. PMID: 23720283.

178. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail.* 2007 Mar;9(3):251-7. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.08.003.

179. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S. et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Feb 21;69(7):841-858. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.

180. Tan, K. C. B., Lam, J. C. M., Lam, B., Ooi, C., Arendse, N., & Ip, M. S. M. (2006). Impact of obstructive sleep apnea on serum adiponectin and endothelial function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172(3), 343–348.

181. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*. 2002 Jan;57(1):75-6. doi: 10.1136/thorax.57.1.75.
182. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax*. 2009 Jul;64(7):631-6. doi: 10.1136/thx.2008.105577.
183. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003 Mar 4;107(8):1129-34. doi: 10.1161/01.cir.0000052627.99976.18.
184. Kheirandish-Gozal L, Peris E, Wang Y, Tamae Kakazu M, Khalyfa A, Carreras A, Gozal D. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels in children: effects of obstructive sleep apnea and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb;99(2):656-63. doi: 10.1210/jc.2013-3327. Epub 2013 Nov 25.
185. Al Mutairi S, Mojiminiyi OA, Al Alawi A, Al Rammah T, Abdella N. Study of leptin and adiponectin as disease markers in subjects with obstructive sleep apnea. *Dis Markers*. 2014;2014:706314. doi: 10.1155/2014/706314. Epub 2014 May 29.
186. Silva WA, Almeida-Pititto B, Santos RB, Aiello AN, Giatti S, Parise BK, Souza SP, Vivolo SF, Lotufo PA, Bensenor IM, Drager LF. Obstructive sleep apnea is associated with lower adiponectin and higher cholesterol levels independently of traditional factors and other sleep disorders in middle-aged adults: the ELSA-Brasil cohort. *Sleep Breath*. 2021 Dec;25(4):1935-1944. doi: 10.1007/s11325-021-02290-7. Epub 2021 Feb 15.
187. Framnes SN and Arble DM (2018) The Bidirectional Relationship Between Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Disease. *Front. Endocrinol.* 9:440. doi: 10.3389/fendo.2018.00440.
188. Bingol Z, Karaayvaz EB, Telci A, Bilge AK, Okumus G, Kiyan E. Leptin and adiponectin levels in obstructive sleep apnea phenotypes. *Biomark Med*. 2019 Jul;13(10):865-874. doi: 10.2217/bmm-2018-0293. Epub 2019 Jun 18.
189. Yamamoto Y, Fujiuchi S, Hiramatsu M, Nishigaki Y, Takeda A, Fujita Y, Yamazaki Y. Resistin is closely related to systemic inflammation in obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2008;76(4):377-85. doi: 10.1159/000141866. Epub 2008 Jun 25.
190. Mashaqi S, Badr MS. The Impact of Obstructive Sleep Apnea and Positive Airway Pressure Therapy on Metabolic Peptides Regulating Appetite, Food Intake, Energy Homeostasis, and Systemic Inflammation: A Literature Review. *J Clin Sleep Med*. 2019 Jul 15;15(7):1037-1050. doi: 10.5664/jcsm.7890.
191. Cao, Y., Song, Y., Ning, P. et al. Association between tumor necrosis factor alpha and obstructive sleep apnea in adults: a meta-analysis update. *BMC Pulm Med* 20, 215 (2020).
192. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gómez JM, Gutiérrez C, Simón I, Soler J, Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res*. 2004 Jun;12(6):962-71. doi: 10.1038/oby.2004.118. PMID: 15229336.

193. Garcia, J.M., Sharafkhaneh, H., Hirshkowitz, M. et al. Weight and metabolic effects of cpap in obstructive sleep apnea patients with obesity. *Respir Res* 12, 80 (2011). <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-80>.
194. Yoshikawa M, Yamauchi M, Fujita Y, Koyama N, Fukuoka A, Tamaki S, Yamamoto Y, Tomoda K, Kimura H. The impact of obstructive sleep apnea and nasal CPAP on circulating adiponectin levels. *Lung*. 2014 Apr;192(2):289-95. doi: 10.1007/s00408-013-9550-9. Epub 2014 Jan 7.
195. Bingol Z, Karaayvaz EB, Telci A, Bilge AK, Okumus G, Kiyan E. Leptin and adiponectin levels in obstructive sleep apnea phenotypes. *Biomark Med*. 2019 Jul;13(10):865-874. doi: 10.2217/bmm-2018-0293. Epub 2019 Jun 18.
196. Mashaqi S, Badr MS. The Impact of Obstructive Sleep Apnea and Positive Airway Pressure Therapy on Metabolic Peptides Regulating Appetite, Food Intake, Energy Homeostasis, and Systemic Inflammation: A Literature Review. *J Clin Sleep Med*. 2019 Jul 15;15(7):1037-1050. doi: 10.5664/jcsm.7890.
197. Yamamoto Y, Fujiuchi S, Hiramatsu M, Nishigaki Y, Takeda A, Fujita Y, Yamazaki Y. Resistin is closely related to systemic inflammation in obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2008;76(4):377-85. doi: 10.1159/000141866. Epub 2008 Jun 25.
198. Wysocka, E., Cofta, S., Dziegielewska, S. et al. Adipocytokines in sleep apnea syndrome. *Eur J Med Res* 14 (Suppl 4), 255 (2009). <https://doi.org/10.1186/2047-783X-14-S4-255>.
199. Xu X, Xu J. Effects of different obesity-related adipokines on the occurrence of obstructive sleep apnea. *Endocr J*. 2020 May 28;67(5):485-500. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0036. Epub 2020 Apr 18.
200. Cao Y, Song Y, Ning P, Zhang L, Wu S, Quan J, Li Q. Association between tumor necrosis factor alpha and obstructive sleep apnea in adults: a meta-analysis update. *BMC Pulm Med*. 2020 Aug 12;20(1):215. doi: 10.1186/s12890-020-01253-0.
201. Nag DS, Varghese K, Swain A, Patel R, Sahu S, Sam M. Update on the aetiopathogenesis of obstructive sleep apnea: Role of inflammatory and immune mediated mechanisms. *World J Clin Cases* 2024; 12(35): 6754-6759
202. Yi M, Zhao W, Tan Y, Fei Q, Liu K, Chen Z, Zhang Y. The causal relationships between obstructive sleep apnea and elevated CRP and TNF- α protein levels. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):1578-1589. doi: 10.1080/07853890.2022.2081873.
203. Yoshikawa M, Yamauchi M, Fujita Y, Koyama N, Fukuoka A, Tamaki S, Yamamoto Y, Tomoda K, Kimura H. The impact of obstructive sleep apnea and nasal CPAP on circulating adiponectin levels. *Lung*. 2014 Apr;192(2):289-95. doi: 10.1007/s00408-013-9550-9. Epub 2014 Jan 7.
204. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax*. 2009 Jul;64(7):631-6. doi: 10.1136/thx.2008.105577.
205. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba

R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013 Oct 15;9(10):1003-12. doi: 10.5664/jcsm.3070.

206. Izumi S, Ribeiro-Filho FF, Carneiro G, Togeiro SM, Tufik S, Zanella MT. IGF-1 Levels are Inversely Associated With Metabolic Syndrome in Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2016 Apr 15;12(4):487-93. doi: 10.5664/jcsm.5672.

207. He J, Li X, Yu M. The correlation of serum/plasma IGF-1 concentrations with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: A meta-analysis and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 31;13:922229. doi: 10.3389/fendo.2022.922229. PMID: 36120463; PMCID: PMC9471370.

208. Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel AL, Levy P, Pepin JL. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2015 Jun;21:23-38. doi: 10.1016/j.smrv.2014.07.004.

RESUMO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio respiratório caracterizado por episódios repetitivos de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em hipoxemia intermitente, fragmentação do sono e ativação do sistema nervoso simpático. Estudos têm associado a AOS a um estado pró-inflamatório sistêmico, evidenciado por níveis elevados de marcadores inflamatórios como proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Paralelamente, a síndrome metabólica (SM) é uma condição multifatorial caracterizada por um conjunto de alterações metabólicas, incluindo obesidade abdominal, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial. Apesar de evidências crescentes apontarem para uma possível relação sinérgica entre AOS e inflamação em indivíduos com SM, os mecanismos exatos dessa interação ainda não estão totalmente elucidados. Entender essa interação pode não apenas melhorar o manejo clínico desses pacientes, mas também fornecer evidências para políticas de saúde voltadas à prevenção de complicações cardiometabólicas. O objetivo principal deste estudo foi verificar e correlacionar os valores dos marcadores inflamatórios TNF alfa, leptina, adiponectina, resistina, IL1 beta, IL-6, IL- 8, IL-17, IL-23 e IGF1 analisados em amostras de sangue com as variáveis fisiológicas do sono em pacientes com SM. Trata-se de um estudo do tipo transversal observacional, realizado na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e no Laboratório de Sono da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), na cidade de São Paulo (SP). O estudo envolveu pacientes com SM, recrutados a partir do Ambulatório da Cirurgia Bariátrica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (SP), entre março de 2018 e março de 2024. Foram observados elevados níveis dos marcadores inflamatórios séricos IL1 beta, IL-6, IL- 8, IL-17, IL-23 que se correlacionaram de forma significativa positiva com a presença e gravidade dos distúrbios respiratórios do sono verificados através do IDO, índice de AOS e IAH em contraste com níveis reduzidos de IGF1, sem correlação com a gravidade da AOS. Também observados os valores de correlações entre o índice de AOS com os níveis

séricos de interleucinas IL6 ($R^2=0,8432$, $p<0,0001$), IL8 ($R^2=0,7855$, $p<0,0001$), IL17 ($R^2=0,7858$, $p<0,0001$), IL23 ($R^2=0,7783$, $p<0,0001$) e para o IGF1 não foi observada correlação ($R^2=0,008$, $p=0,6914$). Pode-se concluir que pacientes do sexo feminino, com síndrome metabólica apresentam uma alta prevalência de apneia obstrutiva do sono e um elevado grau de inflamação sistêmica.

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono; obesidade, síndrome metabólica.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is a respiratory disorder characterized by repetitive episodes of upper airway obstruction during sleep, resulting in intermittent hypoxemia, sleep fragmentation, and activation of the sympathetic nervous system. Studies have associated OSA with a systemic pro-inflammatory state, evidenced by elevated levels of inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). Parallely, metabolic syndrome (MS) is a multifactorial condition characterized by a set of metabolic alterations, including abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension. Despite growing evidence pointing to a possible synergistic relationship between OSA and inflammation in individuals with MS, the exact mechanisms of this interaction are not yet fully elucidated. Understanding this interaction can not only improve the clinical management of these patients but also provide evidence for health policies aimed at preventing cardiometabolic complications. The main objective of this study was to verify and correlate the values of the inflammatory markers TNF alpha, leptin, adiponectin, resistin, IL1 beta, IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, and IGF1 analyzed in blood samples with the physiological variables of sleep in patients with MS. This is a cross-sectional observational study conducted at the Santa Casa de Misericórdia de São Paulo and the Sleep Laboratory of the Universidade Nove de Julho (UNINOVE), in the city of São Paulo (SP). The study involved patients with SM, recruited from the Bariatric Surgery Outpatient Clinic of the Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (SP), between March 2018 and March 2024. Elevated levels of the serum inflammatory markers IL1 beta, IL-6, IL-8, IL-17, and IL-23 were observed, which significantly positively correlated with the presence and severity of sleep-related breathing disorders as verified thru ODI, AHI, and RDI, in contrast to reduced levels of IGF1, with no correlation to the severity of OSA. The values of correlations between the AOS index and serum levels of interleukins IL6 ($R^2=0.8432$, $p<0.0001$), IL8 ($R^2=0.7855$, $p<0.0001$), IL17 ($R^2=0.7858$, $p<0.0001$), IL23 ($R^2=0.7783$, $p<0.0001$) were also observed, and no correlation was found

for IGF1 ($R^2=0.008$, $p=0.6914$). It can be concluded that female patients with metabolic syndrome have a high prevalence of obstructive sleep apnea and a high degree of systemic inflammation.

Keywords: Obstructive sleep apnea; obesity, metabolic syndrome.

ANEXOS

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – Santa Casa

Anexo II – Protocolo de Registro ClinicalTrials.gov



PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa: Resposta inflamatória, quimiosensitiva, neurohormonal, estresse oxidativo, sono, atividade autonômica e qualidade de vida em pacientes obesos graves em uso de pressão positiva contínua na via aérea submetidos a

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF: 04738860810	Nome: Carlos Alberto Malheiros
Telefone: (11) 3774-8156	E-mail: camalheiros@gmail.com

Instituição Proponente

CNPJ: 62.779.145/0001-90	Nome da Instituição: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE SAO PAULO
--------------------------	---

É um estudo internacional? Não

Equipe de Pesquisa

CPF	Nome
35064919620	Luis Vicente Franco de Oliveira
15589629802	Wilson Rodrigues de Freitas Junior

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Resposta inflamatória, quimiosensitiva, neurohormonal, estresse oxidativo, sono, atividade autonômica e qualidade de vida em pacientes obesos graves em uso de pressão positiva contínua na via aérea submetidos a cirurgia bariátrica: ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego.

Contato Público

CPF	Nome	Telefone	E-mail
04738860810	Carlos Alberto Malheiros	(11) 3774-8156	camalheiros@gmail.com

Contato Carlos Alberto Malheiros

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Intervenção/Experimental

Condições de saúde ou problemas**Condição de saúde ou Problema**

Obesidade grave

Descritores Gerais para as Condições de

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
E66	Obesidade

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
9951	obesidade

Descritores Específicos para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
E66	Obesidade

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
9951	Obesidade

Tipo de Intervenção: Comparador

Natureza da Intervenção

- Procedimento/operatória/cirurgia
- Outro Pressão positiva contínua na via aérea superior

Descritores da Intervenção

Descritores da Intervenção

Intervenções

Cirurgia bariátrica

pressão aérea positiva (PAP)

Lista de CID

Código CID	Descrição CID
E66	Obesidade

Lista de DECS

Código DECS	Descrição DECS
9951	obesidade

Fase

- Fase 4

Haverá uso de placebo ou a existência de grupos que não serão submetidos em nenhuma intervenção:

Haverá um grupo controle que fará uso de Pressão Positiva nas Vias Aéreas Superiores (PAP), porém não será submetido a cirurgia bariátrica.

Desenho:

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, controlado, duplo cego com pacientes obesos graves.

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

Palavra Chave**Palavra-chave**

Resposta quimiossensitiva

Obesidade Grave

Vias aéreas superiores

Distúrbios do Sono

Cirurgia bariátrica
Ventilação mecânica
Qualidade de Vida

Detalhamento do Estudo

Resumo:

A obesidade é um dos principais problemas de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, causando uma série de alterações respiratórias e metabólicas. Observa-se uma forte correlação entre a obesidade e os distúrbios cardiorrespiratórios do sono. A perda de peso reduz as comorbidades e melhora a qualidade de vida, porém o tratamento clínico não é eficaz por um longo período. Neste contexto, a cirurgia bariátrica atualmente é uma opção para a perda definitiva de peso a longo prazo. A apnéia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição clínica comum associada a obesidade. Estudos recentes têm observado que 2/3 dos pacientes obesos apresentam AOS e que estes exibem similares substratos patofisiológicos para a doença cardiovascular, onde o aumento da pressão arterial é uma consequência comum. Isto suscita outra discussão, onde a obesidade e a AOS podem ter um efeito aditivo nos fatores de risco cardiovascular. Ainda é controverso na literatura científica mundial que o tratamento da AOS pode reverter a resistência à insulina e evitar o ganho ou acelerar a perda de peso corporal. Devido a hipoxemia induzir a ativação simpática, podemos pensar que esta seja a causa das disfunções endócrinas que são frequentemente observadas em pacientes portadores de AOS. O uso da pressão aérea positiva (PAP) nas vias aéreas reverte efetivamente a hipoxemia em pacientes com AOS, portanto justifica-se a hipótese de que a PAP irá diminuir a resistência à insulina, grelina e resistina e aumentar os níveis de adiponectina em um grupo de indivíduos com obesidade grave. Os objetivos deste estudo são analisar as variáveis fisiológicas durante o sono, a mecânica respiratória, a resposta ventilatória quimiosensitiva, a resposta inflamatória, a qualidade de vida e satisfação pessoal em pacientes obesos graves em uso de PAP na via aérea submetidos à cirurgia bariátrica. Serão envolvidos pacientes obesos graves (IMC maior que 40 ou 35 a 39,9kg/m² associados a comorbidades), com indicação de cirurgia bariátrica, triados do Serviço de Cirurgia bariátrica da Santa Casa de São Paulo na cidade de São Paulo. Os critérios de inclusão são obesidade grau III com indicação de cirurgia bariátrica e concordância em participação no estudo. Serão excluídos pacientes com IMC maior que 55 kg/m², instabilidade clínica, alterações mentais significativas e ou expectativa irrealista da cirurgia. Os pacientes serão avaliados pré, após a cirurgia bariátrica e novamente 90 e 180 dias. O protocolo de avaliação será composto de anamnese clínica, sinais vitais, circunferência do pescoço e cintura, análise clínica de marcadores inflamatórios sanguíneos, testes de função pulmonar, pressões ventilatórias máximas, teste de pressão negativa expiratória (NEP), resposta quimiosensitiva ventilatória central, polissonografia basal noturna e questionários de sonolência excessiva diurna, risco cardiovascular, risco para apnéia obstrutiva do sono, qualidade de vida e satisfação pessoal.

Introdução:

Estudo do sono, função pulmonar, colapso da via aérea superior, resposta ventilatória, atividade autonômica, resposta neurohormonal, resposta inflamatória, qualidade de vida e satisfação pessoal em pacientes obesos graves em uso de pressão positiva contínua na via aérea submetidos a cirurgia bariátrica: ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego. A obesidade é atualmente um dos mais graves problemas de saúde pública. Sua prevalência vem crescendo acentuadamente nas últimas décadas, até mesmo nos países em desenvolvimento, o que levou à condição de epidemiologia global. Mais de 1,6 bilhão de adultos no mundo têm excesso de peso, dos quais 400 milhões são obesos. A Organização Mundial de Saúde prevê que em 2015, 10% da população mundial será obesa [1]. À medida que se consegue erradicar a miséria entre as camadas mais pobres da população, a obesidade desponta como um problema mais frequente e mais grave que a desnutrição [2-3]. Em sujeitos adultos, o sobrepeso é caracterizado por um índice de massa corpórea (IMC) de 25 kg/m² a 29.9 kg/m² e a obesidade definida a partir de 30 kg/m² [4]. Quando o excesso de peso atinge valores muito elevados, com IMC maior que 40 kg/m², a obesidade passa a ser considerada uma grave disfunção, em função da associação a doenças que são causadas ou agravadas por ela, correspondendo à obesidade grau III, também denominada de obesidade grave [4]. Entre as comorbidades mais frequentes encontram-se hipertensão arterial sistêmica [5-6], diabetes mellitus tipo II [7], a apnéia obstrutiva do sono (AOS) [8], artropatias degenerativas [9], dislipidemia, coronariopatias [10-11], disfunções respiratórias [12] e desajustes psicossociais [13]. O tratamento da obesidade tem como objetivo a melhora da saúde e da qualidade de vida, mediante redução do peso corporal, o suficiente para eliminar ou reduzir as comorbidades presentes e promover o bem estar psicológico [14]. A abordagem clínica da obesidade é rotineiramente a primeira linha de tratamento prescrito pela equipe médica. O tratamento clínico geralmente envolve uma combinação de restrição da ingesta calórica, modificação do comportamento e hábitos, a prática regular de atividade física e farmacoterapia. Infelizmente, o tratamento clínico da obesidade grave e a alteração de comportamentos levam a uma perda de peso considerada, porém não sustentada na maioria dos pacientes [15-16]. Esta considerável perda de peso a longo prazo constitui um atributo da cirurgia bariátrica, visto que a obesidade grave permanece refratária à terapêutica dietética e medicamentosa [17]. São candidatos ao tratamento cirúrgico, pacientes com IMC maior que 40Kg/m² ou com IMC de 35Kg/m² associados à comorbidades. As técnicas cirúrgicas mais utilizadas são divididas em três grupos: restritivas, disabsortivas e mistas [18-19]. As técnicas mais comuns são as técnicas mista de Fobi e Capella e Derivação Bilio-Pancreática de Scopinaro [20]. O fator de risco mais importante para AOS é a obesidade, principalmente com o acúmulo de gordura na porção alta do abdômen e região do pescoço. Pelo menos 60 a 70% dos pacientes portadores de AOS são obesos [21]. A sua incidência entre pacientes com obesidade grau III é 12 a 30 vezes maior que na população em geral [22-23]. A AOS é caracterizada por recorrentes episódios de obstrução parcial ou completa da via aérea superior durante o sono na presença de esforço ventilatório, com conseqüente queda da saturação da oxihemoglobina gerando pressões intratorácicas negativas e despertares [24]. O padrão ouro para o diagnóstico da AOS é a polissonografia basal noturna (PSG), caracterizada por registro simultâneo de parâmetros fisiológicos durante uma noite de sono, analisando os seus estágios, o padrão ventilatório, a função cardiovascular e movimentos corporais [25-26]. A relação entre obesidade e os distúrbios respiratórios do sono (DRS) foi descrita pela primeira vez em 1918, por Sr. William Osler, que lembrou o personagem de Charles Dickens, o qual era pletórico, roncadador e terrivelmente sonolento apelidado de "John, the Fat Boy", [27]. Desde então, o tratamento da obesidade nesses pacientes tornou-se prioridade [28]. Patologias comuns como obesidade e hipertensão, não devem ser analisadas sem que se considerem os DRS como possíveis fatores causais. Nos últimos anos a prevalência dos DRS tem crescido, atingindo 40% na população em geral [29-30]. A AOS com consequentes despertares leva ao aumento da atividade nervosa simpática durante o sono, que pode exercer um importante papel no desenvolvimento de resistência à insulina. A obesidade é um grande fator risco para AOS e ambas estão associadas a um aumento da resistência à insulina e diabetes. Os hormônios envolvidos na regulação do peso corporal e metabolismo da glicose incluem grelina, adiponectina, leptina e resistina. A grelina é um hormônio orexígeno e tem sido proposto como uma causa de aumento de apetite e obesidade. A administração de grelina aumenta a adiposidade, a ingestão alimentar e o peso corporal e também regula homeostase da glicose aumentando os níveis de glicose e diminuindo a secreção de insulina. A leptina é um hormônio secretado pelos adipócitos na proporção da massa gorda que se encontra elevada na obesidade e, a sua administração suprime o apetite e induz a perda de peso. A resistina e adiponectina são também derivados dos adipócitos hormonais ligados à obesidade, a resistência insulínica e diabetes. A insulina apresenta uma relação direta com a adiposidade, sobretudo a visceral. O tecido adiposo visceral produz uma série de substâncias caracterizadas como adipocitocinas. As adipocitocinas, peptídeos intestinais [31-34], centrais [35-39] e citocinas têm papel importante nas doenças cardiovasculares. A grelina, peptídeo produzido no estômago no pré-prandial, tem papel importante na estimulação da produção do NPY, um fator orexígeno produzido no núcleo arqueado do hipotálamo. O que resulta no estímulo para a ingestão de alimentos [40]. As substâncias como insulin-like growth factor 1 (IGF 1), o growth hormone (GH), a agouti-related protein (AgRP), a melanocortin receptor (MCR), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e diferentes formas de melanocyte-stimulating hormone (alfa MSH), também a orexina, o corticotropin-releasing hormone (CRH), o thyrotropin-releasing hormone (TRH), a cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART), a somatostatina e por último, a interleucina 1 beta (IL 1β), uma citocina produzida pelos macrófagos, de alguma forma estão relacionados com o metabolismo e podem contribuir nos mecanismos da doença cardiovascular (DCV). A produção da IL 1β é regulada pelo NFκappa B e está relacionada com a

glicotoxicidade no diabetes do tipo 2. Além da grelina existem peptídeos intestinais envolvidos na resposta do organismo à ingestão alimentar. Pode-se destacar a amilina, peptide C, GIP, GLP-1, glucagon, peptído YY. Esses peptídeos interagem como moduladores do apetite em diferentes locais, incluindo o sistema nervoso central, onde são produzidos outros peptídeos tais como neuropeptídeo Y, AGRP, MCR, orexina, alfa MSH, CRH, TRH e CART, como citado anteriormente. De modo que a ingestão alimentar integra reflexos que envolvem a modulação de peptídeos intestinais, no sistema nervoso central, no tecido adiposo e a via de transporte desses peptídeos é o sangue. De alguma forma a presença desses peptídeos circulantes pode interferir na modulação do funcionamento do vaso sanguíneo e resultar na produção de diferentes moléculas (CD40, CD36, P-Selectina, sE-Selectina, sVCAM-1, sICAM-1, MMP-9, MPO, fator quimiotático de monócitos - MCP-1), envolvidas na DCV. As moléculas relacionadas ao metabolismo lipídico (Apo AI, Apo AII, Apo B, Apo CII, Apo CIII, Apo E) estão relacionadas à ingestão alimentar e têm papel na modulação dos mecanismos da doença vascular. Não se sabe ainda qual o nível real desses diferentes marcadores na obesidade, sobretudo, nos pacientes com AOS que é um agravante nessa população. A leptina é um hormônio secretado pelos adipócitos na proporção da massa gorda que se encontra elevada na obesidade e, a sua administração suprime o apetite e induz a perda de peso. A resistina e adiponectina são também derivados dos adipócitos hormonais ligados à obesidade, a resistência insulínica e diabetes. Os níveis séricos da adiponectina correlacionam-se inversamente com o IMC e se encontram mais baixos em indivíduos portadores de diabetes, enquanto a resistina correlaciona-se diretamente com a obesidade e resistência à insulina. Os níveis séricos de adiponectina correlacionam-se inversamente com o IMC e se encontram mais baixos em indivíduos portadores de diabetes, enquanto a resistina correlaciona-se diretamente com a obesidade e resistência à insulina. Ainda é controverso na literatura científica mundial que o tratamento da AOS pode reverter a resistência à insulina e evitar o ganho de peso corporal. Devido a hipoxemia induzir a ativação simpática, podemos pensar que esta seja a causa das disfunções endócrinas que são frequentemente observadas em pacientes portadores de AOS. O uso do suporte ventilatório não invasivo (PAP) nas vias aéreas reverte efetivamente a hipoxemia em pacientes portadores de AOS, portanto justifica-se a hipótese de que a PAP irá reduzir a resistência à insulina, grelina e resistina e aumentar os níveis de adiponectina em indivíduos obesos graves.

Hipótese:

A obesidade é considerada uma doença crônica e muitas vezes, uma doença ao longo da vida. Ela é uma das principais causas de morte evitável e está associada a uma variedade de consequências negativas fisiológicas e psicológicas [41]. O sucesso deste projeto poderá reduzir o efeito negativo sobre a saúde e a qualidade de vida das pessoas obesas graves e consequentemente uma redução de custos para o estado, com profundos efeitos sociais e econômicos. Os indicadores primários de resultados seriam os de estabelecer um valor preditivo, a sensibilidade e a especificidade de uma metodologia de screening utilizada na identificação da AOS comparando o teste de pressão negativa expiratória na via aérea superior (NEP) e a PSG, padrão ouro para o diagnóstico e verificar o efeito do uso da PAP no pré e pós operatório de cirurgia bariátrica em pacientes obesos graves. Como indicadores secundários de resultados esperamos estimar a prevalência da patologia respiratória do sono na obesidade grave, a redução da resposta inflamatória e neurohormonal e das comorbidades cardiovasculares através do uso da terapia PAP em obesos graves em lista de espera para a cirurgia bariátrica. O nosso envolvimento com estes consolidados grupos de pesquisa da Itália e do Brasil permitirá o uso de novas técnicas de diagnóstico para os distúrbios cardiorrespiratórios do sono, contribuindo em muito para o desenvolvimento científico e tecnológico de nosso país, abrindo espaço para mais uma importante área de pesquisa a ser consolidada em nossa instituição e em nosso país.

Objetivo Primário:

Verificar o efeito da cirurgia bariátrica e da terapia PAP nos marcadores inflamatórios e neurohormonais e diferentes peptídeos;

Objetivo Secundário:

- Estudo do sono, da mecânica ventilatória, da função pulmonar, das pressões ventilatórias máximas e qualidade de vida em pacientes obesos graves em uso de pressão aérea positiva na via aérea submetidos a cirurgia bariátrica.- Verificar o grau de colapso da via aérea superior através do teste da pressão negativa expiratória.- Estudo da resposta ventilatória quimiosensitiva central através do teste re-inalação.- Estudo da qualidade de vida, risco cardiovascular, risco para AOS e satisfação pessoal.- Verificar uma possível correlação entre as variáveis fisiológicas analisadas antes e após o uso da pressão aérea positiva na via aérea e cirurgia bariátrica.Nossa hipótese é que o uso da PAP no pré e pós operatório de cirurgia bariátrica induzirá uma maior perda de peso, reduzindo a resposta inflamatória, neurohormonal e o impacto da doença sobre as variáveis do sono, consequências cardiovasculares, qualidade de vida e satisfação pessoal.

Metodologia Proposta:

Desenho do estudo: Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, controlado, duplo cego (Figura 1). Será exigido a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os participantes, sendo permitido o afastamento a qualquer tempo sem qualquer ônus. Sujeitos e Recrutamento: Os pacientes obesos graves, com IMC entre 40 kg/m² e 50 kg/m² e com IMC entre 35 kg/m² a 39,9 kg/m² associados a comorbidades, serão recrutados do Serviço de Cirurgia Gástrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Os participantes serão recrutados de maneira consecutiva, de acordo com os critérios de elegibilidade do protocolo de pesquisa. Randomização: Na fase pré-operatória com duração de 90 dias, após a avaliação inicial e atendimento aos critérios de inclusão, os pacientes serão distribuídos de forma randomizada em dois grupos. Um grupo denominado grupo PAP (GPAP) e outro grupo controle (GCON) sem uso da terapia PAP. Após este período, será realizada uma nova randomização criando-se três grupos de pacientes. Um grupo controle (GC PAP) que não será submetido à cirurgia bariátrica. O segundo grupo será denominado grupo cirurgia bariátrica por laparotomia (GCBL) e o terceiro grupo denominado grupo cirurgia bariátrica por videoscopia (GCBV). Estes três grupos farão uso da terapia PAP por um período de 90 dias pós cirurgia. Os números para randomização serão criados a partir de uma tabela randômica no laboratório de sono. Neste local, será criada uma sequência de envelopes selados, opacos e numerados em série, garantindo assim o sigilo. Cada envelope conterá um cartão, com a inscrição de qual grupo o sujeito deverá participar. Será adotado este critério de randomização devido ao enorme número de pacientes a serem submetidos à cirurgia bariátrica, porém a capacidade dos serviços de cirurgia não atende a demanda. Todos os sujeitos submetidos ao protocolo de randomização deverão atender aos critérios de inclusão e exclusão e se encontrarem clinicamente estáveis. Os sujeitos participantes do grupo controle, após a análise final dos dados do protocolo serão encaminhados ao procedimento cirúrgico. Protocolo de Estudo: O protocolo de avaliação clínica será realizado pelos médicos clínicos e cirurgiões envolvidos no estudo, em ambiente ambulatorial hospitalar, sempre pela mesma equipe dos dois serviços envolvidos. Esta avaliação será constituída de anamnese clínica, verificação de sinais vitais (FC, FR, PA), antropometria, peso corporal, altura, índice de massa corporal (IMC) calculado através da fórmula peso/altura², verificação das circunferências de cintura, quadril e pescoço [42], verificação da cavidade oral através dos índices de Mallampati [43] e tonsilas [44] e análise laboratorial de amostras de sangue para os exames de rotina e quantificação de marcadores inflamatórios. As coletas e as análises das amostras de sangue serão realizadas nos laboratórios de análises clínicas da Santa Casa de Misericórdia para exames de rotina, com prescrição médica e por pessoal técnico especializado funcionários de carreira do hospital. As demais avaliações, testes de função pulmonar, análise da mecânica ventilatória, aplicação do teste de pressão negativa expiratória na via aérea superior (NEP), polissonografia basal noturna e aplicação de questionários de sonolência excessiva diurna [45,46], qualidade de vida (QOL) e satisfação pessoal (BAROS) [47,48] acontecerão no Laboratório de Sono da Universidade Nove de Julho - UNINOVE (SP), realizadas pelos fisioterapeutas e médico especialista em Medicina do Sono ligados ao projeto.

Critério de Inclusão:

Pacientes com obesidade grave grau III (IMC maior que 40 kg/m²) ou maior que 35 kg/m² associado à comorbidades; Ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos; História documentada de perda de peso através dos meios convencionais sem sucesso; Concordância em participar do estudo e assinatura do TCLE.

Critério de Exclusão:

Condições médicas que coloquem em risco cirúrgico; Sujeitos que apresentem IMC acima de 55 kg/m²; Instabilidade clínica e ou mental; Um peso alvo irrealista pós-cirurgia e ou expectativas irrealistas de um tratamento cirúrgico; Gravidez, lactação ou planejamento de gravidez nos próximos dois anos; Falta de acesso cirúrgico seguro para a cavidade abdominal e ou trato gastrointestinal; Fumantes a pelo menos 8 semanas antes da cirurgia e ou uso abusivo de álcool e usuário de drogas.

Riscos:

Riscos relacionados ao procedimento cirúrgico, comuns a todo procedimento invasivo desta natureza. Serão tomados todos os cuidados necessários a preservação da integridade física e mental do paciente.

Benefícios:

Os benefícios serão os já demonstrados na literatura decorrentes da perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica associados aos prováveis benefícios proporcionados pelo uso da terapia com suporte ventilatório não invasivo. O sucesso deste projeto poderá reduzir o efeito negativo sobre a saúde e a qualidade de vida das pessoas obesas graves e consequentemente uma redução de custos para o estado, com profundos efeitos sociais e econômicos.

Metodologia de Análise de Dados:

Cálculo amostral:O cálculo amostral foi baseado em um estudo prévio de Lettieri et al (2008), onde foi identificada uma redução na média do índice de apnéia/hipopnéia (IAH) de 23,4 eventos/hora em pacientes portadores de obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica (magnitude esperada do efeito). Utilizando-se desvio padrão de 22,8 eventos/hora, proveniente do mesmo estudo, e considerando $\alpha = 0,05$ e poder = 80%, a amostra deste estudo foi estimada em 17 pacientes para cada grupo.Análise estatística:Os dados serão apresentados como média $\pm$ desvio padrão, quando aplicáveis. Para a comparação das variáveis contínuas antes e após a cirurgia bariátrica, será utilizado o teste t de Student pareado ou Wilcoxon, conforme apropriado. As comparações entre os grupos serão realizadas utilizando teste t de Student ou de Mann-Whitney U, de acordo com a sua distribuição. Todos os testes serão bicaudais e os valores de p menor de 0,05 assumidos para representar a significância estatística. Será realizada regressão linear múltipla para identificar preditores independentes do IHA acompanhando a perda de peso pós-cirúrgica com a utilização ou não da PAP. Todas as análises serão feitas através do software SPSS versão 16,0 [64].

Desfecho Primário:

Melhora da resposta inflamatória, neurohormonal, estresse oxidativo e de diferentes peptídeos verificados através da análise sanguínea e do óxido nítrico exalado em pacientes obesos graves em uso de suporte ventilatório não invasivo submetidos a cirurgia bariátrica.

Desfecho Secundário:

- Comportamento das variáveis fisiológicas do sono, da mecânica ventilatória, da função pulmonar, das pressões ventilatórias máximas em pacientes obesos graves em uso de pressão aérea positiva na via aérea submetidos a cirurgia bariátrica.- o grau de colapso da via aérea superior através do teste da pressão negativa expiratória em pacientes obesos graves em uso de pressão aérea positiva na via aérea submetidos a cirurgia bariátrica.- Resposta ventilatória quimiosensitiva central através do teste re-inalação em pacientes obesos graves em uso de pressão aérea positiva na via aérea submetidos a cirurgia bariátrica.- Níveis de qualidade de vida, risco cardiovascular, risco para AOS e satisfação pessoal em pacientes obesos graves em uso de pressão aérea positiva na via aérea submetidos a cirurgia bariátrica.- Verificar uma possível correlação entre as variáveis fisiológicas analisadas antes e após o uso da pressão aérea positiva na via aérea e cirurgia bariátrica.Nossa hipótese é que o uso da PAP no pré e pós operatório de cirurgia bariátrica induzirá uma maior perda de peso, reduzindo a resposta inflamatória, neurohormonal e o impacto da doença sobre as variáveis do sono, consequências cardiovasculares, qualidade de vida e satisfação pessoal.

Tamanho da Amostra no Brasil: 51
Data do Primeiro 18/08/14 00:00

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	51

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

Coleta de dados de prontuários de pacientes

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

51

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
Grupo Cirurgia Bariátrica Videolaparoscopia (GCBV)	17	Terapia com pressão Positiva em vias aereas superiores e Intervenção cirurgica por videolaparoscopia
Grupo Cirurgia Bariátrica laparotomia (GCBL)	17	Terapia com Pressão positiva continua em vias aereas superiores e cirurgia bátriátrica por Laparotomia
Grupo Controle (GPAP)	17	Somente intervenção com Ventilação por pressão positiva em vias aereas superiores

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Centros Coparticipantes

CNPJ	Nome da Instituição Co-participante	Nome do Responsável	Nome do Comitê de Ética	Instituição Selecionada Via Plataforma Brasil
43.374.768/0009-95	ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO	João Carlos Ferrari Corrêa	Universidade Nove de Julho - UNINOVE	Sim

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
Aquisição dos equipamentos e materiais	02/06/2014	31/07/2014
Treinamento da equipe	02/06/2014	01/08/2014
Levantamento dos pacientes	02/06/2014	02/05/2016
Triagem dos pacientes	04/08/2014	26/02/2016
Protocolo Experimental	01/09/2014	29/02/2016
Coleta de Dados	01/09/2014	07/03/2016
Análise Estatística	12/01/2015	27/05/2016
Elaboração de artigos preliminares	09/02/2015	22/05/2015
Elaboração de artigos	18/01/2016	29/04/2016

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
Despesas com papelaria	Custeio	R\$ 200,00
Total em R\$		R\$ 200,00

Outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador:

As despesas serão custeadas pelos pesquisadores envolvidos.

Bibliografia:

1- World Health Organization Obesity and overweight. Fact Sheet No 311. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Updated Sep 2006. Accessed 2011 May 18. 2- Xavier MAF, Ceneviva R, Terra Filho J, Sankarankutty AK: Pulmonary function and quality of life in patients with morbid obesity six months after bariatric surgery. Acta cirurgica brasileira. 2010; 25(5):407-415. 3- Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H: Obesity and respiratory disease. International Journal of General Medicine. 2010; 3:335-343. 4- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report: National Institutes of Health. Obes Res. 1998;Suppl 2:51S-209S. 5- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al.: Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study: Sleep Heart Health Study. JAMA 2000; 12(283):1829-1836. 6- Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G: Additive Effects of Obstructive Sleep Apnea and Hypertension on Early Markers of Carotid Atherosclerosis. Hipertension. 2008; 53:64-69. 7- Kanaley JA, Gouloupoulou SH, Franklin RM, Baynard T, Holmstrup ME, Carhart R Jr, et al.: Plasticity of heart rate signaling and complexity with exercise training in obese individuals with and without type 2 diabetes. In J Obes (Lond)2009; 33(10):1198-206. 8- Young T, Peppard PE, Taheri S: Excess weight and sleep-disordered breathing. J Appl Physiol. 2005; 99:1592-1599. 9- Beyerlein A, Von Kries R, Ness AR, Ong KK: Genetic markers of obesity risk: strong associations with body composition in overweight compared to normal-weight children. Plos one. 2011; 6(4): 19057. 10- Alan I, Lewis MJ, Lewis KE, Stephens JW, Baxter JN: Influence of bariatric surgery on indices of cardiac autonomic control. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2009; 151:168-173. 11- Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, et al.: Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:81-86. 12- Lazarus R, Sparrow D, Weiss TS: Effects of Obesity and Fat Distribution on Ventilatory Function: the normative aging study. Chest. 1997; 111:891-98. 13- Blake C, Fabick KM, Seychell KDR, Lund TD, Lephart ED: Neuromodulation by soy diets or equol: Anti-depressive and anti-obesity-like influences, age and hormone-dependent effects. BMC neurosciences. 2011; 12(28):1471-2202. 14- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern J, Pi-Sunyer FX, et al.: Obesity and cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation and Effect of Weight Loss. Circulation. 2006; 113:898-918. 15- Buchwald H: Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients health professionals and third-party payers. Surgery for obesity and related diseases 2005;1(3): 371-81. 16- Yanovski SZ, Yanovski JA: Obesity. N Engl J Med. 2002; 346:591-602. 17- Ceneviva R. et al.: Cirurgia bariátrica e apnéia do sono. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. São Paulo. 2006; 39(2):235. 18- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K: Bariatric Surgery A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004; 292(14):1724-1737. 19- Surgical Management of Morbid Obesity. Curr Probl Surg. 2008; 45:68-137. Yanovski SZ, Yanovski JA: Obesity. N Engl J Med. 2002; 346(8):591-602. 20- Zilberstein B, Galvão NM, Ramos AC: The surgery in the obesity treatment. Revista Brasileira de Medicina 2002; 59(4):258-64. 21- Stephen W, Littleton MD, Babak M: The Pickwickian Syndrome - Obesity Hypoventilation Syndrome. Clin Chest Med. 2009; 30:467-478. 22- Berger KI, Ayappa I, Chart-amontri B, Marfatia A, Sorkin IB, Rapoport DM, et al.: Obesity Hypoventilation Syndrome as a Spectrum of Respiratory Disturbances During Sleep. Chest. 2001; 120(4):1231-1238. 23- Weitzenblum E, Kessler R, Chaouat A: Alveolar hypoventilation in the obese: the obesity-hypoventilation syndrome. Rev. Pneumol. Clin. 2002;58(2):83-90. 24- Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep. 1999;22:667-689. 25- Feinsilver SH: Current and future methodology for monitoring sleep. Clinics in Chest Medicine. 1998;19(1):213-18. 26- Bard MS: Pathophysiology of upper airway obstruction during sleep. Clinics in Chest Medicine 1998;9(1). 27- Bruwell CS, Robin ED, Whaley RD, et al.: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. American Journal Medicine 1956; 21:811-818. 28- Namyslowski G, Sciarski W, Mirowska-kata K, Kawecka I, Kaweck D, Czeior E: Sleep Study in Patients With Overweight and Obesity. Journal of Physiology and Pharmacology. 2005; 56(6):59-65. 29- Matlhot A, White DP: Obstructive sleep apnea. The Lancet. 2002; 360(20):237-45. 30- Sue DY: Obesity and Pulmonary Function. Chest. 1997;111:844-45. 31- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature 2000;404:661-71. 32- Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. J Clin Invest 2007;117:13-23. 33- Goalstone ML, Draznin B. Insulin signaling. West J Med 1997;167:166-73. 34- Unson CG, Wu CR, Jiang Y, et al. Roles of specific extracellular domains of the glucagon receptor in ligand binding and signaling. Biochemistry 2002;41:11795-803. 35- Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. Nature 2002;418:650-4. 36- Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. Endocrinology 2003;144:5149-58. 37- Gutzwiller JP, Goke B, Drewe J, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. Gut 1999;44:81-6. 38- Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. Gastroenterology 2003;124:1325-36. 39- Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3989-92. 40- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5992. 41- Pijl H: Obesity: evolution of symptom of affluence. The Journal of Medicine. 2011; 69(4):159-166. 42- Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerud J, Viken KE, Roislien J, Hjelmestaeth J: The relationship between anthropometric measures, blood gases and lung function in morbidly obese white subjects. Obes Surg. 2011; 21:485-491. 43- Liistro G, Rombaux PH, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO: High mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2003; 21:248-252. 44- Nakata S, Noda A, Yanagi E, Suzuki K, Yamamoto H, Nakashima T: Tonsil size and body index are important factors for efficacy of simple tonsillectomy in obstructive apnoea syndrome. Clinical Otolaryngology. 2006; 31:41-45. 45- Murray WJ: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-545. 46- Murray WJ: Reliability and factor analysis of Epworth sleepiness scale. Sleep. 1992; 15(4):376-81. 47- Moorehead MK, Ardel-Gattinger E, Lechner H, Oria HE: The

validation of Moorehead ¿Ardelt quality of life questionnaire II. Obesity Surgery. 2003; 13: 684-692. 48- Favretti F, Cadiere GB, Segato G, Busetto L, Loffredo A, Vertruyen M, et al.: Bariatric Analysis and reporting outcome system (BAROS) applied to laparoscopic gastric banding patients. Obesity Surgery. 1998; 8:500-504. 49- Heyward VH: Advanced fitness assessment & exercise prescription. Champaign: Human Kinetics; 2006. 50- Costa D, Sampaio LMM, Lorenzo VAP, Jamami M, Damaso AR: Avaliação da força muscular respiratória e amplitudes torácicas e abdominais após a RFR em indivíduos obesos. Rev Latino-Am Enfermagem. 2003;1(2):156-60. 51- Pereira CAC: II Consenso Brasileiro de Espirometria. J Pneumol 2002, 28(3):S1-S82. 52- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC: Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1994, 7(6):1197-8. 53- Magnani KL, Cataneo AJM : Respiratory muscle strength in obese individuals and influence of upper-body fat distribution. Med J. 2007; 125(4):215-219. 54- Read DJC: A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. Australas Ann Med, 1967; 16(1):20-32. 55- 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(7):485-491. 56- Rechtschaffen A, Kales A: A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2001; 55:305¿310. 57- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson Jr A, Quan S: The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester: merican Academy of Sleep Medicine; 2007. 58- Isono S, Tanaka A, Tagaito Y, Ishikawa T, Nishino T: Influences of head positions and bite opening on collapsibility of the passive pharynx. J Appl Physiol 2004, 97(1):339- 346. 59- Romano S, Salvaggio A, Hirata RP, Lo Bue A, Picciolo S, Oliveira LVF, Insalaco G: Upper airway collapsibility evaluated by negative expiratory pressure test in severe obstructive sleep apnea. Clinics 2011, 66(5):6. 60- Ficker JH, Wiest GH, Lehnert G, Hahn EG. Evaluation of an auto-CPAP device for treatment of obstructive sleep apnoea. Torax 1998; 53: 643-648. 61- Sundson M, Gustavsson S: Bariatric surgery. Clinics in dermatology. 2004; 22:325-331. 62- Karmali S, Stoklissa CJ, Sharma A, Stadnyk J, Christiansen S, Cottreau D, et al.: Bariatric surgery. Canadian Family Physician. 2010; 56:873-879. 63- Oria HE, Moorehead MK. Updated Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS). Surgery for obesity and relate diseases. 2009; 5:60-66. 64- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgestern H: Epidemiologic research Reinhold. Van Nostram 1983.

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

Tipo	Arquivo
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_289600.pdf
Folha de Rosto	rosto 001.pdf
TCLE - Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (BARIATRICA).pdf
Declarações Diversas	orcamento 001.pdf
Declarações Diversas	formulario de autorizacoes 001.pdf
Declarações Diversas	compromisso 001 (1).pdf
Vínculo Instituições Participantes	UNINOVE TERMO DE PARTICIPACAO PESQUISA.pdf
Projeto Detalhado	PROJETO BARIATRICA_INFLAMACAO_MALHEIROS.pdf

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa: Não



IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Resposta inflamatória, quimiosensitiva, neurohormonal, estresse oxidativo, sono, atividade autonômica e qualidade de vida em pacientes obesos graves em uso de pressão positiva contínua na via aérea submetidos a cirurgia bariátrica: ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego.

Pesquisador: Carlos Alberto Malheiros

Área Temática:

Versão:

CAAE: 33793314.1.0000.5479

Instituição Proponente: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 742.865

Data da Relatoria: 30/07/2014

Apresentação do Projeto:

A obesidade é um dos principais problemas de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, causando uma série de alterações respiratórias e metabólicas. Observa-se uma forte correlação entre a obesidade e os distúrbios cardiorrespiratórios do sono. A perda de peso reduz as comorbidades e melhora a qualidade de vida, porém o tratamento clínico não é eficaz por um longo período. Neste contexto, a cirurgia bariátrica atualmente é uma opção para a perda definitiva de peso a longo prazo. A apnéia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição clínica comum associada a obesidade. Estudos recentes têm observado que 2/3 dos pacientes obesos apresentam AOS e que estes exibem similares substratos patofisiológicos para a doença cardiovascular, onde o aumento da pressão arterial é uma consequência comum. Isto suscita outra discussão, onde a obesidade e a AOS podem ter um efeito aditivo nos fatores de risco cardiovascular. Ainda é controverso na literatura científica mundial que o tratamento da AOS pode reverter a resistência à insulina e evitar o ganho ou acelerar a perda de peso corporal. Devido a hipoxemia induzir a ativação simpática, podemos pensar que esta seja a causa das disfunções endócrinas que são frequentemente observadas em pacientes portadores de AOS. O uso da pressão aérea positiva

Endereço: SANTA ISABEL

Bairro: VILA BUARQUE

CEP: 01.221-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2176-7689

Fax: (11)2176-7688

E-mail: cepsc@santacasasp.org.br



IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 742.865

(PAP) nas vias aéreas reverte efetivamente a hipoxemia em pacientes com AOS, portanto justifica-se a hipótese de que a PAP irá diminuir a resistência à insulina, grelina e resistina e aumentar os níveis de adiponectina em um grupo de indivíduos com obesidade grave. Os objetivos deste estudo são analisar as variáveis fisiológicas durante o sono, a mecânica respiratória, a resposta ventilatória quimiosensitiva, a resposta inflamatória, a qualidade de vida e satisfação pessoal em pacientes obesos graves em uso de PAP na via aérea submetidos à cirurgia bariátrica. Serão envolvidos pacientes obesos graves (IMC maior que 40 ou 35 a 39,9kg/m² associados à comorbidades), com indicação de cirurgia bariátrica, triados do Serviço de Cirurgia bariátrica da Santa Casa de São Paulo na cidade de São Paulo. Os critérios de inclusão são obesidade grau III com indicação de cirurgia bariátrica e concordância em participação no estudo. Serão excluídos pacientes com IMC maior que 55 kg/m², instabilidade clínica, alterações mentais significativas e ou expectativa irrealista da cirurgia. Os pacientes serão avaliados pré, após a cirurgia bariátrica e novamente 90 e 180 dias. O protocolo de avaliação será composto de anamnese clínica, sinais vitais, circunferência do pescoço e cintura, análise clínica de marcadores inflamatórios sanguíneos, testes de função pulmonar, pressões ventilatórias máximas, teste de pressão negativa expiratória (NEP), resposta quimiosensitiva ventilatória central, polissonografia basal noturna e questionários de sonolência excessiva diurna, risco cardiovascular, risco para apneia obstrutiva do sono, qualidade de vida e satisfação pessoal.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar o efeito da cirurgia bariátrica e da terapia PAP nos marcadores inflamatórios e neurohormonais e diferentes peptídeos.

Objetivo Secundário:

- Estudo do sono, da mecânica ventilatória, da função pulmonar, das pressões ventilatórias máximas e qualidade de vida em pacientes obesos graves em uso de pressão aérea positiva na via aérea submetidos a cirurgia bariátrica.- Verificar o grau de colapso da via aérea superior através do teste da pressão negativa expiratória.- Estudo da resposta ventilatória quimiosensitiva central através do teste re-inalação.- Estudo da qualidade de vida, risco cardiovascular, risco para AOS e satisfação pessoal.- Verificar uma possível correlação entre as variáveis fisiológicas analisadas antes e após o uso da pressão aérea positiva na via aérea e cirurgia bariátrica.

Endereço: SANTA ISABEL

Bairro: VILA BUARQUE

CEP: 01.221-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2176-7689

Fax: (11)2176-7688

E-mail: cepsc@santacasasp.org.br



IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO



Continuação do Parecer: 742.865

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos relacionados ao procedimento cirúrgico, comuns a todo procedimento invasivo desta natureza. Serão tomados todos os cuidados necessários a preservação da integridade física e mental do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A hipótese é que o uso da PAP no pré e pós operatório de cirurgia bariátrica induzirá uma maior perda de peso, reduzindo a resposta inflamatória, neurohormonal e o impacto da doença sobre as variáveis do sono, consequências cardiovasculares, qualidade de vida e satisfação pessoal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo. Foi ressaltado que todos os exames de sangue serão os solicitados de rotina, não havendo custo adicional para Instituição.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

A documentação completa do projeto foi aprovada pelo CEP da Santa Casa de São Paulo na reunião ordinária realizada dia 30/07/14

Apresentar relatórios parciais e final do projeto. (modelo na página do CEP)

1º relatório deverá ser apresentado ao CEP via Plataforma Brasil em 30/01/15

Endereço: SANTA ISABEL

Bairro: VILA BUARQUE

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 01.221-010

Telefone: (11)2176-7689

Fax: (11)2176-7688

E-mail: cepsc@santacasasp.org.br



S

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO



Continuação do Parecer: 742.865

SAO PAULO, 07 de Agosto de 2014

Assinado por:
Nelson Keiske Ono
(Coordenador)

Endereço: SANTA ISABEL

Bairro: VILA BUARQUE

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 01.221-010

Telefone: (11)2176-7689

Fax: (11)2176-7688

E-mail: cepsc@santacasasp.org.br

ClinicalTrials.gov Protocol and Results Registration System (PRS) Receipt
Release Date: 04/07/2015

NPPV on Inflammatory Markers and Sleep in Severe Obese Patients With Metabolic Syndrome Undergone to Bariatric Surgery

This study is currently recruiting participants.

Verified by Luis Vicente Franco de Oliveira, University of Nove de Julho, April 2015

Sponsor:	University of Nove de Julho
Collaborators:	
Information provided by (Responsible Party):	Luis Vicente Franco de Oliveira, University of Nove de Julho
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT02409173

Purpose

Obesity is currently one of the most serious public health problems. Its prevalence is increasing sharply in recent decades, even in developing countries, leading to global epidemiology condition. Metabolic syndrome (MS) consists of an association of metabolic and cardiovascular disorders including central obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension in the same patient. Obstructive sleep apnea (OSA) is a common clinical condition in more than 60% patients with MS. It is still controversial in the world scientific literature whether treatment of OSA with Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) in severely obese patients with and without MS is effective. The NPPV effectively reverses hypoxemia in patients with OSA, therefore justified the hypothesis that NPPV will reduce insulin resistance, ghrelin and resistin and raise adiponectin levels in a group of severely obese individuals with and without MS undergoing bariatric surgery. Objectives: To investigate the effects of Noninvasive Positive Pressure Ventilation on inflammatory markers, sleep, pulmonary function, BMI reduction and health related quality of life in severe obese patients with and without metabolic syndrome undergone to bariatric surgery.

Condition	Intervention	Phase
Metabolic Syndrome	Device: Noninvasive positive airway pressure flow generator device Procedure/Surgery: Bariatric Surgery	N/A

Study Type: Interventional

Study Design: Treatment, Parallel Assignment, Single Blind (Outcomes Assessor), Randomized, Efficacy Study

Official Title: Effects of Noninvasive Positive Pressure Ventilation on Inflammatory Markers, Sleep, Pulmonary Function and HRQoL in Severe Obese Patients With Metabolic Syndrome Undergone to Bariatric Surgery. A Randomized Controlled Clinical Trial

Further study details as provided by Luis Vicente Franco de Oliveira, University of Nove de Julho:

Primary Outcome Measure:

- Change in systemic immune response [Time Frame: Baseline immune response to 180 days.] [Designated as safety issue: Yes]
Systemic markers of inflammation through fasting blood samples biochemical indexes.

- Change in systemic adipose inflammation response [Time Frame: Baseline adipose inflammation response to 180 days.] [Designated as safety issue: Yes]
Systemic markers of inflammation through biochemical indexes in visceral (omental, mesenteric) and subcutaneous adipose tissue depots.

Secondary Outcome Measures:

- Prevalence of sleep disorders [Time Frame: 180 days] [Designated as safety issue: Yes]
Study sleep patterns through full standard polysomnography.
- Changes in pulmonary function [Time Frame: 180 days] [Designated as safety issue: Yes]
Assess pulmonary function through pletysmography.
- Changes in maximal ventilatory pressures [Time Frame: 180 days] [Designated as safety issue: Yes]
Assess maximal inspiratory and expiratory pressures through manovacuometry.
- Changes in health related quality of life [Time Frame: 180 days] [Designated as safety issue: Yes]
Changes in quality of life through Short Form-36 and BAROS questionnaires.
- Weight Loss [Time Frame: 180 days] [Designated as safety issue: Yes]
Body mass index reduction.

Estimated Enrollment: 17

Study Start Date: January 2015

Estimated Primary Completion Date: April 2015

Estimated Study Completion Date: March 2017

Arms	Assigned Interventions
Experimental: Noninvasive Ventilation and Surgery Noninvasive positive airway pressure flow generator device by full face or nasal mask and bariatric surgery.	Device: Noninvasive positive airway pressure flow generator device Noninvasive positive airway pressure flow generator device. Other Names: Noninvasive Positive Pressure Ventilation Procedure/Surgery: Bariatric Surgery Standard Roux-en-Y gastric bypass
No Intervention: Control Group	

Detailed Description:

Obesity is currently one of the most serious public health problems. Its prevalence is increasing sharply in recent decades, even in developing countries, leading to global epidemiology condition. Metabolic syndrome (MS) consists of an association of metabolic and cardiovascular disorders including central obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension in the same patient. Obstructive sleep apnea (OSA) is a common clinical condition in more than 60% patients with MS. It is still controversial in the world scientific literature whether treatment of OSA with Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) in severely obese patients with and without MS is effective. The NPPV effectively reverses hypoxemia in patients with OSA, therefore justified the hypothesis that NPPV will reduce insulin resistance, ghrelin and resistin and raise adiponectin levels in a group of severely obese individuals with and without MS undergoing bariatric surgery. Objectives: To investigate the effects of Noninvasive Positive Pressure Ventilation on inflammatory markers, sleep, pulmonary function, BMI reduction and health related quality of life in severe obese patients with and without metabolic syndrome undergone to bariatric surgery. Methods/Design: Will participate severe obese patients with and without MS, screened from the Bariatric Surgery Service of Santa Casa de Sao Paulo. The inclusion criteria are patients with morbid obesity grade III, with an indication of bariatric surgery and who have agreed to the study, signing an informed consent. Subjects with BMI above 55 kg / m², clinically significant or mental health concerns unstable, an unrealistic target postsurgical weight and/or unrealistic expectations of the surgical treatment will be excluded. Patients will use the NPPV pre and post bariatric surgery. The evaluation protocol will consist of clinical history, vital signs, anthropometric data, clinical analysis of blood and adipose inflammatory markers, lung function tests, polysomnography, sleep scales, cardiovascular risk and quality of life questionnaires. Patients will be evaluated before and after bariatric surgery, 90, 180 and 360 days.

► Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 65 Years

Genders Eligible for Study: Both

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria

Inclusion Criteria:

- male and female patients aged 18 to 65 years,
- grade III severe obesity (BMI ≥ 40 kg/m²) or ≥ 35 kg/m² with comorbidities,
- awaiting bariatric surgery,
- with documented history of conventional weight loss attempts having proven unsuccessful over time,
- sleep apnea history verified through polysomnography
- and if they are able to understand and agreement to participate in the study through a signed term of informed consent.

Exclusion Criteria:

- Any medical condition rendering surgery too risky,
- BMI above 55 kg/m²,
- unrealistic postoperative target weight and/or unrealistic expectations of surgical treatment,
- pregnancy,
- lactation or planned pregnancy within two years of potential surgical treatment,
- lack of safe access to abdominal cavity or gastrointestinal tract;
- abusive alcohol use or drug use,
- craniofacial abnormalities,
- undergoing active treatment of sleep apnea,
- cancer,
- any cardiorespiratory condition opposite indicate the surgical procedure.

► Contacts and Locations

Contacts

Luis VF Oliveira, PhD

+55 11 991702292

oliveira.lvf@pq.cnpq.br

Locations

Brazil

Sleep Laboratory - Universidade Nove de Julho - UNINOVE **Recruiting**

Sao Paulo, SP, Brazil, 01504-001

Contact: Luis VF Oliveira, PhD +55 11 33859000 Ext. 9279 oliveira.lvf@uninove.br

Pulmonary Function Laboratory of Santa Casa of Sao Paulo Medical School **Recruiting**

Sao Paulo, SP, Brazil, 01221010

Contact: Roberto Stirbulov, PhD +55 11 985617507 stirbulov@uol.com.br

Department of Surgery of Santa Casa of Sao Paulo Medical School **Recruiting**

Sao Paulo, SP, Brazil, 01221-010

Contact: Carlos A Malheiros, PhD +55 11 2176-7689 camalheiros@gmail.com

Contact: Wilson R Freitas Junior, MSc +55 11 999144789 wrfjr@uol.com.br

► More Information

Responsible Party: Luis Vicente Franco de Oliveira, Professor, University of Nove de Julho

Study ID Numbers: 742.865/2014

Health Authority: Brazil: National Committee of Ethics in Research

