

SARA QUAGLIA DE CAMPOS GIAMPÁ

**Impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono em pacientes com
síndrome metabólica: um estudo randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

São Paulo

2023

SARA QUAGLIA DE CAMPOS GIAMPÁ

**Impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono em pacientes com
síndrome metabólica: um estudo randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Giampá, Sara Quaglia de Campos
Impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono em pacientes com síndrome metabólica : um estudo randomizado / Sara Quaglia de Campos Giampá. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Pressão positiva contínua nas vias aéreas 2.Apneia obstrutiva do sono 3.Síndrome metabólica 4.Metabolismo 5.Ensaio clínico controlado randomizado

USP/FM/DBD-059/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

À minha amada e querida família

Dedico este trabalho aos meus pais, Celso e Maria Auxiliadora, e as minhas irmãs, Sabrina e Samanta, que nunca pouparam esforços para que eu pudesse realizar os meus sonhos. Muito obrigada por todo amparo, incentivo e torcida incondicional. Essa conquista é de todos nós!

Ao meu orientador Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

Dedico este trabalho ao Senhor, que me recebeu de braços abertos no seu grupo, e que confiou a mim a missão de conduzir esse belíssimo e desafiador estudo. Muito obrigada por acreditar em mim e por me permitir alçar voos cada vez mais altos. Essa vitória é nossa!

A toda equipe do estudo TREATOSA-MS

Dedico este trabalho a todos os profissionais que estiveram envolvidos, diretamente ou indiretamente, na condução e conclusão desse estudo. Muito obrigada por toda parceria, auxílio e apoio. É impossível fazer pesquisa sozinho, e que honra poder ter contado com todos vocês. Esse êxito é de todos nós!

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus, aos meus pais e mães Orixás, aos meus guias e mentores espirituais, e ao meu anjo da guarda. Muito obrigada por estarem sempre comigo, me guiando, me iluminando, me amparando, e se fazendo presentes em todos os meus pensamentos e ações. Axé!

Aos meus pais, Celso e Maria Auxiliadora, exemplos de amor, humildade, esforço e honestidade. Muito obrigada por TUDO. Muito obrigada por todos os ensinamentos proporcionados. Muito obrigada por acreditarem em mim, e por me apoiarem emocionalmente e financeiramente durante toda essa jornada acadêmica, a qual escolhi trilhar nessa vida. Sem vocês, eu jamais conseguiria me dedicar exclusivamente a pós-graduação e aos meus projetos de pesquisa. De fato, sou muito privilegiada. Espero que algum dia eu consiga retribuir a vocês tudo o que me proporcionaram. Vê-los felizes é a minha maior felicidade, e poder compartilhar a vida com vocês é o meu maior presente. Em todas as vidas eu escolheria vocês para serem meus pais. Amo vocês!

Às minhas irmãs, Sabrina e Samanta, meus amores, minhas melhores amigas e companheiras de vida. Vocês são incríveis, são meus exemplos de garra, força, empoderamento, amor-próprio e coragem. Muito obrigada por cuidarem de mim e por me inspirarem a ser uma mulher livre, capaz de ocupar qualquer espaço que eu almejar. Amo vocês!

À minha sobrinha/afilhada, Geórgia, vulgo broinha, momo, gordinha... Meu amor, desde que soube da sua chegada para esse plano, o coração da didi transbordou de todos os sentimentos mais incríveis que existem nesse mundo. Você trouxe mais cor para minha vida, me inspirando e motivando a ser uma pessoa melhor. Te amo mais do que tudo!

A toda minha família, materna e paterna, tias (os), primas (os) e agregados. Muito obrigada por serem minha fortaleza, minha “segunda casa”. Que privilégio os ter ao meu lado, colecionando momentos e transbordando amor. Muito obrigada por toda torcida, incentivo e carinho. Amo vocês!

Ao meu orientador, mentor e “pai acadêmico”, Prof. Dr. Luciano F. Drager, por todos os ensinamentos, trocas, parceria, confiança e acolhimento. Professor, eu nunca conseguirei traduzir em palavras toda a minha gratidão por essa jornada que percorremos juntos. Ser sua aluna é um privilégio. É a realização de um sonho. Sonho esse que começou no ano de 2014, quando o Senhor foi membro da minha banca de dissertação de Mestrado e, que desde então, eu só almejei um dia poder trabalhar com o Senhor. E eu consegui. E foi incrível! Com o Senhor eu aprendi o que é ser um líder, e o quão somos capazes de sermos multifacetados e desempenhar com excelência as nossas funções nas diferentes esferas da vida. Muito obrigada por segurar a minha mão, por toda sua empatia e, principalmente, por expandir os caminhos para minha evolução. Isto foi só o *start* de uma parceria duradoura. Conte sempre comigo, Professor! Muito obrigada por TUDO!

A toda equipe do estudo TREATOSA-MS: Sofia Furlan, Lunara Freitas, Thiago Macedo, Adriana Lebkuchen, Karina Cardozo, Valdemir Carvalho, Franco Martins, Indira Azam, Valéria Costa-Hong, Heno Lopes, Mariana Baptista, Carlos Rochitte, Luiz Bortolotto, Geraldo Lorenzi-Filho e Luciano Drager. Queridos colegas, muito obrigada por terem “vestido a camisa” do estudo, e direcionado seus olhares com o mesmo foco o qual eu dispendi. Muito obrigada por toda colaboração e por estarem ao meu lado celebrando a vitória de um paciente recrutado, randomizado e/ou finalizado, mas principalmente por se manterem firmes comigo a cada frustração. Isso é pesquisa. Pesquisa é resiliência. E que sorte a minha ter vivenciado esse processo ao lado de uma equipe maravilhosa como vocês. Gratidão!

Ao Laboratório do Sono do InCor, vulgo minha segunda casa. Muito obrigada Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho e Prof. Dr. Pedro Genta por me receberem e me acolherem nesse lugar que só me traz felicidade. Muito obrigada por todos os ensinamentos e experiências vivenciadas. Tenho muito orgulho de fazer parte desse grande time do sono, o qual conta com a secretária Vanderléa, com os técnicos Paulo, Fabiana, Kelly e Carlos. Pessoal, muito obrigada por toda a ajuda, colaboração, parceria, amizade, e pelos cafezinhos quentinhos que serviram de acalanto em meio a correria. Vocês foram imprescindíveis nessa caminhada. Muito obrigada!

Aos grandes amigos que fiz no Laboratório do Sono do InCor e que levarei para vida toda: Sofia Furlan, George Pinheiro, Mayara Cabrini, Erika Matsumura, Sara Herculano, Fernanda Cruz, Daniel Queiróz, Aline Aiello, Lunara Freitas, Giovani Farias, Jeane Andrade, Vanessa Ieto, Gustavo Grad, Alexandre Annibale, Melânia Marques e Fernanda Madeiro. Queridos, muito obrigada pela amizade de vocês, por todo o carinho, compreensão, conversas, ajudas, risadas, cafés, almoços. Tudo isso tornou esse processo mais leve e divertido. Foi uma honra ter experienciado esses anos ao lado de pessoas que vibram e torcem pela vitória um do outro. Muito obrigada!

A todos os residentes de Medicina do Sono que passaram pelo Laboratório do Sono do InCor ao longo desses anos. Muito obrigada pelos aprendizados, conversas, vivências, amizade e parceria. Muito sucesso para todos nós!

Ao Centro de Pesquisa Clínica do InCor, por todo apoio, ajuda e acolhida para comigo e, principalmente, para com os meus pacientes. Obrigada por contribuírem com esse processo. Gratidão!

Ao Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, por ter aberto as suas portas para que pudéssemos dar seguimento ao nosso estudo, sempre dispostos a ajudar e facilitar o processo. Gratidão!

Ao Departamento de Hipertensão do InCor, especialmente a Janice, Marcinha, Renata, Dra. Valéria Costa-Hong, Dr. Thiago Macedo e Prof. Dr. Luiz Bortolotto,

por todo o apoio, atenção e carinho para comigo ao longo dessa jornada. Muito obrigada!

À Coordenação de Pós-Graduação do InCor, por toda paciência, auxílio e colaboração ao longo desses anos. Gratidão!

A todos os meus pacientes, pela confiança depositada em nossa equipe, por todo comprometimento, carinho, aprendizados e amizade. Essa caminhada não seria a mesma sem cada um de vocês. Vocês fizeram a diferença. Muito obrigada!

Às minhas amigas de infância, especialmente, Talita, Marianne, Uaira, Maria Beatriz, Luiza, Joana, Paola, Giulia, pela existência de cada uma delas. Poder compartilhar a vida com vocês é lindo. Muito obrigada por cada momento dessa história que colecionamos desde pequenas. Muito obrigada por todo apoio, incentivo, torcida, e por nunca terem soltado a minha mão. Gratidão!

A todos os meus amigos de São Paulo, especialmente, Stephanie, Alessandra, Thaiene, Maurício, Rafael, Bianca, Marija, Mario, Hugo, Michel. Vocês são imprescindíveis na minha vida. Muito obrigada pela amizade de cada um de vocês, por todo o carinho, apoio, trocas e escuta ativa. Gratidão!

Aos amigos da graduação e do Mestrado especialmente, Samile, Murilo, Marcus e Jorge, por tudo o que vivemos até aqui, pelas experiências e aprendizados compartilhados, conselhos e torcidas. Vocês são fundamentais na minha vida. Muito obrigada por tudo!

A todos os professores que passaram por minha vida, transmitindo conhecimentos, experiências e, principalmente, ensinamentos que vão muito além da sala de aula. Minha eterna gratidão e carinho!

À minha eterna equipe de Ginástica Rítmica e, é claro, à minha técnica Márcia Cilene. Se hoje eu estou aqui, eu devo muito a todas vocês. Os valores que eu aprendi no esporte foram fundamentais para me tornar quem eu sou hoje. Por isso, sou só gratidão. Gratidão eterna. Cada momento vivido naquela quadra, em cada treinamento, competição, conversa foram únicos e recheados de aprendizados. Muito obrigada por tudo!

À CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

À FAPESP pela concessão do projeto temático.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização dessa importante etapa da minha vida.

“Se cheguei até aqui foi porque me apoiei no ombro dos gigantes”.

(Isaac Newton)

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xvi
LISTA DE TABELAS	xvii
Resumo	xviii
Abstract	xx
1. Introdução	1
1.1 Objetivos	4
1.1.1 Objetivo Geral.....	4
1.1.2 Objetivos Específicos	4
1.2 Hipóteses	5
1.2.1 Hipótese Geral.....	5
1.2.2 Hipóteses Específicas	5
2. Revisão de Literatura	6
2.1 Síndrome Metabólica	7
2.1.1 Histórico e diagnóstico clínico.....	7
2.1.2 Epidemiologia	11
2.1.3 Fisiopatologia.....	15
2.2 Apneia Obstrutiva do Sono	20
2.2.1 Caracterização, apresentação clínica e diagnóstico.....	20
2.2.2 Epidemiologia	23
2.2.3 Fisiopatologia.....	24
2.3 Síndrome Metabólica e Apneia Obstrutiva do Sono.....	26
3. Métodos.....	33
3.1 Procedimentos Éticos.....	34
3.2 Descrição da Amostra	34
3.2.1 1ª Fase - Triagem	35
3.2.2 2ª Fase – Confirmação Diagnóstica	36
3.3 Procedimentos Experimentais.....	37
3.3.1 Avaliação Clínica	37

3.3.2	Polissonografia	40
3.3.3	Coleta de Material Biológico	41
3.3.4	Composição Corporal	43
3.3.5	Tomografia Computadorizada	45
3.3.6	Função Endotelial	46
3.4	Randomização	49
3.4.1	Placebo.....	50
3.4.2	CPAP	50
3.5	Análise Estatística	53
4.	Resultados.....	55
4.1	Adesão ao tratamento	60
4.2	Efeito do tratamento com CPAP versus placebo sobre o estilo de vida e variáveis antropométricas	60
4.3	Efeito do tratamento com CPAP versus placebo sobre os parâmetros de sono	62
4.4	Efeito do tratamento com CPAP versus placebo na reversão da SM .	64
4.5	Efeito do tratamento com CPAP versus placebo sobre o perfil metabólico e inflamatório	68
4.6	Efeito do tratamento com CPAP versus placebo na composição corporal	70
4.7	Efeito do tratamento com CPAP versus placebo na gordura abdominal visceral, subcutânea e hepática.....	72
4.8	Efeito do tratamento com CPAP versus placebo na função endotelial	74
5.	Discussão	76
6.	Conclusão	84
7.	Anexos	86
	ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	87
	ANEXO B - Escala de Sonolência de Epworth	92
	ANEXO C – Questionário Internacional de Atividade Física – Versão Longa	93
	ANEXO D – Questionário de Frequência Alimentar – Versão Reduzida	97
8.	Referências Bibliográficas	106

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

AACE	Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (do inglês " <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> ")
AGL	Ácidos graxos livres
AHA	Associação Americana do Coração (do inglês " <i>American Heart Association</i> ")
Akt	Proteína quinase B (do inglês " <i>protein kinase B</i> ")
Angptl4	Proteína 4 semelhante a angiopoetina (do inglês " <i>angiopoietin-like 4 protein</i> ")
ANOVA	Análise de variância
AOS	Apneia obstrutiva do sono
ATP III	III Painel de tratamento do adulto (do inglês " <i>Adult Treatment Panel III</i> ")
CAAE	Certificado de apresentação para apreciação ética
CAPPesq	Comissão de análise de projeto de pesquisa
CC	Circunferência da cintura
CETP	Proteína de transferência de colesterol esterificado (do inglês " <i>cholesteryl ester transfer protein</i> ")
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores (do inglês " <i>continuous positive airway pressure</i> ")
Cut-off	Ponto de corte
DAC	Doença arterial coronariana
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DILA	Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial
DN	Dilatador nasal
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EGIR	Grupo Europeu para o Estudo de Resistência à Insulina (do inglês " <i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i> ")
EOG	Eletro-oculograma
EMG	Eletromiograma

ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês “ <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> ”)
EROS	Espécies reativas de oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
Follow-up	Seguimento
GLUT-1	Transportador de glicose tipo 1
GLUT-4	Transportador de glicose tipo 4
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-C	Lipoproteína de alta densidade ligada ao colesterol (do inglês “ <i>cholesterol, high density lipoprotein</i> ”)
HI	Hipóxia intermitente
HIF-1	Fator induzido por hipóxia-1 (do inglês “ <i>hypoxia inducible factor 1</i> ”)
HOMA-IR	Índice de resistência insulínica (do inglês “ <i>homeostatic model assessment</i> ”)
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
HR	Hiperemia reativa
HU	Unidades Hounsfield (do inglês “ <i>Hounsfield units</i> ”)
IAH	Índice de apneia e hipopneia
IC	Intervalo de confiança
IDF	Federação Internacional de Diabetes (do inglês “ <i>International Diabetes Foundation</i> ”)
IDH	Índice de despertares
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
InCor	Instituto do Coração
IPAQ-L	Questionário internacional de atividade física (do inglês “ <i>international physical activity questionnaire</i> ”), versão longa
LDL-C	Lipoproteína de baixa densidade ligada ao colesterol (do inglês “ <i>cholesterol, low density lipoprotein</i> ”)

NCEP	Programa Nacional de Educação sobre Colesterol dos Estados Unidos (do inglês “ <i>National Cholesterol Education Program</i> ”)
NF-kB	Fator de transcrição nuclear kappa B (do inglês “ <i>nuclear factor kappa-beta</i> ”)
NHANES	Pesquisa Nacional de Exames de Saúde e Nutrição dos Estados Unidos (do inglês “ <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> ”)
NHLBI	Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue dos Estados Unidos (do inglês “ <i>National Heart, Lung and Blood Institute</i> ”)
NREM	Não movimento rápido dos olhos (do inglês “ <i>non-rapid eye movement</i> ”)
N1	Estágio 1 do sono NREM
N2	Estágio 2 do sono NREM
N3	Estágio 3 do sono NREM
Odds ratio	Razão de chances
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-1	Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C-reativa
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase (do inglês “ <i>phosphoinositide 3-kinase</i> ”)
PSG	Polissonografia
QFA-R	Questionário de frequência alimentar, versão reduzida
REM	Movimento rápido dos olhos (do inglês “ <i>rapid eye movement</i> ”)
RI	Resistência à insulina
ROI	Região de interesse circular (do inglês “ <i>region of interest</i> ”)
SCD-1	Estearoil-CoA dessaturase 1 (do inglês “ <i>stearoyl-CoA desaturase 1</i> ”)
SM	Síndrome metabólica
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SRBEP-1	Proteínas de ligação ao elemento de regulação do estero1 (do inglês “ <i>sterol regulatory element-binding protein 1</i> ”)
Status	Estado

TAS	Tecido adiposo subcutâneo
TAV	Tecido adiposo visceral
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TSH	Hormônio estimulador da tireoide (do inglês " <i>thyroid-stimulating hormone</i> ")
TTS	Tempo total de sono
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular (do inglês " <i>vascular endothelial growth factor</i> ")
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade (do inglês " <i>very low density lipoprotein</i> ")
VLDL-C	Lipoproteína de muito baixa densidade ligada ao colesterol (do inglês " <i>cholesterol, very low density lipoprotein</i> ")
vs.	Versus
α	Alfa
β	Beta
N°	Número
x^2	Qui-quadrado
Δ	Delta
%	Porcentagem
>	Maior que
<	Menor que
=	Igual
\geq	Maior igual
\leq	Menor igual
bpm	Batimentos por minuto
cm	Centímetros
cm²	Centímetro quadrado
e/h	Eventos por hora
h	Hora

kcal	Quilocaloria
kg	Quilograma
kg/m²	Quilograma por metro quadrado
kHz	Kilohertz
L	Litro
m	Metro
mg/dL	Miligramas por decilitros
MHz	Mega-hertz
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol/L	Milimoles por litro
mU/L	Miliunidades por litro
mUI/L	Miliunidades internacionais por litro
ng/dL	Nanograma por decilitro
pg/ml	Picograma por mililitro
rpm	Rotações por minuto

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Hipóteses fisiopatológicas para a disfunção metabólica na AOS.....	27
Figura 2. Potenciais mecanismos subjacentes ao aumento do risco cardiometabólico atribuído à AOS.....	31
Figura 3. Montagem do equipamento de bioimpedância InBody S10®	44
Figura 4. Equipamentos utilizados no protocolo de tomografia computadorizada	45
Figura 5. Avaliação da gordura abdominal por tomografia computadorizada ..	46
Figura 6. Técnica esquematizada da DILA	48
Figura 7. Fórmula para análise da função endotelial a partir da técnica da DILA	49
Figura 8. Fórmula utilizada para o cálculo da adesão ao DN	50
Figura 9. Desenho experimental do estudo.....	52
Figura 10. Fluxograma dos pacientes elegíveis, excluídos, incluídos, randomizados e que finalizaram o protocolo do estudo.	57
Figura 11. Reversão dos critérios da SM	65
Figura 12. Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo sobre o <i>status</i> da SM e seus critérios individuais	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios do AHA/NHLBI ⁽¹⁾ para o diagnóstico da SM.....	36
Tabela 2 - Análise de sensibilidade.....	54
Tabela 3 - Características basais da população estudada de acordo com o tratamento.....	59
Tabela 4 - Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo sobre o estilo de vida e variáveis antropométricas	61
Tabela 5 - Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo sobre os parâmetros de sono	63
Tabela 6 - Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo na reversão da SM ...	64
Tabela 7 – Efeito do tratamento vs. placebo sobre os critérios da SM.....	66
Tabela 8 – Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo sobre o perfil metabólico e inflamatório.....	69
Tabela 9 – Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo na composição corporal	71
Tabela 10 - Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo na gordura abdominal visceral e subcutânea.....	73
Tabela 11 – Prevalência de DHGNA de acordo com dois critérios diagnósticos	73
Tabela 12 – Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo na função endotelial	75
Tabela 13 – Resumo dos achados de estudos que avaliaram o impacto de diferentes intervenções sobre a reversão da SM	80

Resumo

Giampá SQC. Impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono em pacientes com síndrome metabólica: um estudo randomizado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: A apneia obstrutiva do sono (AOS) está associada à síndrome metabólica (SM). No entanto, não está claro se o tratamento da AOS com o aparelho de pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores (CPAP) pode reverter a SM independente de outros tratamentos. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto do tratamento da AOS com o CPAP por 6 meses na reversão da SM. **MÉTODOS:** Neste estudo randomizado controlado por placebo, recrutamos pacientes com diagnóstico recente de SM e AOS moderada a grave (índice de apneia e hipopneia [IAH] ≥ 15 eventos/h) para serem submetidos a 6 meses de tratamento com CPAP ou dilatador nasal (grupo placebo). Todos os pacientes eram não fumantes, não usavam medicamentos e não praticavam exercício físico. Antes e após cada intervenção, foram realizadas medidas antropométricas, medida padronizada da pressão arterial, análise de biomarcadores metabólicos, inflamatórios e de estresse, composição corporal (bioimpedância), gordura abdominal (tomografia computadorizada), função endotelial, bem como avaliação do nível de atividade física (Questionário Internacional de Atividade Física) e ingestão alimentar (Questionário de Frequência Alimentar). O desfecho primário foi a taxa de reversão da SM. O impacto do tratamento com CPAP em cada critério da SM, bem como nos biomarcadores estudados, composição corporal, gordura abdominal, função endotelial, atividade física e ingestão alimentar constituíram os desfechos secundários. **RESULTADOS:** Entre março de 2015 e abril de 2019, 103 pacientes foram recrutados e randomizados (n=50 para grupo placebo e n=53 para grupo CPAP). Seguindo o princípio de intenção de tratar modificado, 100 pacientes (79% homens; idade: 48 ± 9 anos; índice de massa corporal [IMC]: 33 ± 4 kg/m²; IAH: 58 ± 29 eventos/h; Escala de Sonolência de *Epworth*: 13 ± 5) completaram o estudo (n=50 em cada grupo). A adesão média ao CPAP foi de $5,5 \pm 1,5$ h/noite. Como esperado, o CPAP promoveu melhoras significativas na gravidade da AOS, nos parâmetros hipoxêmicos e na sonolência diurna, sendo este último também atenuado no grupo placebo. Após 6 meses de tratamento, a maioria dos pacientes randomizados para o grupo CPAP mantiveram o diagnóstico de SM, porém a taxa de reversibilidade da SM foi maior do que a observada no grupo placebo (18% vs. 4%; OR: 5,27; IC 95% 1,27-35,86; P=0,04). A diferença média dos critérios da SM foi de $-0,42 \pm 0,95$ no grupo CPAP e $0,02 \pm 0,80$ no grupo placebo (P=0,01). Acerca das análises secundárias, não foram observadas alterações significativas entre os grupos quanto aos critérios individuais da SM, peso, IMC, biomarcadores metabólicos e inflamatórios, composição corporal e doença hepática gordurosa não alcoólica. Todavia, o CPAP promoveu uma redução modesta da gordura abdominal visceral e uma melhora na função endotelial (todas as análises foram ajustadas para os valores basais). **CONCLUSÕES:** Em pacientes com SM e AOS, 6 meses de tratamento

com CPAP foi capaz de promover um aumento de 5 vezes na chance de reversão da SM. Contudo, a falta de efeitos clinicamente significativos sobre o peso corporal e biomarcadores de adiposidade sustenta o modesto papel da AOS na modulação da SM. Esses resultados ressaltam a necessidade de terapia combinada com CPAP, com o objetivo de maximizar a recuperação da SM paralelamente à melhoria na gravidade da AOS e na sonolência diurna.

Descritores: Pressão positiva contínua nas vias aéreas; Apneia obstrutiva do sono; Síndrome metabólica; Metabolismo; Ensaio clínico controlado randomizado.

Abstract

Giampá SQC. *Impact of obstructive sleep apnea treatment in patients with metabolic syndrome: a randomized trial* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

BACKGROUND: Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with metabolic syndrome (MS), but it is unclear whether OSA treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) can revert MS independent of other treatments. Thus, the aim of this study was to evaluate the impact of 6 months of OSA treatment with CPAP on MS reversibility. **METHODS:** This randomized placebo-controlled trial enrolled patients with a recent diagnosis of MS, and moderate/severe OSA (apnea-hypopnea index [AHI] ≥ 15 events/h) to undergo 6 months of therapeutic CPAP or nasal dilator strips (placebo group). All patients were non-smokers, used no medications, and no physical exercise. Before and after each intervention, we measured anthropometric variables, blood pressure, metabolic, inflammatory, and stress biomarkers, body composition (bioimpedance), abdominal fat (computed tomography), endothelial function, as well as physical activity level (International Physical Activity Questionnaire), and food intake (Food Frequency Questionnaire). The primary endpoint was the rate of MS reversibility. Secondary endpoints included the impact of CPAP on each MS criterion, biomarkers, body composition, abdominal fat, endothelial function, physical activity, and food intake. **RESULTS:** Between March 2015 and April 2019, 103 patients were recruited and randomly assigned ($n=50$ to placebo and $n=53$ to CPAP). Following a modified intention-to-treat-principle analysis, 100 patients (79% men; age: 48 ± 9 years; body mass index [BMI]: 33 ± 4 kg/m²; AHI: 58 ± 29 events/h; Epworth Sleepiness Scale: 13 ± 5) completed the study ($n=50$ per group). The mean CPAP adherence was 5.5 ± 1.5 h/night. As expected, CPAP promoted significant improvements in OSA severity, hypoxemic parameters, and daytime somnolence, while only the latter was improved in the placebo group. After 6-months treatment, most patients with OSA randomized to CPAP kept the MS diagnosis but the rate of MS reversibility was higher than observed in the placebo group (18% vs. 4%; OR: 5.27; 95% CI 1.27 to 35.86; $P=0.04$). The mean difference of MS criteria was -0.42 ± 0.95 in the CPAP group and 0.02 ± 0.80 in the placebo ($P=0.01$). In the secondary analysis, no significant changes between groups were observed on individual criteria of MS, weight, BMI, metabolic and inflammatory biomarkers, body composition, and non-alcoholic fatty liver disease. However, CPAP promoted a very modest reduction in visceral fat and an improvement in endothelial function (all analyses were adjusted for baseline values). **CONCLUSIONS:** In patients with MS and OSA, 6 months of CPAP treatment was able to promote a 5-fold increase chance to reverse MS. However, the lack of clinically significant effects on weight and adiposity biomarkers supports the modest role of OSA in modulating MS. These results underscore the need for combined therapy with CPAP, aiming to maximize MS recovery in parallel with improvements in OSA severity and daytime sleepiness.

Descriptors: Continuous positive airway pressure; Sleep apnea, Obstructive; Metabolic syndrome; Metabolism; Randomized controlled trial.

1. Introdução

A síndrome metabólica (SM) é uma condição clínica comum, caracterizada por um conjunto de fatores de risco inter-relacionados associados à obesidade abdominal, resistência à insulina (RI), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia. A SM está associada ao aumento do risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares.^(1, 2) Respalhando esse seu potencial papel sobre o risco cardiovascular, um recente estudo de coorte mostrou que a recuperação da SM foi associada a 15% menos eventos cardiovasculares em comparação àqueles que mantiveram seu diagnóstico.⁽³⁾

Dentre as comorbidades associadas à SM, a apneia obstrutiva do sono (AOS) vem ganhando crescente notoriedade. A AOS é caracterizada por interrupções parciais ou completas das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em um aumento da pressão negativa intratorácica, hipoxemia intermitente e fragmentação do sono.⁽⁴⁾ Suas formas moderada e grave são comumente associadas a SM,⁽⁵⁾ podendo contribuir para o seu desenvolvimento ou exacerbação.⁽⁵⁻⁷⁾ Um estudo de coorte compreendendo 1.853 participantes sem SM no início do estudo mostrou que a AOS moderada a grave foi independentemente associada a incidência de SM; em outras palavras, que os participantes com AOS moderada a grave apresentaram 2,5 vezes mais chances de desenvolver SM do que os participantes sem AOS, após um seguimento médio de 6 anos.⁽⁷⁾

Coletivamente, esses dados sugerem que a AOS moderada a grave pode representar um fator de risco adicional para a SM.⁽⁸⁾ Nesse sentido, estabelecer estratégias que visam diminuir a alta prevalência e morbidade associada a AOS tornam-se necessárias. O aparelho de pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores (CPAP) é reconhecido como padrão-ouro para o tratamento da AOS, especialmente para suas formas mais graves.^(9, 10) No entanto, não está claro se o tratamento da AOS com o CPAP *per se* é capaz de reverter a SM.

Evidências anteriores abordando os efeitos do tratamento com CPAP sobre a SM foram limitadas por uma ou mais das seguintes questões: 1) Investigação dos critérios individuais da SM; 2) Desenho de estudo observacional; 3) Tempo de seguimento relativamente curto; 4) Ausência de controle para os efeitos de medicamentos, dieta, atividade física ou a combinação dos mesmos, e 5) Falta de dados detalhados sobre a composição

corporal e gordura abdominal (incluindo doença hepática gordurosa não alcoólica [DHGNA]).⁽¹¹⁻¹⁵⁾

Os resultados conflitantes observados nos artigos supracitados, somados à repercussão da ação sinérgica da SM e AOS sobre o risco cardiovascular, tal qual ao fato de que a reversão da SM está associada ao menor risco cardiovascular, justifica a necessidade de estudos com melhor rigor científico a fim de responder tal pergunta e, como efeito, preencher essa importante lacuna na literatura científica.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar o impacto do tratamento da AOS com o CPAP por 6 meses na reversão da SM.

1.1.2 Objetivos Específicos

Avaliar o impacto do tratamento da AOS com o CPAP por 6 meses sobre:

- Os critérios individuais contemplados no conceito da SM:
 - Circunferência da cintura, pressão arterial (PA), glicemia de jejum, lipoproteína de alta densidade ligada ao colesterol (HDL-C), triglicérides.

- Os critérios não contemplados no conceito da SM, mas também relacionados a esta, tais como:
 - Outras variáveis clínicas (insulina, índice de resistência insulínica [HOMA-IR], lipoproteína de baixa densidade ligada ao colesterol [LDL-C], lipoproteína de muito baixa densidade ligada ao colesterol [VLDL-C], proteína C-reativa [PCR] e hormônio estimulador da tireoide [TSH]);
 - Hormônios moduladores do metabolismo energético (leptina e adiponectina);
 - Marcador de estresse (cortisol salivar);
 - Marcadores de dano hepático (transaminase glutâmico-oxalacética [TGO] e transaminase glutâmico-pirúvica [TGP]);
 - DHGNA;
 - Gordura abdominal visceral e subcutânea;
 - Composição corporal;
 - Função endotelial.

1.2 Hipóteses

1.2.1 Hipótese Geral

Baseado na plausibilidade biológica potencial que une a AOS as alterações cardiometabólicas, a hipótese geral do presente estudo é que o tratamento da AOS com o CPAP por 6 meses pode reverter a SM em indivíduos com SM e AOS moderada a grave, considerando que os estudos relacionados à temática apresentam vieses de seleção de pacientes, baixa adesão ao tratamento e pequenos períodos de intervenção.

1.2.2 Hipóteses Específicas

- Atentando-se as evidências oriundas de estudos não randomizados acerca dos benefícios do tratamento com CPAP nos critérios individuais contemplados no conceito da SM; a hipótese específica do presente estudo é que o tratamento da AOS com o CPAP por 6 meses pode melhorar um ou mais critérios individuais da SM e, conseqüentemente, impulsionar a reversão do seu diagnóstico.
- Atentando-se as evidências oriundas de estudos não randomizados acerca dos benefícios do tratamento com CPAP no perfil metabólico e inflamatório; outra hipótese específica do presente estudo é que o tratamento da AOS com o CPAP por 6 meses pode contribuir para a melhora dos critérios não contemplados no conceito da SM, mas também relacionados a esta e, como efeito, minimizar o risco de desfechos cardiometabólicos associados.

2. Revisão de Literatura

2.1 Síndrome Metabólica

2.1.1 Histórico e diagnóstico clínico

A SM, também conhecida como “síndrome X”, “síndrome de Reaven”, “quarteto mortal”, “cintura hipertrigliceridêmica” ou “síndrome de resistência à insulina”, foi inicialmente descrita por Gerald Reaven em 1988. Ele propôs que a manifestação simultânea de múltiplas anormalidades metabólicas em um indivíduo, contribui de sobremaneira para gênese da doença arterial coronariana (DAC).⁽¹⁶⁾

Nesse seguimento, a primeira definição da SM por Gerald Reaven caracterizou-se pela presença das seguintes anormalidades metabólicas: RI, hiperglicemia, hiperinsulinemia, aumento da concentração plasmática de triglicerídeos de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), redução da concentração plasmática de HDL-C e HAS. Especula-se nesse primeiro momento, que a RI seja o fator etiológico comum da SM, e que as demais alterações são consideradas provenientes dessa anormalidade.⁽¹⁶⁾ Desde esta descrição sistemática, inúmeros estudos foram conduzidos a fim de melhor compreender a fisiopatologia, epidemiologia, implicações prognósticas e estratégias terapêuticas relacionadas a SM.⁽²⁾

Paralelamente, diversas organizações se esforçaram em elaborar critérios simples para o diagnóstico da SM, com intuito de introduzir tal conduta na prática clínica. A primeira proposta sucedeu em 1997, na Conferência de Desenvolvimento de Consenso sobre Resistência à Insulina, convocada pela Associação Americana de Diabetes. A SM foi definida como uma constelação de achados clínicos e laboratoriais associados, que consistia em intolerância à glicose, obesidade abdominal, dislipidemia (incluindo hipertrigliceridemia, concentração reduzida de HDL-C e aumentada de LDL-C), HAS, aumento de fatores pró-trombóticos e antifibrinolíticos, e risco de doença aterosclerótica. Contudo, não foi proposto os limites de definição para cada uma dessas anormalidades.⁽¹⁷⁾

Por outro lado, no ano de 1998, um Comitê de Especialistas da Associação Americana de Diabetes, consultado pela Organização Mundial da

Saúde (OMS), sistematizou os critérios de definição para a SM, tal qual instituiu os valores a serem adotados para sua classificação. Assim, foi proposto como definição: intolerância à glicose ou diabetes *mellitus* e/ou RI, juntamente com dois, ou mais dos componentes listados a seguir: HAS ($\geq 160 \times 90$ mmHg), hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL) e/ou concentração reduzida de HDL-C (< 35 mg/dL em homens; e < 39 mg/dL em mulheres), obesidade abdominal (relação cintura-quadril $> 0,90$ em homens; e $> 0,85$ em mulheres) e/ou índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m², e microalbuminúria (taxa de excreção urinária de albumina ≥ 20 µg/min ou relação albumina/creatinina ≥ 20 mg/g). Outros componentes da SM também foram descritos, como a hiperuricemia, distúrbios de coagulação e aumento do inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1), porém reconhecidos como desnecessários para o diagnóstico de tal condição.⁽¹⁸⁾

Em 1999, o Grupo Europeu para o Estudo de Resistência à Insulina (EGIR) propôs a modificação da definição da SM dada pela OMS (1998). Primeiramente, o grupo destacou como mais apropriado o uso do termo “síndrome de resistência à insulina” ao invés de SM, com a justificativa de que a síndrome também incluía componentes não metabólicos. Segundamente, o grupo apontou que a RI é a principal causa para síndrome e, por isso, sua definição seria recomendada somente para indivíduos não diabéticos; considerando que não há uma maneira simples de medir a RI em indivíduos diabéticos. Portanto, para o EGIR, a presença de RI ou hiperinsulinemia acompanhada por mais dois outros fatores como: hiperglicemia ($\geq 6,1$ mmol/L), HAS ($\geq 140 \times 90$ mmHg ou em tratamento de HAS), dislipidemia (triglicerídeos $> 2,0$ mmol/L ou HDL-C $< 1,0$ mmol/L ou em tratamento específico para esta anormalidade lipídica), e obesidade abdominal (circunferência da cintura ≥ 94 cm em homens; e ≥ 80 em mulheres), constitui o diagnóstico da “síndrome de resistência à insulina”.⁽¹⁹⁾

Posteriormente, na década de 2000, o Programa Nacional de Educação sobre Colesterol dos Estados Unidos da América (NCEP), em sua terceira versão de publicação do Painel de Tratamento do Adulto (ATP-III) redefiniu o conceito da SM na tentativa de simplificar a aplicação clínica dos critérios que a caracterizam, bem como aprimorar seu diagnóstico. Para tanto, a SM foi

determinada pela presença de pelo menos três dos seguintes cinco critérios: 1) obesidade abdominal (circunferência da cintura >102 cm em homens; e >88 cm em mulheres); 2) HAS ($\geq 130/\geq 85$ mmHg); 3) aumento da glicemia de jejum (≥ 110 mg/dL); 4) redução dos níveis de HDL-C (<40 mg/dL em homens; e <50 mg/dL em mulheres); e 5) hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL).⁽²⁰⁾ Notavelmente, os critérios elencados pelo ATP-III não exigem a confirmação da RI *per se*. Isso deve-se ao reconhecimento de que as medidas diretas de RI são trabalhosas e pouco padronizadas, e àquelas menos específicas (teste oral de tolerância à glicose, por exemplo) não são rotineiramente utilizadas na prática clínica.^(1, 20)

Diferentemente do EGIR,⁽¹⁹⁾ os critérios propostos pelo ATP-III⁽²⁰⁾ e OMS⁽¹⁸⁾ permitem o diagnóstico clínico da SM na presença de DM2. Essas organizações partem do pressuposto de que quando o DM2 está presente, os fatores de risco metabólicos concomitantes não devem ser negligenciados, pois intervenções direcionadas a esses podem reduzir substancialmente o risco de doença cardiovascular aterosclerótica, a qual é comum entre esses pacientes.^(1, 18, 20)

Em 2003, a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE)⁽²¹⁾ sugeriu alterar a definição da SM proposta pelo ATP-III.⁽²⁰⁾ Tal decisão objetivou-se em recolocar a RI como a principal causa dos fatores de risco metabólicos e, conseqüentemente, da SM. Para esse propósito e, similarmente ao EGIR,⁽¹⁹⁾ o AACE adotou o termo “síndrome de resistência à insulina” ao contrário de SM. A recomendação para nova definição incluía os critérios elencados pelo ATP-III, porém com algumas ressalvas. Para o AACE, ao invés de estabelecer um número específico de critérios para o diagnóstico da síndrome, necessitaria aliar aos critérios determinados pelo ATP-III um julgamento clínico minucioso. Este, por sua vez, deveria incluir uma análise do histórico familiar relativo à doença cardiovascular aterosclerótica, DM2, síndrome do ovário policístico, DHGNA, concomitantemente ao entendimento do estilo de vida e etnicidade do paciente.⁽²¹⁾

Defronte a existência de inúmeras definições para SM, a comunidade científica deparou-se com a impossibilidade de comparar os resultados de estudos que adotavam os diferentes critérios diagnósticos para SM e, conseqüentemente, com a involução do conhecimento acerca da temática. À

vista disso, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) constatou como necessário a criação de uma nova ferramenta para o diagnóstico da SM, a qual fosse universalmente aceita, e acessível às exigências clínicas e de pesquisa.⁽²²⁾

Inicialmente, a IDF reconheceu tanto a RI quanto a obesidade abdominal como importantes fatores causadores da SM. Além disso, a obesidade abdominal foi considerada altamente correlacionada com a RI, tornando desnecessário as medidas mais complicadas de RI para o diagnóstico da SM. Portanto, a definição clínica da SM proposta pela IDF considerou a presença da obesidade abdominal (definida pela medida da circunferência da cintura) como pré-requisito. Quando tal está presente, dois fatores adicionais dos quatro listados a seguir são o suficiente para o diagnóstico da SM: 1) hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL ou tratamento específico para esta anormalidade lipídica); 2) redução dos níveis de HDL-C (< 40 mg/dL em homens; e < 50 mg/dL em mulheres; ou tratamento específico para esta anormalidade lipídica); 3) HAS ($\geq 130/\geq 85$ mmHg ou tratamento de HAS); e 4) aumento da glicemia de jejum (≥ 100 mg/dL). Ademais, a IDF reconheceu e enfatizou as diferenças étnicas e de gênero na correlação entre obesidade abdominal e outros fatores de risco para SM. Por esta razão, a medida da circunferência da cintura foi estipulada de acordo com a etnia e gênero.⁽²²⁾ Para os americanos, o ponto de corte para tal variável continuou sendo o definido pelo ATP-III (circunferência da cintura > 102 cm em homens; e > 88 cm em mulheres).^(20, 22)

Seguidamente, a Associação Americana do Coração (AHA), em colaboração com o Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue dos Estados Unidos da América (NHLBI), publicou uma declaração científica divergente a definição da SM proposta pela IDF e favorável àquela sugerida pelo ATP-III, porém com ínfimas modificações. Tal decisão baseou-se no entendimento de que os critérios elencados pelo ATP-III são acessíveis à prática clínica e têm a vantagem de evitar o enfoque em uma única causa da SM. Posto isto, a caracterização da SM pela AHA/NHLBI se dá pela presença de pelo menos três dos cinco critérios estabelecidos pelo ATP-III, entretanto, atentando-se a discreta alteração no valor de definição da hiperglicemia, o qual foi reduzido de 110 mg/dL para 100 mg/dL.⁽¹⁾ Este ajuste ocorreu devido a consideração ao posicionamento da IDF- até então, recém publicado - em relação a esse critério diagnóstico.⁽²²⁾

À face do exposto, é plausível afirmar que as múltiplas definições da SM prejudicaram a real utilidade de seu diagnóstico clínico. Assim, a fim de sanar tal questão, em 2009, foi publicado uma definição consensual da SM acordada entre as organizações: IDF; NHLBI; AHA; Federação Mundial do Coração; Sociedade Internacional de Aterosclerose; e Associação Internacional para o Estudo da Obesidade.⁽²³⁾ Essas grandes organizações estabeleceram que, para nova definição da SM, não se fazia mais necessário a presença de um único critério diagnóstico obrigatório, mas sim a existência de pelo menos três dos cinco critérios elencados a seguir: 1) obesidade abdominal (limitares de circunferência da cintura estabelecidos de acordo com a população e etnia); 2) hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL ou em tratamento medicamentoso para triglicérides elevados); 3) redução dos níveis de HDL-C (< 40 mg/dL em homens; e < 50 mg/dL em mulheres ou em tratamento medicamentoso para HDL-C reduzido); 4) HAS ($\geq 130/\geq 85$ mmHg ou em tratamento medicamentoso anti-hipertensivo ou histórico de HAS); e 5) aumento da glicemia de jejum (≥ 100 mg/dL ou em tratamento medicamentoso para hiperglicemia). Nota-se que foi deliberado pontos de corte específicos para todos os critérios, com exceção da circunferência da cintura, cujo limiar a ser adotado deve variar de acordo com a população e etnia. Esses limitares de circunferência da cintura estratificados por população e etnia também foram recomendados nessa declaração conjunta.⁽²³⁾

Portanto, até que se acumulem mais evidências acerca da causa da SM, a definição consensual da SM acordada entre as grandes organizações de saúde,⁽²³⁾ a qual enfatiza que não há um único critério obrigatório para o diagnóstico da SM, e que todos os critérios individuais são importantes na previsão de risco, é atualmente a mais utilizada.^(23, 24)

2.1.2 Epidemiologia

Obviamente, a prevalência da SM exibe uma importante variação, a qual justifica-se em razão de suas múltiplas definições, bem como pelas características (sexo, idade, raça e etnia) da população estudada. No entanto, independente do critério diagnóstico elegido, a prevalência da SM é alta e segue

umentando, provavelmente, devido ao crescimento da obesidade e do sedentarismo, tal qual pelo envelhecimento da população e o aumento concomitante de outras condições crônicas e comorbidades.^(24, 25) Estima-se que cerca de 20-25% da população adulta mundial apresenta SM.⁽²²⁾

Em 2020, os pesquisadores Hirode e Wong⁽²⁵⁾ a partir dos dados obtidos pela Pesquisa Nacional de Exames de Saúde e Nutrição dos Estados Unidos da América (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES) de 2011 a 2016, verificaram que de um total de 17.048 indivíduos, 5.885 preencheram os critérios determinados pela definição consensual para SM.⁽²³⁾ Por conseguinte, enunciaram que a prevalência da SM nos Estados Unidos da América (EUA) foi de 34,7%.⁽²⁵⁾ A prevalência da SM não foi significativamente diferente entre homens e mulheres (35,1% versus 34,3%, respectivamente). Todavia, ao analisarem o quesito raça e etnicidade, os pesquisadores observaram uma maior prevalência da SM em indivíduos classificados como “outra” raça/etnia (39,0%), seguidamente aos hispânicos (36,3%) e aos brancos não-hispânicos (36,0%).⁽²⁵⁾

Ademais, ao compararem o período de 2011-2012 com o de 2015-2016, os pesquisadores constataram um aumento na prevalência geral da SM (de 32,5% para 36,9%, respectivamente), porém sem significância estatística. Contudo, ao longo do período do estudo, foi verificado um aumento significativo na prevalência da SM entre as mulheres, indivíduos com idade entre 20-39 anos, indivíduos asiáticos, e hispânicos, o qual pode ser justificada pelo aumento da população dos EUA. Vale ressaltar que a prevalência da SM aumentou significativamente com o aumento da idade, em todos os subgrupos de raça/etnia. A prevalência geral da SM em indivíduos com idade entre 20-39 anos foi de 19,5% e aumentou para 48,6% entre aqueles com pelo menos 60 anos de idade. Entre cada faixa etária, não houve diferença significativa na prevalência da SM entre homens e mulheres.⁽²⁵⁾

Destaca-se como limitações inerentes a análise da coorte da NHANES de 2011 a 2016, a ausência de dados relativos à obesidade abdominal, visto que esta difere-se entre as raças, o que conseqüentemente pode ter afetado a precisão das estimativas.⁽²⁵⁾ Por outro lado, a análise da coorte da NHANES de 2003 a 2006, embora também não usufrísse dos pontos de corte para obesidade abdominal, dispôs dos dados de IMC, o que permitiu análises

adicionais.⁽²⁶⁾ Similarmente ao observado com a variável idade, constatou-se que a prevalência da SM aumenta conforme o IMC aumenta. Em paralelo, observou-se que homens e mulheres com sobrepeso foram, respectivamente, 6 e 5,5 vezes mais propensos a preencher os critérios para SM em relação àqueles com baixo peso e peso normal.⁽²⁶⁾

No que concerne ao Brasil, em 2013, foi publicada a primeira revisão sistemática avaliando os estudos sobre a prevalência da SM na população adulta brasileira.⁽²⁷⁾ Segundo esta revisão, a prevalência geral da SM foi em torno de 28,9% a 29,6%, conforme os critérios utilizados para a definição da SM. Além disso, quando avaliadas as populações urbanas, rurais, e indígenas, verificou-se que a prevalência da SM foi de 29,8%, 20,1%, e 41,5%, respectivamente. Este aumento curioso da prevalência da SM na população indígena pode ser justificado pelas mudanças socioeconômicas e demográficas que ocorreram no Brasil, bem como pela transição do estilo de vida para o modelo urbano, e a consequente deterioração do perfil metabólico e, principalmente, pela falta de serviços básicos de saúde e saneamento disponíveis nas comunidades indígenas do Brasil.^(27, 28) Em suma, apesar das diferenças metodológicas entre os estudos avaliados, esta revisão apontou uma alta prevalência da SM na população adulta brasileira.⁽²⁷⁾

Em 2018, Ramires e colaboradores,⁽²⁹⁾ com suporte de dados com representatividade nacional obtidos pela Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, demonstraram que a prevalência da SM na população brasileira foi de 8,9%,⁽²⁹⁾ de acordo com a definição consensual da SM.⁽²³⁾ Ademais, os pesquisadores observaram que a prevalência da SM na população feminina foi superior à encontrada na população masculina (10,3% versus 7,5%, respectivamente), especialmente dentre as idosas, o que pode ser explicado pelas alterações hormonais decorrentes da menopausa. Por fim, foi evidenciado que 67,3% da população adulta brasileira exibe entre um e dois critérios que caracterizam a SM e que, conseqüentemente, estão sob o risco de desenvolver a SM propriamente dita.⁽²⁹⁾

Recentemente, de Siqueira Valadares e colaboradores (2022)⁽³⁰⁾ publicaram uma revisão sistemática e meta-análise de estudos epidemiológicos a fim de avaliar a prevalência da SM na população adulta brasileira. Foram

analisados 26 estudos, totalizando um n amostral de 84.522 participantes. Com base nesses dados, e englobando os diferentes critérios diagnósticos para SM adotados por esses estudos, revelou-se que a prevalência da SM na população adulta brasileira foi de 33%.⁽³⁰⁾ Esta estimativa foi superior à prevalência de 29,6% observada no Brasil em 2013.⁽²⁷⁾ Similarmente, também ultrapassou às prevalências encontradas em outros países como a Argentina (27,5%),⁽³¹⁾ Venezuela (26,1%),⁽³²⁾ Malásia (27,5%),⁽³³⁾ Filipinas (19,7%)⁽³⁴⁾ e Bangladesh (30%).⁽³⁵⁾ Em contrapartida, a prevalência da SM no Brasil mostrou-se inferior à constatada nos EUA (34,7%).⁽²⁵⁾

Em relação às subanálises, especificamente, a de comparação entre os sexos, verificou-se que a prevalência da SM foi de 38% nas mulheres e 26% nos homens, porém sem diferença estatística. Além disso, revelou-se que a circunferência da cintura foi o critério individual mais frequente da SM, seguido da HAS. Este aumento da obesidade abdominal e da HAS observados na população brasileira pode ser advindo de inúmeras causas, incluindo principalmente os fatores ambientais relacionados ao estilo de vida, como o sedentarismo, dieta desequilibrada e estresse, os quais estão intimamente conectados a SM.⁽³⁰⁾

Inquestionavelmente, o fato do Brasil ser um país continental, com significativa variabilidade demográfica, socioeconômica e cultural, dificulta a generalização de alguns achados, uma vez que a população é muito diversificada. Não obstante, tal fato não minimiza a relevância dos dados aqui explanados.^(27, 29, 30) Muito pelo contrário, a alta prevalência da SM no Brasil apresenta implicações clínicas e epidemiológicas significativas, visto que a SM aumenta o risco de diabetes, doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Isto explica o porquê a SM é considerada um grave problema de saúde pública, a qual impacta negativamente nos gastos na área da saúde. Nesse sentido, torna-se indispensável estabelecer estratégias direcionadas ao diagnóstico, prevenção, rastreamento e tratamento precoce da SM.⁽³⁰⁾

2.1.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia da SM é multifacetada e resulta da complexa interação entre fatores genéticos e ambientais.⁽³⁶⁻³⁸⁾ Indubitavelmente, os próprios critérios que caracterizam a SM compõem sua fisiopatologia. Outros fatores como: inflamação crônica, estresse oxidativo, disfunção endotelial e eventos aterotrombóticos também se destacam como fundamentais ao desenvolvimento da SM. Todos esses fatores, isolados ou em conjunto, oriundos de aspectos genéticos e/ou ambientais, constroem a natureza complexa e multifatorial da SM.^(36, 37) No entanto, embora todos esses fatores sejam reconhecidos como importantes para a patogênese da SM, a RI, o tecido adiposo visceral (TAV) e sua função endócrina, e a inflamação crônica, constituem a pedra angular da fisiopatologia da SM. Em outras palavras, são os principais gatilhos para o desenvolvimento e progressão da SM.⁽³⁶⁻³⁸⁾

Um corpo significativo de evidências sugere que a RI parece preceder a obesidade e, especificamente, o acúmulo de gordura abdominal (visceral e subcutânea). Tal compreensão se dá pelo fato de que nem todos os indivíduos obesos desenvolvem RI, da mesma forma que indivíduos com o IMC dentro dos limites de normalidade são capazes de desenvolvê-la.^(37, 39) Embora pareça paradoxal, a justificativa para tais achados baseia-se na distribuição da gordura corporal. O acúmulo excessivo de TAV (e não de tecido adiposo subcutâneo [TAS]), parece estar relacionado a RI e, por isso, desempenha um papel crucial na patogênese da SM.^(40, 41) Nesta lógica, o mecanismo mais aceito para a fisiopatologia da SM é o da RI ocasionada, principalmente, pelo acúmulo e disfunção do TAV.⁽³⁶⁾

A insulina é um hormônio polipeptídico secretado pelas células β das ilhotas de Langerhans pancreáticas em resposta ao aumento dos níveis de glicose sanguínea. Sua principal função consiste em regular a homeostase glicêmica. Para tanto, a insulina age a partir da interação com seu receptor transmembrana específico, resultando em uma cascata de reações que culmina na ativação da via da fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B (PI3K/Akt). A ativação desta via é fundamental para a translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4) de um armazenamento intracelular para a superfície

celular, que sucede na captação de glicose para o interior da célula e, conseqüente, redução dos níveis de glicose no plasma; tal qual para o armazenamento da glicose sob a forma de glicogênio. O GLUT-4 é altamente expresso no músculo esquelético e tecido adiposo.^(36, 42, 43)

Em circunstâncias normais, a insulina exerce sua atividade anabólica por meio do aumento da captação de glicose pelo fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, juntamente a inibição da lipólise e gliconeogênese hepática. Não obstante, fatores genéticos e/ou ambientais, como o sedentarismo e a má alimentação, podem desequilibrar esse sistema.⁽⁴⁴⁾

A RI é caracterizada pela redução da responsividade dos tecidos sensíveis à insulina à ação da insulina.⁽³⁶⁾ Quando a RI se desenvolve no tecido adiposo, a inibição da lipólise mediada pela insulina é prejudicada, resultando assim no aumento da lipólise e, conseqüentemente, no fluxo de ácidos graxos livres (AGL) para a circulação. O excesso de AGL circulantes leva a deposição de lipídeos ectópicos e lipotoxicidade, bem como a piora do quadro de RI, causando alterações na cascata de sinalização da insulina em diferentes órgãos, gerando assim um ciclo vicioso. No músculo esquelético, os AGL acometem o receptor de insulina associado a atividade da via PI3K/Akt, limitando a translocação do GLUT-4 para a superfície celular e, dessa forma, reduzindo a captação de glicose. Em paralelo, os AGL atuam no fígado promovendo gliconeogênese e lipogênese. O desfecho é um estado hiperinsulinêmico para manutenção da euglicemia, isto é, as células β secretam grandes quantidades de insulina como mecanismo compensatório. No entanto, a compensação eventualmente falha, visto que os altos níveis de AGL circulantes afetam estruturalmente e funcionalmente as células β , prejudicando a síntese e secreção de insulina.^(37, 38, 44-46)

Vale evidenciar que a lipólise do TAV aumenta o fornecimento de AGL diretamente para o fígado via circulação esplâncnica, o que justifica o fato dos depósitos de TAV serem os contribuintes mais importantes para a RI.⁽⁴⁷⁾ Ademais, o excesso de AGL circulantes aumenta a síntese de ésteres de colesterol e triglicerídeos e, seguidamente, a produção de VLDL ricas em triglicerídeos e apolipoproteínas B100. Estas, por sua vez, atuam como substrato para maior ação da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP),

a qual promove a transferência dos triglicerídeos de VLDL para LDL e HDL, tornando-as mais suscetíveis a interferência da enzima lipoproteína lipase hepática. Sob ação desta enzima, as LDL ficam pequenas e mais densas, lhes conferindo maior potencial aterogênico. Acerca da HDL, sabe-se que o seu enriquecimento com triglicerídeos, concomitante a ação da enzima, aumenta sua depuração e reduz suas concentrações. Em paralelo, nota-se a redução da atividade da enzima lipase lipoprotéica e, conseqüente, diminuição da hidrólise de triglicerídeos presentes nas VLDL ricas em triglicerídeos e quilomícrons, sucedendo em hipertrigliceridemia.^(37, 38, 48) Todas essas alterações constituem a marca da dislipidemia aterogênica causada pela RI na SM.

Outra contribuição da RI para a SM é o desenvolvimento da HAS causada, em parte, pela perda do efeito vasodilatador da insulina e, subsequente, vasoconstrição, devido a redução da produção de óxido nítrico. Outros mecanismos envolvem o aumento da estimulação simpática e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), levando a reabsorção de sódio induzida pela renina nos rins, bem como uma maior viscosidade sérica, o que cria um estado pró-trombótico e aumenta a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo, contribuindo de sobremaneira para o aumento do risco de doenças cardiovasculares e DM2.^(38, 49)

Em adição às citocinas pró-inflamatórias, o tecido adiposo é capaz de secretar hormônios e peptídeos. Essa variedade de fatores secretados pelo tecido adiposo são conhecidos como adipocinas. As adipocinas podem exercer ação autócrina, parácrina ou endócrina, regulando ou modulando diversos processos, incluindo homeostase de lipídeos e glicose, balanço energético e reparo tecidual. Por essa sua capacidade, o tecido adiposo é reconhecido como um órgão endócrino complexo e ativo, cuja função também desempenha um papel importante na fisiopatologia da SM.^(37, 38, 50)

A leptina e a adiponectina são os principais hormônios secretados pelo tecido adiposo. A leptina age em receptores específicos localizados tanto no sistema nervoso central, como em tecidos periféricos, promovendo a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético, bem como regulando a função neuroendócrina e o metabolismo da glicose e dos lipídeos. Sua concentração plasmática correlaciona-se positivamente com a massa de tecido

adiposo.^(50, 51) Em relação a adiponectina, esta também atua a partir da interação com receptores periféricos específicos, levando a alterações metabólicas que promovem a saúde, tais como: diminuição da gliconeogênese hepática, aumento da captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo branco, aumento da oxidação de ácidos graxos no fígado e músculo esquelético, diminuição da inflamação do tecido adiposo branco, além de seu efeito protetor nas células β pancreáticas. Sua concentração plasmática é inversamente correlacionada a circunferência da cintura, o que sugere que a massa de tecido adiposo abdominal parece influenciar seus níveis circulantes.^(50, 52)

Desarranjos na secreção de leptina e adiponectina pelo tecido adiposo podem levar a SM.^(38, 52) O aumento patológico da concentração de leptina plasmática decorrente do aumento da massa de tecido adiposo, e sua consequente falha em retificar o desequilíbrio metabólico observado nessa condição, deu origem ao conceito de resistência à leptina. A resistência à leptina é caracterizada por uma redução da sensibilidade dos tecidos à ação da leptina. Como resultado, a leptina não desempenha suas funções adequadamente, culminando em sobrepeso, obesidade, doenças cardiovasculares e SM.^(38, 51) Paralelamente, verifica-se redução dos níveis circulantes de adiponectina nessa condição, logo, a inexistência de suas funções homeostáticas. A hipoadiponectinemia está associada a obesidade visceral e aos níveis de triglicerídeos e, portanto, é comum de ser observada em indivíduos com obesidade, DAC, diabetes, HAS e SM. Tais achados conferem a adiponectina um papel protetor contra o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas. Ademais, estudos indicam que a concentração plasmática de adiponectina pode ser considerada um forte preditor de SM.^(38, 52, 53) Em conjunto, essas informações demonstram que o desequilíbrio da função endócrina do tecido adiposo, que traduz-se na desregulação dos níveis de leptina e adiponectina, participa de sobremaneira na fisiopatologia da SM.^(37, 38, 53)

Não obstante, a desregulação dos níveis de outras adipocinas também contribui para a patogênese da SM.⁽³⁶⁻³⁸⁾ Sabe-se que a expansão do tecido adiposo decorre da hipertrofia e/ou hiperplasia dos adipócitos em resposta ao excesso nutricional.⁽⁵⁴⁾ A hipertrofia dos adipócitos, especificamente, resulta em adipócitos disfuncionais que medeiam a inflamação, tal qual os distancia da

vasculatura, o que pode acometer o suprimento sanguíneo do tecido adiposo, gerando um estado hipóxico.^(36, 54) A hipóxia pode levar a necrose celular, com infiltração de macrófagos e aumento da síntese e secreção de adipocinas relacionadas a inflamação, como a interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e PAI-1, configurando assim um estado pró-inflamatório.^(36, 55)

A IL-6 é uma potente citocina inflamatória secretada tanto por adipócitos quanto por macrófagos, e que desempenha funções significativas na regulação do metabolismo da glicose e dos lipídeos, mediando a RI, bem como promovendo os efeitos metabólicos da obesidade, devido a sua atuação em diversos tecidos.^(36-38, 55) No fígado, a IL-6 induz a produção de proteínas de fase aguda, como a PCR, cuja concentração elevada está correlacionada com eventos cardiovasculares, DM2 e SM,⁽⁵⁶⁾ e o fibrinogênio, o qual favorece um estado pró-trombótico. Nas células da musculatura lisa vascular e nas células endoteliais, a IL-6 promove a expressão de moléculas de adesão celular vascular, levando a inflamação e a disfunção da parede vascular, e à aterosclerose.⁽³⁸⁾

Combinado com a IL-6, o TNF- α ocupa um lugar primordial na fisiopatologia da SM. Ambos medeiam o processo inflamatório a partir da ativação do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), levando ao aumento da produção de inúmeros fatores inflamatórios e exacerbando a inflamação.⁽³⁷⁾ O TNF- α é produzido no tecido adiposo, principalmente, por macrófagos locais. Sua produção varia proporcionalmente com a massa de tecido adiposo e está correlacionado com a RI e DM2. O TNF- α exerce seus efeitos patogênicos ao prejudicar a sinalização da insulina nos adipócitos e hepatócitos, como também ao estimular a lipólise, o que eleva os níveis de AGL e, conseqüentemente, todos os malefícios associados, incluindo a RI.⁽⁵⁷⁾

O PAI-1 é uma adipocina intensamente responsiva/induzida pelas espécies reativas de oxigênio (EROS) e por citocinas pró-inflamatórias, especialmente àquelas relacionadas ao TAV e a gordura ectópica no fígado. Sua principal função consiste em inibir o ativador de plasminogênio tecidual, contribuindo para o estabelecimento de um estado pró-trombótico e, conseqüentemente, ao aumento do risco de eventos aterotrombóticos e a progressão de doenças cardiovasculares.^(58, 59) Ademais, o PAI-1 parece estar

envolvido no desenvolvimento do tecido adiposo e na regulação da sinalização da insulina. Portanto, contribui de sobremaneira para a patogênese da SM, sendo reconhecido como biomarcador para avaliar a gravidade da SM, em razão da sua associação com a RI, DHGNA, estado pró-trombótico e pró-inflamatório.^(36, 37, 59)

Elevados níveis circulantes de IL-6, TNF- α e PAI-1 são observados em pacientes obesos, com DM2 e SM.⁽³⁷⁾ A produção anormal destas e de outras citocinas, tal qual o aumento das proteínas de fase aguda, e de mediadores de vias de sinalização inflamatória, configuram o quadro de inflamação crônica. A inflamação crônica, de fato, parece ser crucial para o desenvolvimento de doenças metabólicas, como a SM, e/ou às complicações que emergem dessa patologia.⁽⁶⁰⁾

Perante o exposto, observa-se que muito já foi respondido acerca da fisiopatologia da SM, porém ainda há muito a ser desvendado. Inúmeros estudos têm sido desenvolvidos a fim de identificar novos biomarcadores para SM, tanto para seu diagnóstico precoce, como para o desenvolvimento de potenciais alvo para intervenções terapêuticas. Além disso, destaca-se os crescentes estudos relativos à associação da SM com outras comorbidades, como por exemplo os distúrbios do sono, dado que é uma lacuna que ainda não foi totalmente preenchida.

2.2 Apneia Obstrutiva do Sono

2.2.1 Caracterização, apresentação clínica e diagnóstico

A AOS é um distúrbio respiratório do sono caracterizado por interrupções parciais ou completas das vias aéreas superiores, resultando em um aumento da pressão negativa intratorácica, hipoxemia intermitente e fragmentação do sono.^(4, 61) Esse conjunto de eventos adversos ocorrendo periodicamente impacta negativamente na qualidade de vida e do sono dos pacientes.⁽⁶²⁾

Destaca-se como sintoma mais comum da AOS o sono não reparador, acompanhado de sonolência excessiva diurna. A sonolência excessiva diurna é

reportada por 15% a 50% das pessoas identificadas com AOS. ^(63, 64) Outros sintomas como fadiga, cansaço ou falta de energia, também são relatados por esse público específico. ⁽⁶⁵⁾

Seguramente, o sinal típico da AOS é o ronco. O ronco habitual está presente em 50% a 60% das pessoas identificadas com AOS. ^(63, 66) Contudo, o ronco não é um sintoma específico. De acordo com uma revisão sistemática, o ronco *per se* não é capaz de discriminar entre aqueles com e sem AOS, tendo que ser interpretado no contexto de outros sintomas. A respiração ofegante ou engasgo noturno, por sua vez, mostraram ser os indicadores mais confiáveis da AOS. ⁽⁶⁷⁾ No que se refere as apneias testemunhadas, estas são prevalentes em 10% a 15% das pessoas com AOS. ^(63, 66) A noctúria pelo menos duas vezes por noite, está presente em aproximadamente 30% das pessoas identificadas com AOS. ^(63, 68) A cefaleia crônica matinal, caracterizada por uma sensação de pressão bilateral, a qual desaparece horas após o despertar, e de etiologia desconhecida, é duas vezes mais comum em pacientes com AOS em comparação a população geral. ^(63, 69) O mesmo se verifica em relação ao sintoma de refluxo gastroesofágico noturno. ⁽⁷⁰⁾

À face do exposto, avaliar os sintomas da AOS pode contribuir de sobremaneira para seu diagnóstico. ⁽⁶³⁾ O diagnóstico da AOS compreende ferramentas subjetivas e objetivas, as quais devem ser consideradas conforme os recursos disponibilizados tanto pelo paciente, como pelo avaliador, tal qual pela necessidade específica de cada paciente. No que se refere as ferramentas subjetivas, estas incluem desde as perguntas gerais acerca do sono, quanto aos questionários já validados e disponíveis para avaliação do risco da AOS em si. O questionário de Berlim, ⁽⁷¹⁾ o questionário STOP-Bang ⁽⁷²⁾ e o NoSAS score ⁽⁷³⁾ são os mais utilizados para triagem da AOS. Outro importante questionário amplamente utilizado na prática clínica e na pesquisa é a Escala de Sonolência Excessiva de *Epworth* que objetiva-se a avaliar o nível de sonolência excessiva diurna, o que o torna um grande aliado para triagem da AOS. ⁽⁷⁴⁾

Com relação aos exames físicos, embora não sejam específicos para avaliação da AOS, podem auxiliar no seu diagnóstico. ⁽⁶³⁾ A análise antropométrica, especificamente, as medidas de circunferências da cintura e do pescoço, são indicadores úteis para predição da AOS, visto que a obesidade é

um dos seus principais fatores de risco.⁽⁷⁵⁾ O exame das vias aéreas superiores, por sua vez, também é enfatizado, pois auxilia na identificação de anormalidades anatômicas, como hipertrofia tonsilar, macroglossia ou retrognatia. Contudo, os achados normais de ambas as avaliações não excluem o risco da AOS. À vista disso, os exames físicos são considerados importantes, pois ajudam a discernir os pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem da avaliação objetiva do sono.^(63, 66)

Nesse sentido, a avaliação objetiva do sono com enfoque no diagnóstico da AOS é recomendada para qualquer indivíduo sintomático, isto é, que apresente qualquer um dos sintomas supradescritos, bem como para àqueles com excesso de peso e que apresente alguma anormalidade anatômica.⁽⁶³⁾

Dentre as avaliações objetivas do sono, destaca-se a polissonografia (PSG) laboratorial e os aparelhos de monitoramento portáteis do sono.^(63, 76, 77) A PSG laboratorial é considerada o exame diagnóstico padrão, isto é, o exame do sono mais completo, que consiste no registro simultâneo de parâmetros respiratórios e do sono. No entanto, é um exame tecnicamente complexo, de alto custo e, portanto, pouco acessível a maior parte da população.^(63, 76) Nessa perspectiva, os aparelhos de monitoramento portáteis do sono tornam-se uma alternativa mais simples, confortável e com um bom custo-benefício. Os aparelhos de monitoramento portáteis do sono registram somente os parâmetros respiratórios e apresentam um desempenho comparável ao da PSG laboratorial em indivíduos com suspeita de AOS e, por isso, são amplamente utilizados para diagnóstico da AOS.^(63, 77)

A AOS se manifesta em diferentes níveis de gravidade. Para a sua classificação, utiliza-se o índice de apneia e hipopneia (IAH), que avalia a média de ocorrência destas por hora de sono. Com base no consenso de especialistas, valores de IAH <5 representam “ausência de AOS”; IAH entre 5 e 14,9 “AOS leve”; IAH entre 15 e 29,9 “AOS moderada” e, IAH ≥30 eventos/hora de sono “AOS grave ou importante”.^(4, 61)

2.2.2 Epidemiologia

A alta prevalência e o amplo espectro de gravidade da AOS tem sido bem documentadas em diversos estudos. Embora haja heterogeneidade de metodologia, grande parte da literatura científica demonstra uma progressão significativa da AOS ao longo do tempo, caracterizando-a como um grave problema de saúde pública.⁽⁷⁸⁻⁸³⁾

Em 1993, Young e colaboradores⁽⁸³⁾ demonstraram a partir dos dados do *Wisconsin Sleep Cohort Study*, que a prevalência da AOS moderada a grave, em indivíduos americanos com idade entre 30-60 anos, era de 9% em homens e 4% em mulheres. Vinte anos após, com a mesma coorte, publicou-se um novo estudo reavaliando esta prevalência com os dados colhidos entre 2007 a 2010.⁽⁸⁰⁾ Os autores observaram que a prevalência da AOS moderada a grave foi de 10% em homens e 3% em mulheres, com idade entre 30-49 anos, evoluindo para 17% e 9%, respectivamente, naqueles com idade entre 50-70 anos. Vale apontar que essa coorte foi composta por 96% de brancos não-hispânicos.⁽⁸⁰⁾ Em contrapartida, em uma coorte composta exclusivamente por adultos afro-americanos, analisada pelo *Jackson Heart Sleep Study*, observou-se uma prevalência de AOS moderada a grave de aproximadamente 24%.⁽⁸⁴⁾

No nosso meio, um estudo epidemiológico conduzido com 1042 indivíduos na cidade de São Paulo, verificou uma prevalência de 32,8% de AOS na população estudada.⁽⁷⁹⁾ Recentemente, com a utilização de dados de prevalência de diversos locais do mundo, foi realizada uma estimativa de que aproximadamente 1 bilhão de indivíduos, entre 30-69 anos de idade, possuam AOS, enquanto que 425 milhões, AOS moderada a grave.⁽⁸¹⁾

Fatores de risco como o aumento da idade, sobrepeso e obesidade, bem como a melhoria dos métodos diagnósticos e a atualização dos critérios utilizados, são reconhecidos por contribuir com o aumento da prevalência da AOS verificada nos últimos anos.^(85, 86)

Considerando a população de pacientes com doenças cardiovasculares, a prevalência da AOS ultrapassa à encontrada na população geral. Entre os pacientes hipertensos, a frequência estimada de AOS é em torno de 50%,^(87, 88) enquanto em casos de HAS resistente, essa frequência evolui para 64% a

83%.^(89, 90) Já em pacientes com insuficiência cardíaca, a prevalência varia de 47% a 81%, de acordo com o IAH e a gravidade da insuficiência cardíaca consideradas.⁽⁹¹⁾ No entanto, nesse público específico, o impacto da AOS em amplificar o risco cardiovascular ainda é questionável.⁽⁹²⁾ Já em relação aos pacientes sem eventos cardiovasculares prévios (infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral), sabe-se que a AOS está associada com um maior risco cardiovascular.^(93, 94) Os mecanismos exatos pelos quais a AOS pode aumentar o risco cardiovascular não estão completamente elucidados, mas claramente são de origem multifatorial,⁽⁶²⁾ assim como sua fisiopatologia.

2.2.3 Fisiopatologia

A AOS apresenta fisiopatologia complexa e de cunho multifatorial. Em geral, suas causas podem ser classificadas em “anatômicas” e “não anatômicas”, o que simplifica a compreensão dos principais fatores predisponentes para a sua gênese. De fato, a AOS pode ser oriunda de um ou de múltiplos fatores, cuja combinação varia substancialmente entre os pacientes.^(63, 95)

As causas anatômicas da AOS estão relacionadas as alterações de estruturas ósseas e/ou de tecidos moles craniofaciais, as quais resultam em uma maior probabilidade de colapso da via aérea superior e, conseqüentemente, a ocorrência da AOS. Nesse seguimento, as causas anatômicas da AOS compreendem desde as anormalidades ósseas clinicamente evidentes, como micrognatia e retrognatia, até àquelas mais sutis, como posicionamento inferior do osso hioide, por exemplo. Em adição, o aumento de partes moles (obesidade), como o aumento do volume da língua e da deposição de gordura nas paredes laterais da faringe também contribuem para o estreitamento das vias aéreas superiores durante o sono, elevando o risco de AOS.^(63, 96)

As causas não anatômicas da AOS, por sua vez, incluem a disfunção dos músculos dilatadores das vias aéreas superiores, instabilidade do controle respiratório e o baixo limiar de despertar.^(95, 97, 98) À medida que ocorre a transição vigília-sono, estágio N1, N2, N3 do sono NREM e sono REM, verifica-se uma redução progressiva da atividade da musculatura dilatadora da faringe, o que

pode levar ao estreitamento da via aérea superior e a ocorrência de AOS, uma vez que a ação dessa musculatura é justamente estabilizar a via aérea superior e impedir o seu colapso.⁽⁹⁹⁾ Em paralelo, alterações no padrão ventilatório podem ser observados. Nota-se que flutuações no *drive* ventilatório, em específico, um baixo *drive* ventilatório pode resultar em instabilidade do controle respiratório e potencial colapso da via aérea superior.⁽⁹⁷⁾ No que tange o limiar de despertar, verifica-se que o despertar facilmente, isto é, o baixo limiar de despertar, provoca a persistência da instabilidade respiratória e, como efeito, o risco de AOS.⁽¹⁰⁰⁾

Vale apontar que a predisposição anatômica somada ao comprometimento em um ou mais dos fatores predisponentes não anatômicos, podem perpetuar a gravidade da AOS. Nesse sentido, identificar as causas da AOS torna-se crucial para condução e tomada de decisão terapêutica.^(95, 97, 98)

Em adição, destaca-se outros dois fatores causais da AOS, como a retenção/deslocamento de líquidos e a redução do volume pulmonar.⁽⁹⁸⁾ O primeiro compete ao fato de que a retenção de líquidos e o deslocamento de líquidos dos membros inferiores para o pescoço durante o sono pode estreitar o lúmen das vias aéreas superiores, tornando-a mais suscetível ao colapso.^(98, 101) O segundo apoia-se na relação existente entre as vias aéreas superior e inferior, as quais estão ligadas mecanicamente. Nessa lógica, quando há redução do volume pulmonar, verifica-se uma diminuição da tração traqueal, logo, redução da tensão das paredes da faringe e, conseqüentemente, o estreitamento da via aérea superior. Ademais, a redução do volume pulmonar também contribui para a instabilidade do controle respiratório.^(98, 102)

Perante o exposto, é plausível certificar a obesidade como um dos principais fatores de risco para AOS. Isso deve-se tanto ao seu impacto na anatomia das vias aéreas superiores, dado que a gordura acumula-se nas estruturas circundantes e na língua; como por meio da redução do volume pulmonar, devido à compressão mecânica dos pulmões pelo conteúdo de tecido adiposo.^(95, 98, 103)

Paralelamente, sabe-se que a obesidade também é um importante fator de risco para inúmeras outras doenças, sobretudo, a SM. À vista disso, considerando a obesidade como fator etiológico comum à SM e AOS, como se estabelece a relação entre ambas?

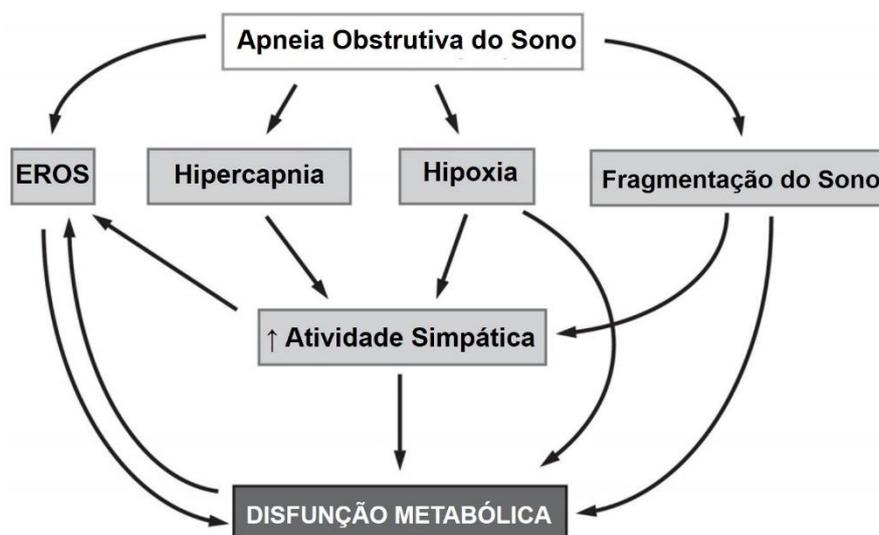
2.3 Síndrome Metabólica e Apneia Obstrutiva do Sono

A relação entre SM e AOS é multifacetada e bidirecional. Ambas as condições compartilham de fatores de risco e comorbidades em comum, tal qual podem exercer efeitos negativos sinérgicos no sistema cardiovascular e no metabolismo como um todo. Tanto a prevalência de SM em indivíduos com AOS, quanto a prevalência de AOS em indivíduos com SM, são bastante significativas (varia de 60-70%).^(5, 6, 104) A SM apresenta de 6 a 9 vezes mais chances de estar presente em indivíduos com AOS em comparação a população geral.^(105, 106)

Nesta perspectiva, Drager e colaboradores (2010)⁽⁵⁾ observaram que a prevalência da AOS moderada a grave em indivíduos com SM é de 60,5%. Os autores também evidenciaram que a AOS é independentemente associada a marcadores de disfunção metabólica (glicose e triglicerídeos) e de inflamação sistêmica (aumento da razão colesterol total/HDL-C, ácido úrico e PCR). Corroborando a esses achados, destaca-se que pacientes com SM e AOS apresentam um aumento dos marcadores de aterosclerose em relação a pacientes com SM sem AOS.⁽⁶⁾ Logo, sugere-se que a AOS confere uma carga aterosclerótica adicional a esses pacientes, cuja justificativa pode ser pelo fato da AOS *per se* estar associada com múltiplos fatores causais de dano endotelial e aterosclerose.^(6, 107)

A hipóxia intermitente (HI) e consequente hipercapnia, o aumento da atividade simpática, estresse oxidativo, e fragmentação do sono estão entre as hipóteses fisiopatológicas mais plausíveis que unem a AOS à SM, uma vez que podem prejudicar o metabolismo da glicose e dos lipídeos, contribuindo para um estado pró-inflamatório (Figura 1).⁽⁸⁾

Figura 1. Hipóteses fisiopatológicas para a disfunção metabólica na AOS.



Legenda: EROS – espécies reativas de oxigênio.

Fonte: Traduzido de Mesarwi AO, Sharma EV, Jun J, Polotsky VY. (2015 p. 24).⁽⁸⁾

Nesse sentido, Hirotsu e colaboradores (2018)⁽⁷⁾ avaliaram a incidência de SM em pacientes com AOS, a partir de uma grande amostra multiétnica com base em duas amostras populacionais. Os autores observaram que após um seguimento médio de 6 anos, a incidência de SM em pacientes com AOS foi de 17,2%. Tal resultado retrata que pacientes com AOS moderada a grave apresentam 2,5 vezes mais chances de desenvolver SM, principalmente devido ao aumento da circunferência da cintura, mediada pela HI noturna.

Atribui-se uma importância considerável a HI noturna como um dos possíveis mecanismos subjacentes a disfunção metabólica na AOS. A HI está associada a uma variedade de processos biológicos, com destaque para o aumento da apoptose celular, estresse oxidativo e inflamação.⁽¹⁰⁸⁾ Embora não haja evidências diretas em seres humanos, estudos com modelos animais expostos a HI demonstram que as reduções transitórias no oxigênio arterial também são observadas com a mesma periodicidade no fígado, músculo esquelético e gordura epididimal.⁽¹⁰⁹⁾ Estes achados possibilitam a especulação de um fenômeno semelhante ocorrendo em indivíduos com AOS.

A HI tecidual parece ativar o fator induzido por hipóxia-1 (HIF-1). O HIF-1 é um heterodímero composto por duas subunidades, α citosólica e β nuclear. A

primeira é sensível ao oxigênio e ao se translocar para o núcleo, interage com o último, formando o HIF-1, responsável por promover respostas adaptativas e mal adaptativas à hipóxia.⁽¹⁰⁸⁾ Além desta função, o HIF-1 é reconhecido por regular uma infinidade de funções celulares, incluindo o crescimento celular, angiogênese e metabolismo.⁽¹¹⁰⁾

Nesse sentido, é proposto que o HIF-1 desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão da SM. No tecido adiposo, sua superexpressão pode ser ocasionada pela hipóxia e/ou pelos altos níveis de insulina,⁽¹¹¹⁾ culminando em ganho de peso,⁽¹¹²⁾ redução da secreção de adiponectina,⁽¹¹³⁾ produção desregulada de adipocinas e comprometimento do transporte de glicose nos adipócitos (aumento da expressão do transportador de glicose do tipo-1 [GLUT-1], em contrapartida a redução da expressão do GLUT-4).⁽¹¹²⁾ Em conjunto, tais alterações exacerbam a inflamação do tecido adiposo, podendo contribuir para com o desenvolvimento da DHGNA.⁽¹¹⁴⁾ Em modelo animal transgênico que desenvolve DHGNA, observou-se que a hipóxia e posterior ativação do HIF-1 hepático *per se* levou ao aumento da expressão de genes lipogênicos, promovendo fibrose hepática⁽¹¹⁵⁾ e prejuízos no metabolismo da glicose.⁽¹¹⁶⁾

Somado a estes prejuízos observados no fígado, é válido destacar que o HIF-1 neste tecido induz a suprarregulação das proteínas de ligação ao elemento de regulação do esteroil 1 (SREBP-1) e da esteroil-CoA dessaturase 1 (SCD-1), as quais convertem ácidos graxos saturados em ácidos graxos monoinsaturados. A abundância destes, por sua vez, aumenta a síntese de ésteres de colesterol e triglicerídeos, que são incorporados nas partículas de VLDL e secretadas na corrente sanguínea. O aumento da produção e secreção de VLDL é potencializado pela lipólise periférica e redução da β -oxidação, ambos estimulados pela HI.⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾

A HI também está associada à inibição da lipoproteína lipase no tecido adiposo (induzida pela regulação positiva da proteína 4 semelhante a angiopoetina [Angptl4]),⁽¹²⁰⁾ reduzindo a depuração de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, como o VLDL e os quilomícrons, e levando a formação excessiva de lipoproteínas aterogênicas remanescentes, as quais contribuem para o desenvolvimento e/ou progressão da aterosclerose.^(119, 121, 122) É claro que o

prejuízo da saúde endotelial envolve uma série de processos inter-relacionados, incluindo fatores genéticos e doenças preexistentes.⁽¹⁰⁷⁾ Vale destacar também o aumento dos níveis plasmáticos do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), endotelina-1, fatores de coagulação e EROS, que estão aumentados em pacientes com AOS, e que em conjunto contribuem no agravamento e estabelecimento desta condição.^(107, 123-125)

A HI também é reconhecida por estimular os quimiorreceptores periféricos de oxigênio e dióxido de carbono localizados no corpo carotídeo e, conseqüentemente, exacerbar o sistema nervoso simpático (SNS). A AOS está intimamente associada a ativação do SNS, a qual se confirma por medidas de atividade nervosa simpática muscular, aumento da atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e aumento das concentrações de catecolaminas plasmáticas e urinárias. No contexto metabólico, sabe-se que as catecolaminas inibem a sinalização de insulina e captação de glicose pelo músculo esquelético; além de promoverem glicogenólise e gliconeogênese hepática, principalmente via sinalização α -adrenoreceptores. Já por intermédio da estimulação dos receptores β -adrenérgicos, localizados na superfície dos adipócitos, a ativação simpática promove a lipólise, cujo resultado final é o aumento da liberação de AGL na circulação, que em grandes concentrações, contribuem para o quadro de RI.^(126, 127)

No âmbito cardiovascular, o aumento da atividade simpática contribui para com o aumento da PA. Mecanismos como a ativação do SRAA, disfunção barorreflexa e endotelial, e inflamação, também parecem estar envolvidos na gênese da HAS em pacientes com AOS.⁽¹²⁸⁾

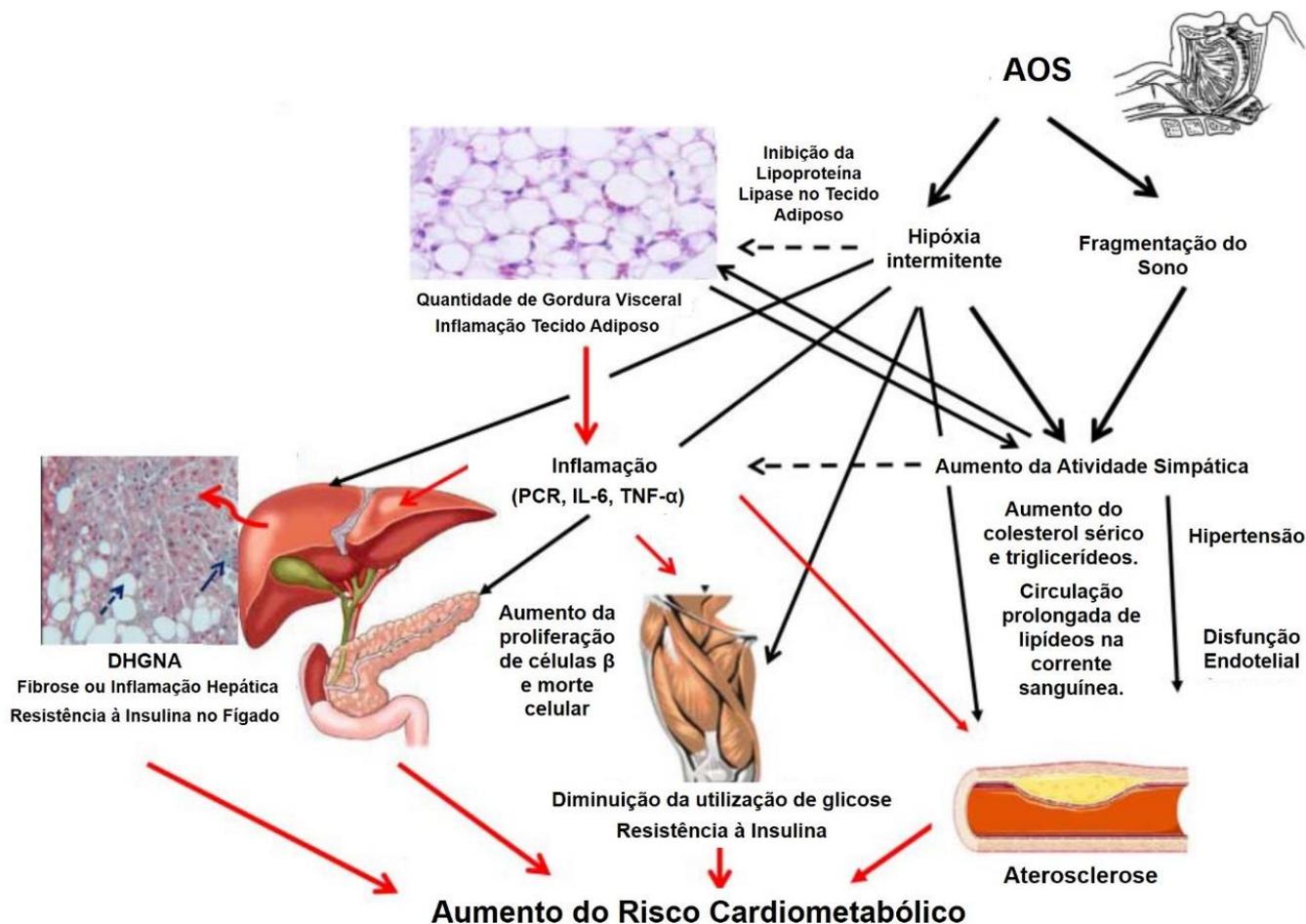
Somado a este cenário, destaca-se também o papel do estresse oxidativo, cuja indução pela AOS é atribuído principalmente à HI. Estudos demonstram que pacientes com AOS exibem aumento de marcadores de estresse oxidativo, incluindo lipídeos modificados,⁽¹²⁹⁾ proteínas,⁽¹³⁰⁾ ácidos nucleicos e redução da capacidade antioxidante.⁽¹³¹⁾ Ademais, a AOS está associada ao aumento da produção de EROS a partir de leucócitos.⁽¹³²⁾ Essas moléculas, quando aumentadas, interferem na estrutura e/ou função celular, levando a mutações genéticas, oxidação de lipídeos e proteínas; as quais coletivamente potencializam o desenvolvimento ou progressão da SM.⁽⁸⁾

A desregulação metabólica também pode ser favorecida pela fragmentação do sono, e consequente má qualidade do sono, observadas na AOS.⁽¹³³⁾ É sabido que o débito de sono impacta negativamente no metabolismo da glicose,⁽¹³⁴⁾ além de contribuir para a instalação de um quadro pró-inflamatório, caracterizado pelo aumento da produção e liberação de IL-6 e do TNF- α pelos monócitos circulantes.⁽¹³⁵⁾ Estes efeitos podem ser mediados pela ativação do SNS e do eixo HPA, os quais são recrutados frente a essa condição adversa.

Ademais, verifica-se que o débito de sono está associado a desregulação dos hormônios reguladores da fome/saciedade, isto é, a redução das concentrações de leptina e elevação das concentrações de grelina, que por consequência leva ao aumento da sensação de fome e apetite.⁽¹³⁶⁾ Em pacientes com AOS, há evidências de desregulação desses hormônios. No entanto, observa-se níveis aumentados de leptina,⁽¹³⁷⁾ sugerindo um quadro de resistência à leptina, e aumento dos níveis de grelina.⁽¹³⁸⁾ Logo, a AOS apresenta um perfil hormonal que pode incentivar o aumento do apetite em contrapartida a diminuição da saciedade e, portanto, a ingestão excessiva de energia, a qual pode se traduzir em ganho de peso.⁽¹³⁹⁾

Em face desse vasto arsenal de consequências que envolvem o binômio AOS-SM (Figura 2), surge a necessidade de estratégias para diminuir a alta prevalência e morbidade associada a AOS. O aparelho de pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores (CPAP) é reconhecido como padrão-ouro para o tratamento da AOS, especialmente para suas formas mais graves. Sua função consiste na aplicação de pressão positiva contínua na via aérea superior, de maneira não-invasiva, durante o período de sono. Assim, o CPAP reduz efetivamente o ronco, o IAH, melhora a qualidade de sono e, conseqüentemente, reduz a sonolência diurna.^(9, 10)

Figura 2. Potenciais mecanismos subjacentes ao aumento do risco cardiometabólico atribuído à AOS.



Legenda: AOS – apneia obstrutiva do sono; DHGNA – doença hepática gordurosa não alcoólica; IL-6 – interleucina-6; PCR – proteína C-reativa; TNF- α – fator de necrose tumoral alfa.
 Fonte: Adaptado e traduzido de Pépin JL, Tamisier R, Lévy P. (2012, p.1026).⁽¹⁴⁰⁾

O tratamento da AOS pode ter algum impacto na SM?

A despeito dos efeitos benéficos do CPAP, no contexto metabólico ainda há lacunas a serem preenchidas sobre seu potencial efeito. Uma questão que continua a indagar a comunidade científica é: *Será que o tratamento com CPAP é capaz de reverter a SM?* Embora haja estudos abordando essa temática, a heterogeneidade de metodologias quanto ao desenho, n amostral, protocolos adotados, duração e adesão ao tratamento com CPAP, impossibilitam um consenso final.

Um estudo observacional demonstrou que o tratamento com CPAP durante 8 semanas reduziu o risco de doença cardiovascular em pacientes com AOS grave e SM. Este resultado foi associado a redução da PA e dos níveis de colesterol total. Ademais, foi verificado que estes pacientes exibiram melhora da RI, e diminuição dos níveis de TNF- α e de marcadores de estresse oxidativo. Entretanto, vale destacar que esses benefícios foram observados somente no grupo de pacientes que apresentaram alta adesão ao CPAP (≥ 4 horas de uso por noite de sono), e que esses faziam uso de medicação contínua.⁽¹¹⁾

Hoyos e colaboradores (2013),⁽¹³⁾ por sua vez, a partir de uma análise retrospectiva, avaliaram o impacto do tratamento com CPAP durante 3 meses na reversão da SM. Para isso, os autores revisitaram os dados colhidos de um estudo anterior, paralelo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo-sham.⁽¹²⁾ Este estudo dispôs de 65 pacientes com AOS moderada a grave, não diabéticos, mas que apresentavam comorbidades cardiometabólicas e faziam uso de medicamentos anti-hipertensivos e hipolipemiantes. Deste total de pacientes, 52 completaram o seguimento de 3 meses, sendo 28 randomizados para o grupo CPAP, cuja adesão ao tratamento foi de 3,6 horas de uso por noite de sono.

Posto isso, Hoyos e colaboradores (2013)⁽¹³⁾ verificaram que previamente ao tratamento com CPAP, 18 pacientes apresentavam SM, e que após 3 meses de intervenção, somente 3 reverteram este quadro. Quanto ao grupo sham-CPAP, dos 14 pacientes que inicialmente apresentavam SM, a reversão foi observada em apenas 1. Em conclusão, 3 meses de tratamento com CPAP não reverteu a SM em comparação ao tratamento com sham-CPAP (17% vs. 7%, respectivamente).

Uma revisão sistemática concluiu que o tratamento com CPAP não melhora significativamente o perfil lipídico, a RI, os marcadores inflamatórios ou a proporção de pacientes com SM.⁽¹⁴⁾ No entanto, os autores ressaltam o efeito robusto do CPAP em reduzir a atividade simpática, sendo considerado um dos principais mecanismos de redução da PA.

Nesta perspectiva, não temos até o momento ensaios clínicos controlados desenhados especificamente para avaliar se o tratamento da AOS *per se* pode impactar a SM.

3. Métodos

3.1 Procedimentos Éticos

Este estudo clínico paralelo, randomizado, controlado por placebo e unicêntrico, foi aprovado pela Comissão de Análise de Projeto de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), via Plataforma Brasil (número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética da Plataforma Brasil, CAAE: 33761314.0.0000.0068). O mesmo também foi registrado no *Clinical Trials* (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT02295202).

Os voluntários recrutados receberam todas as informações sobre a participação no estudo, bem como a respeito das avaliações. Para a participação, os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo A), concordando em participar voluntariamente. Foi esclarecido os possíveis riscos e eventuais desconfortos, bem como os potenciais benefícios. Também foi explicitado que a qualquer momento todos os voluntários teriam acesso aos profissionais envolvidos para o esclarecimento de eventuais dúvidas, sendo garantida a qualquer momento do estudo, sem prejuízos, a liberdade da retirada do TCLE e sua desistência do experimento. Foi informado aos voluntários que as amostras coletadas poderiam ser armazenadas para análises futuras. No entanto, que os mesmos seriam reconsiderados, além de terem total sigilo dos resultados de suas avaliações, e que todas as informações obtidas nesta pesquisa seriam analisadas em conjunto com as informações dos outros voluntários não sendo divulgada a identificação de qualquer participante.

3.2 Descrição da Amostra

Os pacientes foram recrutados por meio de contato regular com médicos, de forma presencial ou por mensagens de texto, e a partir de divulgação na mídia (programas de televisão, jornais, redes sociais e *e-mail*).

Foram considerados para triagem, pacientes de ambos os sexos e que atendessem aos seguintes critérios: idade entre 40-70 anos, sedentário (a),

histórico de ronco e queixas de apneia, e resultados recentes de exame de sangue.

Os critérios de exclusão adotados foram: (1) IMC >40 kg/m²; (2) prática regular de exercício físico; (3) participação em programas de reeducação alimentar ou emagrecimento (dieta); (4) uso de medicação contínua; (5) tabagismo; (6) alcoolismo; (7) trabalhadores em turno/noturno (privação de sono); (8) insones; (9) pacientes em tratamento da AOS e; (11) pacientes com histórico de doenças cardíacas, pulmonares, renais e neurológicas.

3.2.1 1ª Fase - Triagem

A 1ª fase da triagem ocorreu a partir da divulgação do estudo por meio de entrevistas e matérias sobre o tema em canais de televisão, além de publicações em redes sociais e visitas às reuniões sociais de igrejas. Via contato telefônico e *e-mail*, os pacientes responderam nossos questionamentos e enviaram-nos seus resultados de exames de sangue recentes (<1 ano). Àqueles com boa probabilidade de apresentarem SM foram convocados para uma avaliação clínica inicial no Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor), HCFMUSP.

Nesta avaliação clínica (detalhada a seguir) – somada aos resultados dos exames de sangue fornecidos pelo paciente - realizou-se o pré-diagnóstico da SM, com necessidade de confirmação pelos exames laboratoriais feitos de forma padronizada pelo estudo.

- Síndrome Metabólica (SM)

O diagnóstico da SM foi definido de acordo com as diretrizes do AHA/NHLBI.⁽¹⁾ A presença de pelo menos 3 dos 5 critérios descritos abaixo configurou a existência da SM.

Tabela 1 - Critérios do AHA/NHLBI⁽¹⁾ para o diagnóstico da SM

Parâmetros	Valores de Referência
↑ Circunferência da Cintura	≥ 102 cm - Homens ≥ 88 cm – Mulheres
↑ Pressão Arterial	Sistólica ≥ 130 mmHg e/ou Diastólica ≥ 85 mmHg
↑ Glicemia de Jejum	≥ 100 mg/dL
↓ HDL-C	< 40 mg/dL – Homens < 50 mg/dL - Mulheres
↑ Triglicérides	≥ 150 mg/dL

Legenda: AHA – Associação Americana do Coração; HDL-C – lipoproteína de alta densidade ligada ao colesterol; NHLBI – Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue dos Estados Unidos da América; SM – síndrome metabólica.

3.2.2 2ª Fase – Confirmação Diagnóstica

Posteriormente ao pré-diagnóstico da SM, os pacientes foram submetidos ao exame de PSG completa para identificação da AOS moderada a grave (IAH ≥15 eventos/hora), (descrição detalhada do método – vide tópico 3.3).

Àqueles com diagnóstico confirmado de AOS moderada a grave foram convocados a retornarem ao InCor para realizarem uma nova coleta de sangue em jejum para análise de glicose, insulina, perfil lipídico, TSH e PCR. A RI foi estimada pelo cálculo do HOMA-IR (descrição detalhada dos métodos – vide tópico 3.3).

Esta coleta de sangue foi realizada com intuito de confirmar o diagnóstico da SM, além de padronizar o método de análise, considerando que os resultados dos exames de sangue iniciais foram coletados em períodos e laboratórios diferentes. Portanto, caso a SM não fosse confirmada com este exame, o paciente era excluído do estudo.

Com os diagnósticos de AOS e SM confirmados, os pacientes foram incluídos no estudo e submetidos aos demais procedimentos experimentais, cuja descrição detalhada é demonstrada a seguir.

3.3 Procedimentos Experimentais

3.3.1 Avaliação Clínica

Todos os pacientes incluídos neste estudo foram avaliados em consulta com duração de aproximadamente 120 minutos, para a realização da anamnese, avaliação antropométrica e preenchimento dos questionários.

a. Medidas Antropométricas

A avaliação antropométrica consistiu na mensuração das variáveis peso, altura, IMC e circunferências da cintura, quadril e pescoço.

O peso corporal foi aferido utilizando-se a balança médica antropométrica digital de plataforma com precisão de 100 g (Caumaq® - Modelo BP200F). Para isso, os pacientes foram orientados a vestirem roupas leves e permanecerem descalços, para então serem posicionados em pé no centro da balança. A altura foi obtida com um estadiômetro escalonado em 0,5 cm acoplado a balança, com o paciente em posição ortostática, com os pés mantidos em paralelo e com o peso do corpo igualmente distribuído entre eles. A partir desses dados, foi realizado o cálculo do IMC, expresso pela razão entre o peso (kg) e a altura (m) elevada ao quadrado, resultando no dado apresentado em kg/m².

As circunferências foram avaliadas com o auxílio de uma fita métrica flexível com definição de medida de 0,1 cm e com total de 1,5 m. Tais medidas foram obtidas com o paciente em posição ortostática, com os pés unidos, abdome relaxado e braços estendidos ao longo do corpo. A circunferência da cintura foi aferida na distância média entre a última costela flutuante e a crista ilíaca. A leitura foi feita no centímetro mais próximo, no ponto de cruzamento da fita e sem esticá-la excessivamente, evitando-se assim a compressão do TAS. A medida foi realizada ao final de uma expiração normal. Quanto a circunferência do quadril, esta foi tomada ao nível de maior protuberância da região glútea.⁽¹⁴¹⁾ Já a circunferência do pescoço foi medida sobre a cartilagem cricóide e ponto médio na região posterior do pescoço, com a cabeça na posição horizontal de Frankfort.⁽¹⁴²⁾ Todas as circunferências foram coletadas em triplicata.

b. Perfil Hemodinâmico

Para aferição da PA de consultório, foi utilizado o esfigmomanômetro digital (Omron, modelo HEM-742 INT, Omron Healthcare Inc.) com manguito adequado à circunferência do braço, para atenuar o efeito de artefatos e limitações. As medidas foram realizadas no braço dominante, apoiado em uma superfície e elevado na altura do coração, estando os pacientes sentados em uma cadeira, com os pés apoiados no chão, em uma sala silenciosa em temperatura ambiente.

A PA final foi obtida como a média de duas medidas da PA, com intervalo mínimo de 1 minuto entre elas, após o paciente estar em repouso na posição sentada por 5 minutos.⁽¹⁴³⁾ Se a diferença entre a 1ª e a 2ª medida fosse >5 mmHg, medidas adicionais (até 5) eram realizadas, sendo considerada a média das múltiplas medidas.⁽¹⁴⁴⁾

c. Análises Subjetivas

Os questionários foram aplicados em um ambiente tranquilo, isolado e sob a forma de entrevista. Para todos os pacientes, foi realizada a leitura em voz alta das questões e das alternativas de resposta. A ordem de aplicação e a descrição dos questionários utilizados está apresentada a seguir:

- Escala de Sonolência Excessiva de *Epworth*

Os pacientes foram avaliados quanto ao nível de sonolência diurna por meio da Escala de Sonolência Excessiva de *Epworth* (Anexo B), traduzida e validada para língua portuguesa.⁽¹⁴⁵⁾ Trata-se de um questionário que refere-se à facilidade de cochilar em 8 situações cotidianas, graduando a possibilidade de cochilar numa escala do tipo Likert de 0 a 3, onde 0 significa nenhuma e 3, grande possibilidade de cochilar. Escores acima de 10 revelam a presença de sonolência excessiva diurna e escores acima de 16 indicam sonolência grave. As pontuações mais baixas consistem em evidências de que o sujeito apresenta

pequena propensão para dormir, mesmo quando está em vigília, porém relaxado.⁽⁷⁴⁾

- Questionário Internacional de Atividade Física

A atividade física é caracterizada como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto de energia.⁽¹⁴⁶⁾ O nível de atividade física dos pacientes foi mensurado com intuito de garantir que estes mantivessem seus estilos de vida ao longo do estudo. Assim, cada paciente foi cuidadosamente orientado a não realizar alterações do estilo de vida durante o seguimento, que envolvesse o início da prática de exercício físico (subcategoria de atividade física planejada, estruturada, repetitiva e propositalmente focada na melhoria ou manutenção de componentes da aptidão física).⁽¹⁴⁶⁾

Para tal finalidade, aplicou-se o Questionário Internacional de Atividade Física, versão longa (IPAQ-L) (Anexo C).^(147, 148) Este questionário permite estimar o dispêndio energético semanal de atividades físicas. São 27 questões distribuídas em 5 domínios: 1) Atividades físicas no trabalho (7 questões); 2) Atividades físicas como meio de transporte (6 questões); 3) Atividades físicas em casa: tarefas domésticas e família (6 questões); 4) Atividades físicas de recreação, lazer, exercício físico e esporte (6 questões) e; 5) Tempo gasto sentado (2 questões). As respostas são dadas em dias e horas, e refletem as atividades dos 7 dias anteriores. Com base nestas informações, os pacientes foram categorizados de acordo com o nível de atividade física em: inativos (0 minutos/semana), insuficientemente ativos (<150 minutos/semana) ou ativos (>150 minutos/semana).

- Questionário de Frequência Alimentar

Similarmente ao cuidado para com a manutenção do nível de atividade física dos pacientes ao longo do estudo, teve-se em relação ao padrão alimentar dos mesmos. Cada paciente foi adequadamente orientado a não realizar

alterações do hábito alimentar durante o seguimento, que envolvesse exclusão ou inclusão de alimentos, realização de dietas ou restrições alimentares.

Para avaliação do hábito alimentar foi aplicado o Questionário de Frequência Alimentar, versão reduzida (QFA-R) (Anexo D). Este questionário é composto por uma lista de 76 itens, incluindo alimentos e bebidas, em que se registrou a quantidade em medidas caseiras e a frequência em que foram consumidos nos últimos 6 meses. A lista de alimentos foi adquirida a partir de um questionário validado para o hábito alimentar da população do estado de São Paulo.⁽¹⁴⁹⁾ Durante a aplicação do QFA-R, utilizou-se um álbum fotográfico de porções de alimentos e utensílios alimentares para facilitar as respostas dos entrevistados.

A partir desses dados e com auxílio do programa de avaliação nutricional Avanutri® (Avanutri Revolution, versão 4.0; Serviços Computacionais de Nutrição, Rio de Janeiro, Brasil), quantificou-se o consumo de quilocalorias totais (kcal), carboidratos, proteínas, lipídeos (subdivididos em totais, colesterol, gordura saturada, gordura monossaturada e gordura poli-insaturada), fibras, cálcio, potássio e sódio.

3.3.2 Polissonografia

Os pacientes foram submetidos à PSG noturna completa no Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia do InCor do HCFMUSP. Os exames foram realizados no aparelho EMBLA® (Flaga hf. Medical Devices, Reykjavik, Iceland), utilizando os seguintes parâmetros eletrofisiológicos: eletroencefalograma (EEG): C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1; eletro-oculograma (EOG) (2 canais); eletromiograma (EMG) submentoniano e tibial anterior; eletrocardiograma (ECG); fluxo aéreo (2 canais), medido por termistor oro-nasal e cânula de pressão nasal; sensor de ronco; cintas torácica e abdominal; detector de posição; saturação de oxigênio e pulso. Os registros da PSG foram analisados conforme as recomendações da Academia Americana de Medicina do Sono, manual versão 2.1 de 2014.⁽¹⁵⁰⁾

A apneia foi definida como a redução $\geq 90\%$ do fluxo aéreo observada pelo termistor por mais que 10 segundos, sendo subclassificada como obstrutiva ou

central baseada na presença ou ausência de esforço respiratório, respectivamente. Classificou-se um evento como apneia mista quando houve ausência de esforço respiratório no início do evento, seguido pelo surgimento de esforços respiratórios na segunda porção do evento. A hipopneia foi definida por uma redução do fluxo oronasal $\geq 30\%$ por mais que 10 segundos, seguida de queda da saturação de oxigênio $\geq 3\%$ ou seguida de microdespertar.⁽¹⁵¹⁾

Para o presente estudo, considerou-se a AOS moderada a grave (IAH ≥ 15 eventos/hora), devido à falta de evidências de impacto cardiovascular significativo da AOS leve, após extensa revisão sistemática do tema em publicação na *American Thoracic Society*.⁽¹⁵²⁾

3.3.3 Coleta de Material Biológico

Todas as amostras biológicas foram obtidas na ausência de qualquer evidência clínica de infecção ativa e processos inflamatórios.

a. Sangue

As coletas de sangue foram realizadas em condições e local apropriados, sempre no mesmo horário (entre 8 h e 9 h), cumprindo o jejum noturno (entre 12 h e 14h), e com uma única enfermeira sendo responsável pelo procedimento durante todo o estudo.

Amostras de sangue foram coletadas utilizando tubos de coleta à vácuo com diferentes anticoagulantes. Para as dosagens de glicemia, insulina, perfil lipídico, TSH e PCR foram utilizados tubos com gel separador, e para TGO, TGP, leptina e adiponectina, tubos sem gel separador.

A manipulação das amostras, como centrifugação e alíquotagem, foi realizada no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do InCor, HCFMUSP. Os soros foram obtidos após centrifugação das amostras por 15 minutos em centrífuga Thermo Scientific Sorvall ST16R (Thermo Scientific®, Waltham, MA, USA) a 3.000 rpm. Os tubos com gel separador foram centrifugados a 4°C, enquanto os demais à temperatura ambiente. Alíquotas de diferentes volumes foram feitas para evitar ciclos de descongelamento das

amostras para cada análise. Feito isso, essas foram imediatamente transportadas para o Grupo Fleury. As alíquotas obtidas do tubo com gel separador foram transportadas dentro de caixas térmicas refrigeradas com gelo reciclável a uma temperatura aproximada de 10°C, enquanto as demais alíquotas foram transportadas dentro de caixas térmicas com gelo seco.

As alíquotas provenientes do tubo com gel separador para análise de glicose, insulina, perfil lipídico, TSH e PCR, foram analisadas no mesmo dia da coleta, sem armazenamento prévio. As amostras destinadas as análises de TGO, TGP, leptina e adiponectina foram armazenadas a -80°C até o processamento. Todas as análises foram realizadas pelo setor de automação do Grupo Fleury.

Amostras de soro foram colhidas para análise da glicemia, insulina, perfil lipídico, TSH, PCR, TGO, TGP, leptina e adiponectina. Métodos de análise enzimáticos foram utilizados nas dosagens de glicose (kit comercial *Glucose HK Gen.3*, Cobas® Systems/Roche Diagnostics GmbH, Alemanha), colesterol total (kit comercial *Cholesterol Gen.2*, Cobas® Systems/Roche Diagnostics GmbH, Alemanha), triglicérides (kit comercial *Triglycerides*, Cobas® Systems/Roche Diagnostics GmbH, Alemanha) e HDL-C (kit comercial *HDL-Cholesterol Plus 3rd generation*, Cobas® Systems/Roche Diagnostics GmbH, Alemanha). Métodos eletroquimioluminométricos foram utilizados nas dosagens de insulina (kit comercial *Insulin*, Elecsys and Cobas® Systems/Roche Diagnostics GmbH, Alemanha) e TSH (kit comercial TSH, Elecsys and Cobas® Systems/Roche Diagnostics GmbH, Alemanha). Imunoturbidimetria ultrasensível foi empregado na dosagem de PCR (kit comercial *C-Reactive Protein Gen.3*, Cobas® Systems/Roche Diagnostics GmbH, Alemanha). LDL-C e VLDL-C foram calculados por fórmula de Friedewald, enquanto o colesterol não-HDL foi calculado pela subtração do HDL-C do colesterol total. O cálculo do HOMA-IR foi fundamentado nas dosagens de glicose e insulina.

O método cinético em ultravioleta foi utilizado para as dosagens de TGO (kit comercial *ASTL, Aspartato aminotransferase*, Cobas® Systems/Roche Diagnostics GmbH, Alemanha) e TGP (kit comercial *ALTL, Alanine aminotransferase*, Cobas® Systems/Roche Diagnostics GmbH, Alemanha). Enquanto as dosagens de leptina e adiponectina foram realizadas pelo método

de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), utilizando kits comerciais da Sigma-Aldrich® (*Human Leptin*, ELISA kit e, *Human ADIPOQ/Adiponectin*, ELISA kit).

b. Saliva

Para análise do cortisol, amostras de saliva foram coletadas pelos próprios pacientes por meio do dispositivo Salivette® (Sarstedt Inc., Nümbrecht, Alemanha), em três períodos diferentes do dia (entre as 7 h e 9 h, entre as 16 h e 17 h e entre as 23 h e 24 h).^(153, 154) Os pacientes receberam instruções detalhadas, verbais e escritas, sobre como coletar a amostra de saliva.

Cada paciente foi orientado a realizar a coleta de saliva da seguinte maneira: 1) mastigar o rolete de algodão contido no Salivette® por 3 minutos ou o tempo necessário para senti-lo saturado de saliva; 2) retornar o rolete de algodão para o Salivette® fechando-o firmemente e, seguidamente, armazená-lo na geladeira e, 3) devolver os Salivettes® ao centro de pesquisa no dia seguinte, em isopor resfriado com gelo reciclável. Os pacientes também foram informados para não escovarem os dentes até 3 horas antes das coletas.

A centrifugação e alíquotagem das amostras de saliva foram realizadas no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do InCor, HCFMUSP. A saliva foi extraída do rolete de algodão por centrifugação a 3.000 rpm, na temperatura de 4°C, durante 10 minutos (Thermo Scientific Sorvall ST16R, Thermo Scientific®, Waltham, MA, USA). Após a centrifugação, os tubos com as amostras de saliva foram mantidos na vertical e armazenados a -80°C até a realização da análise, a qual foi realizada pelo Grupo Fleury.⁽¹⁵⁵⁾ As concentrações do cortisol salivar foram medidas pela técnica de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem.

3.3.4 Composição Corporal

A avaliação da composição corporal foi realizada utilizando o analisador de impedância bioelétrica⁽¹⁵⁶⁾ (InBody S10®, Biospace, Seul, Coreia do Sul), multifrequencial, tetrapolar, com eletrodos táteis de 8 pontos (dedos médios,

polegares e tornozelo), que analisa a composição corporal em 5 segmentos do corpo em 6 frequências diferentes (1, 5, 50, 250, 500 e 1.000 kHz) (Figura 3).

Os pacientes foram preparados conforme as orientações do manual do equipamento,⁽¹⁵⁷⁾ que em linhas gerais, recomenda que o indivíduo ao ser avaliado esteja em jejum de pelo menos 4 horas, esvazie a bexiga previamente ao exame, retire objetos metálicos do corpo, e permaneça em repouso em posição supina por pelo menos 5 minutos antes do início do exame. Este exame foi conduzido em sala com temperatura ambiente, com o paciente deitado em decúbito dorsal em uma superfície não condutora. Os braços e pernas foram posicionados de modo que não se tocassem e os eletrodos colocados diretamente sobre a pele. Os dados de peso, altura, idade e sexo, coletados previamente, foram inseridos diretamente no aparelho. Após verificação dos dados, posição do indivíduo e dos eletrodos, o exame era iniciado, durando aproximadamente 5 minutos.

As variáveis utilizadas deste exame foram: massa muscular (kg), massa gorda (kg), percentual de gordura corporal (%), área de gordura visceral (cm²), taxa metabólica basal (kcal), água intracelular (L), água extracelular (L), água total (L), água braço direito e esquerdo (L), água tronco (L), água perna direita e esquerda (L), massa magra braço direito e esquerdo (kg), massa magra tronco (kg), massa magra perna direita e esquerda (kg).

Figura 3. Montagem do equipamento de bioimpedância InBody S10®



Fonte: <https://uk.inbody.com/products/inbody-s10/>

3.3.5 Tomografia Computadorizada

O exame tomográfico foi realizado no Setor de Diagnóstico por Imagem do InCor, HCFMUSP, no aparelho Toshiba Aquillion One® (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japão), com 64 colunas de detectores, sob supervisão direta do Prof. Dr. Carlos E. Rochitte (Figura 4). Todos os exames foram avaliados por um único examinador cego ao tratamento.

Figura 4. Equipamentos utilizados no protocolo de tomografia computadorizada



Fonte: Foto gentilmente cedida pela Dra. Marina Baptista, Setor de Diagnóstico por Imagem do InCor, HCFMUSP.

Para a quantificação da gordura abdominal visceral e subcutânea pela tomografia computadorizada, os pacientes permaneceram em decúbito dorsal, com os braços estendidos acima da cabeça, sem injeção intravenosa de contraste iodado. Imagens tomográficas foram adquiridas em cortes axiais de 1 mm de espessura e medidos no nível da 4ª e 5ª vértebras lombares (L4-L5). Essas áreas foram avaliadas em software de detecção automática de gordura (Aquarius Intuition TeraRecon®), determinadas usando uma atenuação na faixa de -30 a -190 unidades Hounsfield (HU), que correspondem as estruturas de gordura, e corrigidas manualmente, quando necessário (Figura 5-A).⁽¹⁵⁸⁾

Para avaliar a infiltração de gordura no fígado, três regiões de interesse circular (ROI) foram desenhadas manualmente em ambos os lóbulos do fígado e uma ROI foi desenhada manualmente no baço. Essas ROI eram desenhadas com o maior tamanho possível (pelo menos 1 cm²), longe da periferia do órgão e evitando a inclusão de vasos hepáticos e estruturas biliares.⁽¹⁵⁹⁾ O valor médio de HU de cada ROI foi registrado. Para diagnóstico da DHGNA, consideramos os seguintes critérios: 1) diferença de atenuação hepática e esplênica <-10 HU e, 2) razão de atenuação hepática e esplênica ≤1,1 HU. O primeiro foi utilizado para detecção de DHGNA importante, e o segundo para detecção de DHGNA leve (Figura 5-B).^(160, 161)

Figura 5. Avaliação da gordura abdominal por tomografia computadorizada

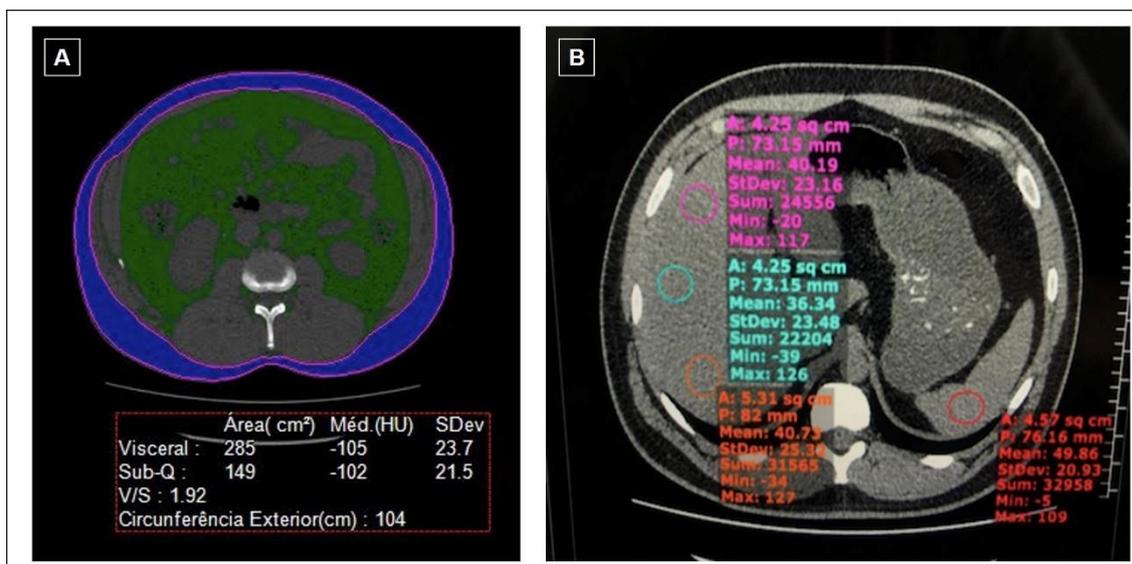


Imagem de tomografia axial computadorizada sem contraste. A) Avaliação do tecido adiposo visceral (verde) e tecido adiposo subcutâneo (azul) por um software de detecção automática; B) Comparação das densidades do fígado e do baço para avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica.

3.3.6 Função Endotelial

A análise da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) - técnica não-invasiva - foi utilizada para avaliação da função endotelial;⁽¹⁶²⁾ a qual foi realizada por um único avaliador, em um ambiente calmo e com temperatura entre 20-25°C.

Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal, com o braço não dominante estendido e apoiado em um travesseiro macio. Após 15 minutos de repouso, o exame era iniciado, sendo o ritmo cardíaco monitorado continuamente por meio do ECG. A artéria braquial foi avaliada e medida em corte longitudinal, logo acima da fossa antecubital, utilizando um sistema de ultrassom de alta resolução (Sequoia® Echocardiography System, versão 6.0, Acuson, Siemens, Vernon, CA, EUA), equipado com um transdutor linear multifrequencial de 7 a 12 MHz para produzir imagens bidimensionais. O centro do vaso foi identificado e o *Doppler* posicionado a 60° em relação a ele. A profundidade e o ganho foram otimizados para identificar o lúmen e a parede do vaso durante cada fase do exame.⁽¹⁶³⁾

A resposta dependente do endotélio foi avaliada pela manobra de hiperemia reativa (HR). Primeiro, uma imagem em repouso foi obtida e um sinal de velocidade *Doppler* pulsado foi registrado. Segundo, com o manguito de PA posicionado no antebraço não dominante do paciente, realizou-se a insuflação a 50 mmHg acima da PAS de repouso, e assim foi mantido durante 5 minutos. Em seguida, procedia-se à rápida deflação do manguito, ocorrendo a desobstrução do fluxo arterial e causando um estado breve de fluxo alto na artéria braquial. Após deflação do manguito, o fluxo arterial foi monitorado durante 15 segundos e o diâmetro da artéria braquial, aos 60 segundos (Figura 6). Todas as imagens foram gravadas em fita VHS para posterior análise.⁽¹⁶³⁾

Figura 6. Técnica esquematizada da DILA

Legenda: DILA – dilatação fluxo-mediada da artéria braquial.

Fonte: Adaptado de Garrido, KU e colaboradores. (2008, p.23).⁽¹⁶⁴⁾

Para análise do diâmetro da artéria braquial, foram selecionadas 6 imagens de cada fase (basal e 60 segundos após a HR) coincidindo com a onda R do ECG. O diâmetro da artéria braquial foi medido no corte longitudinal, com a visualização do lúmen-íntima da parede anterior até a parede posterior. Analisou-se a imagem entre a camada médio-adventícia da parede anterior até a parede posterior, com um *software* que permite medir um segmento da artéria e calcular seu diâmetro médio.^(162, 163)

A DILA é expressa em porcentagem de mudança do diâmetro da artéria após o estímulo físico, de acordo com a fórmula ilustrada a seguir (Figura 7). Considera-se artérias saudáveis àquelas que apresentam valores de DILA na faixa de 5% a 15%.^(165, 166)

Figura 7. Fórmula para análise da função endotelial a partir da técnica da DILA

$$\% \text{ DILA} = \frac{(\text{Diâmetro após HR} - \text{Diâmetro basal HR})}{(\text{Diâmetro basal HR})} \times 100$$

Legenda: DILA – dilatação fluxo-mediada da artéria braquial; HR – hiperemia reativa.

3.4 Randomização

Posteriormente a inclusão dos pacientes no estudo, e a realização de todos os exames (vide tópico 3.3), realizou-se à randomização pela confecção de envelopes opacos. Para melhor “balanceamento” de um dos maiores confundidores da AOS, a obesidade, fizemos uma randomização estratificada separando dois grupos de pacientes: IMC <32 kg/m² e IMC ≥32 kg/m². Este *cutt-off* foi baseado no IMC médio que observamos em nosso estudo prévio em pacientes com SM.⁽⁵⁾

A partir disso, os pacientes foram randomizados para 2 grupos: 1) grupo placebo: constituído por pacientes que foram submetidos a 6 meses de tratamento inefetivo da AOS com dilatador nasal (DN), e 2) grupo CPAP: constituído por pacientes que foram submetidos a 6 meses de tratamento da AOS com o aparelho de CPAP.

Independente do grupo alocado, garantiu-se atenção semelhante a todos os pacientes. Estes foram instruídos a usar o DN ou o CPAP toda noite, durante todo o estudo, e foram acompanhados 1 semana após a randomização e mensalmente nos meses subsequentes. Posteriormente ao seguimento de 6 meses, os pacientes repetiram os exames descritos anteriormente (vide tópico 3.3) (Figura 9). Após a conclusão do estudo, o aparelho de CPAP com o acompanhamento adequado foram oferecidos aos pacientes randomizados para o grupo placebo.

3.4.1 Placebo

O DN - fita adesiva sem propriedade medicamentosa (Respire Melhor[®]; GSK Ltda.) - foi adotado como placebo, pois é altamente aceitável, não exerce efeitos significativos nos eventos respiratórios e promove melhora subjetiva do sono, a qual motiva os pacientes a continuarem o tratamento em longo prazo, garantindo a alta adesão.^(167, 168)

Os pacientes foram orientados a utilizar o DN todas as noites do período de acompanhamento, não descartando quaisquer DN não utilizados e trazendo-os para as consultas pré-definidas. A cada consulta mensal, foi entregue um número limitado de dilatadores para os pacientes e, similarmente a contagem de pílulas, realizou-se a contagem dos dilatadores ainda disponíveis, bem como o número de dias entre uma visita e outra. Posto isso, a adesão foi calculada como porcentagem de uso, por meio da fórmula ilustrada abaixo (Figura 8).

Figura 8. Fórmula utilizada para o cálculo da adesão ao DN

$$\% \text{ Adesão DN} = \frac{\text{Número total de dias de uso real do DN pelo paciente}}{\text{Número total de dias entre cada visita mensal}} \times 100$$

Legenda: DN – dilatador nasal.

3.4.2 CPAP

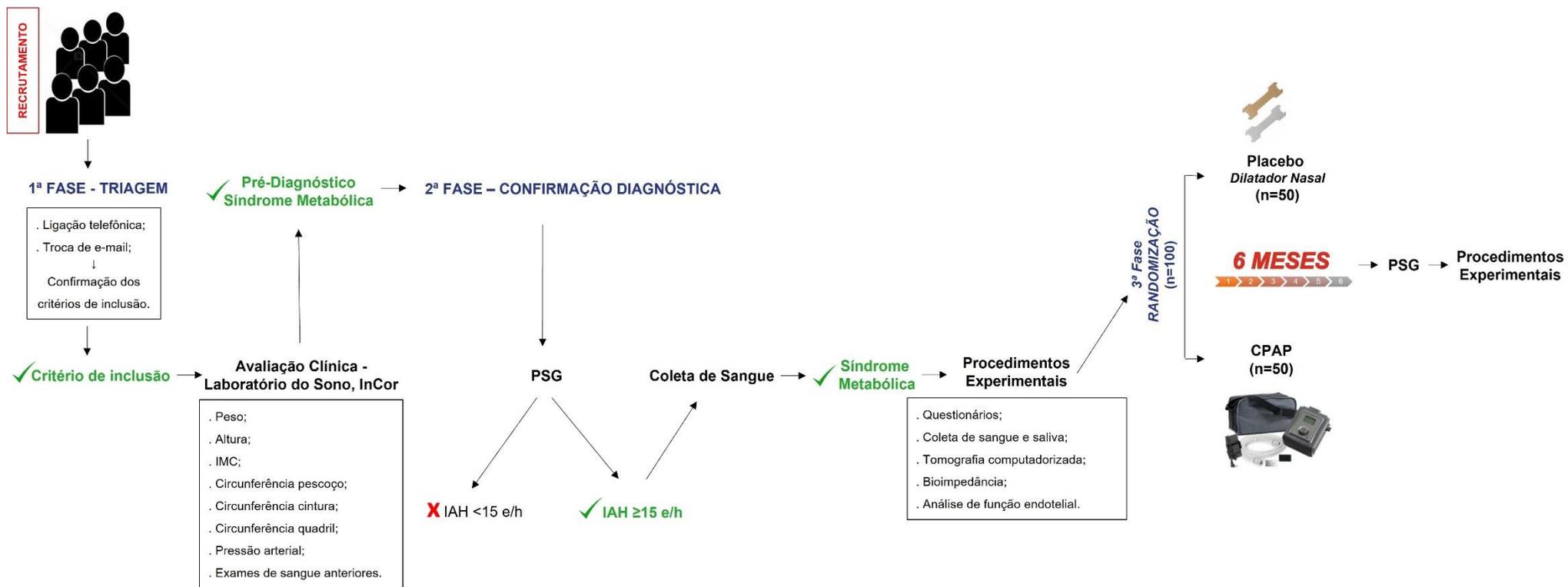
Os pacientes randomizados para o grupo CPAP foram acompanhados durante todo o estudo por uma fisioterapeuta respiratória especialista em sono, altamente treinada e preparada, sendo a única responsável pelo suporte, gerenciamento e solução de problemas técnicos relativos ao CPAP.

Primeiramente, os pacientes receberam o aparelho de CPAP automático REMstar[®] Auto A-Flex System One Serie 50 (Philips Respironics, Inc.), e o utilizaram por uma semana. Seguidamente, os pacientes receberam o aparelho de CPAP REMstar[®] Pro C-Flex System One Serie 50 (Philips Respironics, Inc.),

no qual o percentil 90 de pressão foi fixado nos dados registrados pelo aparelho de CPAP automático. A decisão de estreitar a faixa de pressão foi para garantir uma adaptação eficiente aos pacientes, os quais nunca tiveram contato com o CPAP. No entanto, se necessário, e de acordo com os dados do IAH residual, a amplitude de pressão foi alargada até que o IAH estivesse dentro da normalidade (≤ 5 eventos/h).

Os pacientes foram informados sobre a importância e os benefícios do tratamento com CPAP, além de receberem um treinamento educacional sobre o uso do aparelho e ajuste da máscara nasal. Na primeira semana e mensalmente nos 6 meses subsequentes, foi avaliada a adesão ao tratamento com CPAP por meio da leitura da gravação do cartão de memória SD (SD Card[®]; Philips Respironics, Inc.) pelo programa EncorePro 2 (Philips Respironics, Inc.), que disponibiliza de forma objetiva o número de horas de uso do aparelho pelo paciente.

Figura 9. Desenho experimental do estudo



Legenda: CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; e/h – eventos por hora; IAH – índice de apneia e hipopneia; IMC – índice de massa corporal; PSG – polissonografia.

3.5 Análise Estatística

Nosso desenho de estudo permitiu-nos avaliar os efeitos do tratamento com CPAP na reversibilidade da SM em pacientes com AOS e SM, sem nenhuma interação medicamentosa, dieta e/ou atividade física. Inicialmente, nosso tamanho amostral baseou-se nos resultados de dois estudos, porém um desses foi retratado. Deste modo, nos respaldamos nos resultados preliminares de um único estudo, de cunho observacional, que demonstrou melhoras significativas (até 38%) nos critérios da SM após 2 meses de tratamento com CPAP.⁽¹¹⁾ Supondo um impacto mais discreto do CPAP na SM, especulamos uma reversão de 25% da SM no grupo CPAP versus 5% no grupo placebo. Com um poder de estudo de 80% e nível de significância de 5%, assumindo a randomização 1:1, estimamos um tamanho amostral de 94 pacientes ao total.

O estudo realizou uma análise por intenção de tratar modificada, o que significa que todos os pacientes que tinham os dados disponíveis do desfecho primário foram considerados para análise, independente da adesão aos tratamentos propostos (placebo ou CPAP). O tratamento estatístico dos dados colhidos foi realizado com auxílio do software R 3.6.0 (R Core Team, 2019), adotando um nível de significância de $P < 0,05$. Os dados foram inicialmente analisados quanto a sua distribuição. Para isso, aplicou-se o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov.

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão, mediana (intervalo interquartil), frequência absoluta e frequência relativa, quando apropriados. Para comparação das características basais entre os grupos placebo e CPAP, utilizou-se para as variáveis quantitativas o teste T de *Student* para amostras independentes ou teste de *Mann-Whitney*, quando adequados, e para as variáveis qualitativas, aplicou-se o teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson.

A estimativa do efeito do tratamento foi obtida pela diferença entre o valor final e inicial para todas as variáveis ($\Delta = 6$ meses – basal). Para análise de comparação intragrupos nos momentos pré versus pós-intervenção, e do efeito do tratamento entre os grupos, utilizou-se o modelo de análise de medidas repetidas por meio do modelo misto ou por meio da análise de variância

(ANOVA) não paramétrica, quando propício. O *odds ratio* para a reversão da SM foi calculado por meio de regressão logística.

Vale ressaltar que para todas as variáveis contínuas, as comparações entre os deltas dos grupos foram ajustadas para os valores basais das respectivas variáveis, a fim de evitar regressão aos efeitos médios. Corroborando, com o intuito de evitar vieses em relação a possíveis erros laboratoriais, também realizou-se uma análise de sensibilidade. As análises de sensibilidade foram consideradas apenas para comparações envolvendo as variáveis descritas na tabela 2, com seus respectivos significados biológicos (a maioria delas baseada na faixa mínima de detecção):

Tabela 2 - Análise de sensibilidade

Momento	Variável	Cut-off
Basal	Leptina (pg/mL)	<10
Basal	Adiponectina (pg/mL)	<80
Após 6 meses	Adiponectina (pg/mL)	<80
Basal (07 h e 9 h)	Cortisol salivar (ng/dL)	<60
Basal (16 h e 17 h)	Cortisol salivar (ng/dL)	>3000
Basal	Fígado (HU)	<10

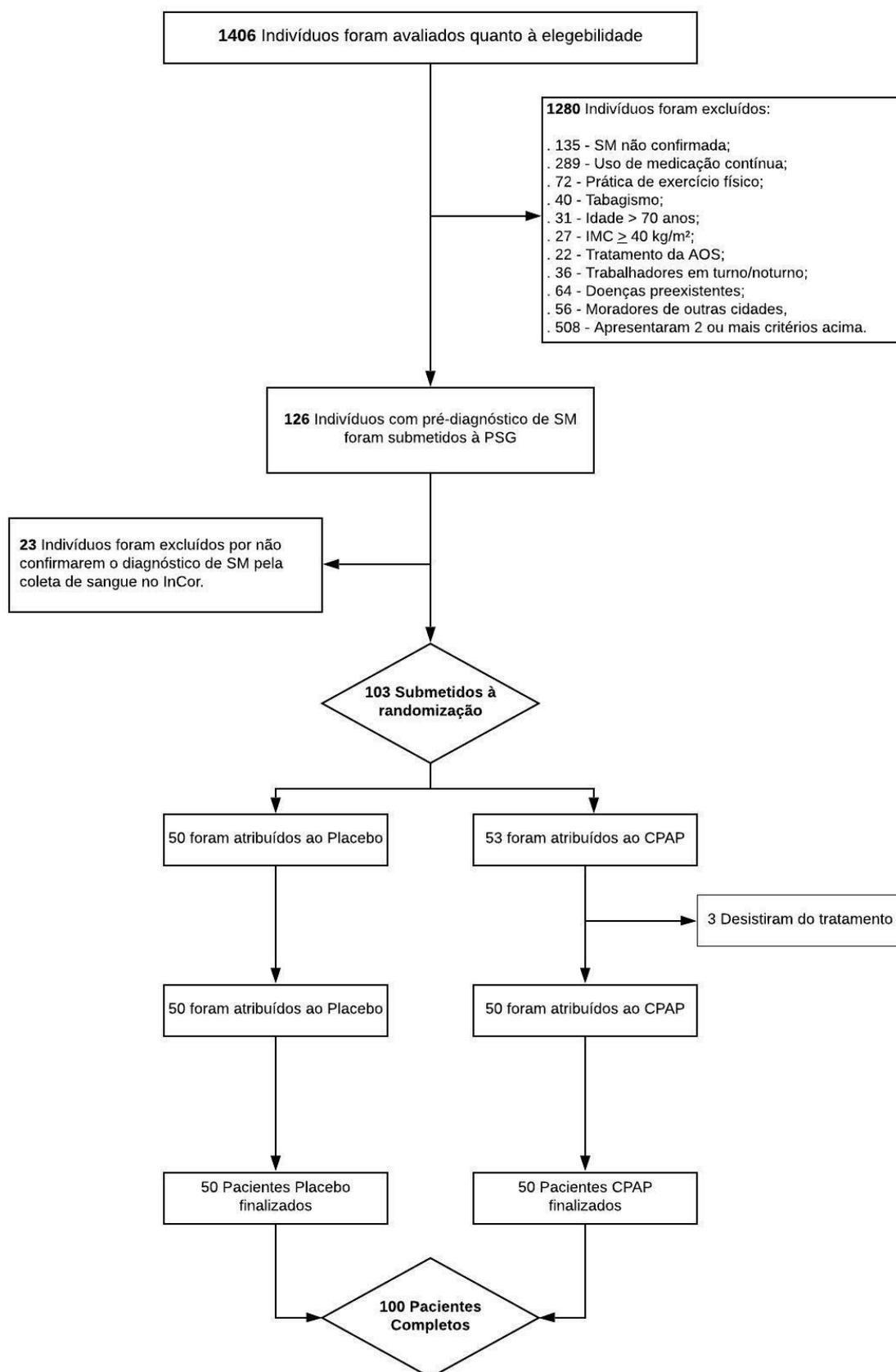
Legenda: *Cut-off* – ponto de corte; HU - unidades Hounsfield.

Por fim, destaca-se que devido ao número reduzido de dados ausentes, não foi realizado a imputação de dados.

4. Resultados

Entre 1º de março de 2015 e 30 de abril de 2019, um total de 1406 indivíduos de ambos os sexos foram inicialmente avaliados quanto à elegibilidade no estudo, a partir de nossa estratégia de ação. Deste total, 1280 foram excluídos por apresentarem algum critério de exclusão. Detalhes do processo de recrutamento, causas de exclusões e randomização, estão demonstrados na figura 10. Os 126 indivíduos restantes, os quais apresentaram o pré-diagnóstico de SM, foram submetidos à PSG para identificação da AOS. Todos os indivíduos confirmaram tal diagnóstico e, seguidamente, realizaram uma nova coleta de sangue no InCor para validação do diagnóstico da SM. Vinte e três indivíduos foram excluídos por não confirmarem o diagnóstico da SM. Os 103 indivíduos restantes foram incluídos no estudo e randomizados para os grupos placebo e CPAP. Inicialmente, os grupos placebo e CPAP foram constituídos por 50 e 53 pacientes, respectivamente. No entanto, no grupo CPAP, 3 pacientes desistiram do tratamento e não compareceram nas avaliações e coletas de exames seguintes. Sendo assim, cada grupo foi composto por 50 pacientes, totalizando uma amostra de 100 pacientes completos.

Figura 10. Fluxograma dos pacientes elegíveis, excluídos, incluídos, randomizados e que finalizaram o protocolo do estudo.



Legenda: AOS – apneia obstrutiva do sono; CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; IMC – índice de massa corporal; PSG – polissonografia; SM – síndrome metabólica.

Na tabela 3 estão reportadas as características basais da população estudada de acordo com o tratamento. Em geral, os pacientes eram predominantemente homens de meia-idade, da raça branca, casados e ativos. Quanto ao perfil clínico, observou-se que os pacientes eram obesos (grau 1) - de acordo com a classificação do IMC – com circunferência da cintura aumentada, hipertensos, com concentrações elevadas de glicose de jejum e triglicérides, e redução dos níveis de HDL-C. Logo, é plausível afirmar que os pacientes apresentavam SM, a qual foi confirmada pela variável “Critérios síndrome metabólica (n°)”. Quanto aos parâmetros relacionados ao sono, verificou-se que os pacientes apresentavam sonolência excessiva diurna, tal como exibiam AOS grave, como demonstrado pelo IAHL. Em relação às demais variáveis objetivas avaliadas pelo exame de PSG, observaram-se alterações na arquitetura do sono e redução da saturação de oxigênio comumente observadas na AOS. Como esperado habitualmente para um estudo randomizado, não foram encontradas diferenças significativas nas variáveis avaliadas no momento basal quando os grupos foram comparados, exceto pela raça. Por ser um estudo randomizado, este dado é basicamente devido ao acaso no processo de aleatorização dos pacientes. No que tange a PA, notou-se uma tendência de aumento no grupo CPAP, porém não atingiu significância estatística.

Tabela 3 - Características basais da população estudada de acordo com o tratamento

Característica	Total (n=100)	Placebo (n=50)	CPAP (n=50)	P-Valor
Idade (anos)	48 ± 9	49 ± 10	48 ± 9	0,60
Sexo masculino – n° (%)	79 (79)	41 (82)	38 (76)	0,62
Raça – n° (%):				0,02
Branca	68 (68)	40 (80)	28 (56)	
Negra	13 (13)	3 (6)	10 (20)	
Parda	19 (19)	7 (14)	12 (24)	
Estado civil – n° (%)				0,12
Solteiro	13 (13)	9 (18)	4 (8)	
Casado ou união estável	78 (78)	35 (70)	43 (86)	
Separado, desquitado, divorciado	8 (8)	6 (12)	2 (4)	
Viúvo	1 (1)	0 (0)	1 (2)	
Consumo de álcool - n° (%)				0,57
Não	37 (37)	19 (38)	18 (36)	
Sim, bebe menos de 4x/semana	62 (62)	30 (60)	32 (64)	
Sim, bebe mais de 4x/semana	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
Tabagismo - n° (%)				0,59
Não	61 (61)	28 (56)	33 (66)	
Ex-fumante há mais de 1 ano	30 (30)	17 (34)	13 (26)	
Ex-fumante há 1 ano ou menos	9 (9)	5 (10)	4 (8)	
Nível de atividade física – n° (%)				0,32
Inativos	14 (14)	9 (18)	5 (10)	
Insuficientemente ativos	34 (34)	14 (28)	20 (40)	
Ativos	52 (52)	27 (54)	25 (50)	
Peso Corporal (kg)	95 (86 - 106)	95 (87 - 107)	96 (85 - 106)	0,64
IMC (kg/m ²)	32,7 (29,6 - 35,5)	32,0 (29,8 - 35,0)	33,1 (29,4 - 35,7)	0,84
Circunferência pescoço (cm)	43 ± 4	43 ± 3	42 ± 4	0,29
Circunferência cintura (cm)	112 (106 - 117)	111 (107 - 117)	113 (105 - 117)	0,27
Circunferência quadril (cm)	113 (108 - 119)	113 (107 - 118)	112 (109 - 119)	0,83
PAS (mmHg)	132 (124 - 147)	130 (123 - 141)	138 (126 - 150)	0,05
PAD (mmHg)	88 ± 10	86 ± 10	90 ± 10	0,06
FC (bpm)	70 (63 - 80)	71 (66 - 80)	66 (63 - 79)	0,18
Glicose jejum (ng/dL)	100 (94 - 112)	100 (94 - 111)	103 (93 - 113)	0,83
HDL-C (mg/dL)	35 (31 - 40)	35 (30 - 39)	36 (31 - 42)	0,38
Triglicerídeos (mg/dL)	198 (152 - 259)	216 (162 - 258)	171 (140 - 268)	0,49
Crítérios síndrome metabólica (n°)	4,0 (3,0 - 4,0)	4,0 (3,0 - 4,0)	4,0 (3,0 - 4,0)	0,54
Parâmetros de Sono				
Escala de sonolência de <i>Epworth</i>	13,0 (10,0 - 17,0)	14,0 (11,0 - 16,0)	13,0 (9,0 - 17,8)	0,77
IAH (eventos/hora)	57 (33 - 82)	49 (33 - 76)	62 (35 - 89)	0,14
Estágio N1 do sono NREM (%TTS)	5,2 (2,7 - 9,2)	5,8 (3,1 - 9,4)	4,5 (2,4 - 8,7)	0,41
Estágio N2 do sono NREM (%TTS)	61,8 ± 13,1	60,0 ± 12,7	63,4 ± 13,3	0,19
Estágio N3 do sono NREM (%TTS)	15,5 (9,3 - 22,9)	15,9 (12,4 - 22,6)	13,8 (4,9 - 23,1)	0,09
Estágio REM do sono (%TTS)	15,2 ± 6,1	14,8 ± 6,4	15,6 ± 5,9	0,52
Saturação de oxigênio (%)	93 (91 - 94)	92 (91 - 94)	93 (91 - 94)	0,49
Saturação de oxigênio <90% (%)	6,3 (1,6 - 31,6)	7,5 (2,0 - 31,6)	5,5 (1,2 - 30,1)	0,74

Teste T de *Student* para amostras independentes ou Teste de *Mann-Whitney* foram adotados para comparação dos dados quantitativos. Para os dados qualitativos utilizou-se o Teste χ^2 de Pearson. Dados apresentados em média ± desvio-padrão, mediana (intervalo interquartil) ou frequência absoluta e frequência relativa, com resultados significativos para $P < 0,05$.

Legenda: CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; FC – frequência cardíaca; HDL-C – lipoproteína de alta densidade ligada ao colesterol; IAH – índice de apneia e hipopneia; IMC – índice de massa corporal; N1 – estágio 1 do sono NREM; N2 – estágio 2 do sono NREM; N3 – estágio 3 do sono NREM; NREM – não REM; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; REM – movimento rápido dos olhos; TTS – tempo total de sono.

4.1 Adesão ao tratamento

A fim de atestar que os resultados obtidos se referem ao efeito da intervenção proposta, avaliamos a adesão dos grupos aos seus respectivos tratamentos. Assim, verificamos que a adesão média ao CPAP foi de $5,5 \pm 1,5$ horas por noite e ao DN de 97 ± 4 %. Tal resultado demonstra que a adesão foi satisfatória para ambos os grupos.

4.2 Efeito do tratamento com CPAP *versus* placebo sobre o estilo de vida e variáveis antropométricas

Com a intenção de evitar que os pacientes realizassem mudanças significativas em seus estilos de vida, e que isso refletisse em variações antropométricas, os avaliamos subjetivamente a partir de questionários, tal como realizamos as medidas antropométricas, cujos dados estão demonstrados na tabela 4.

Podemos verificar que não houve diferenças significativas intragrupos e entre os grupos, quando avaliado o nível de atividade física e o hábito alimentar. No que se refere as variáveis antropométricas, verificou-se uma redução da circunferência do pescoço no momento pós em relação ao momento pré no grupo CPAP ($P=0,02$). Entretanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 4 - Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo sobre o estilo de vida e variáveis antropométricas

	Placebo				CPAP				P-Valor [†]
	Pré	Pós	Delta	P-Valor [*]	Pré	Pós	Delta	P-Valor [*]	
Estilo de Vida									
Nível de atividade física (min/sem)	180 (60 - 369)	190 (83 - 465)	0,0 (-84,7 - 232,5)	0,25	165 (80 - 375)	188 (53 - 405)	-20,0 (-87,5 - 153,7)	0,84	0,35
Hábito alimentar									
Quilocalorias total (kcal)	2278 (1767 - 3045)	2235 (1678 - 2682)	200,2 (-607,3 - 370,1)	0,19	2029 (1652 - 2574)	2023 (1583 - 2492)	-83,3 (-348,4 - 362,5)	0,55	0,69
Carboidratos (%)	53 ± 7	53 ± 7	0,40 ± 7,96	0,73	55 ± 7	54 ± 8	-1,0 ± 8,5	0,36	0,93
Proteínas (%)	17 (15 - 19)	17 (15 - 20)	-0,10 (-1,39 - 2,62)	0,61	17 (15 - 18)	18 (16 - 21)	0,71 (-0,92 - 3,28)	0,14	0,54
Lipídeos (%)	30 ± 6	29 ± 6	-0,83 ± 6,70	0,35	28 ± 6	28 ± 6	-0,19 ± 5,91	0,83	0,62
Fibras (g)	22 (16 - 30)	22 (17 - 29)	0,26 (-4,74 - 3,98)	0,88	20 (16 - 27)	22 (16 - 27)	-0,53 (-6,53 - 8,10)	0,46	0,93
Cálcio (mg)	934 (651 - 1163)	955 (668 - 1138)	-42,6 (-249,1 - 166,4)	0,76	780 (605 - 1080)	681 (517 - 987)	-71,3 (-231,5 - 177,8)	0,10	0,43
Potássio (mg)	3153 (2115 - 4065)	3220 (2451 - 3925)	53,5 (-637,1 - 444,1)	0,47	3006 (2436 - 3393)	2859 (2142 - 3751)	2,60 (-626,0 - 683,7)	0,95	0,95
Sódio (mg)	2554 (1891 - 3750)	2537 (1817 - 3379)	327,8 (-878,7 - 520,9)	0,27	2378 (1753 - 3345)	2463 (1800 - 3286)	61,2 (-352,3 - 587,7)	0,74	0,37
Antropometria									
Peso corporal (kg)	95 (87 - 107)	95 (86 - 106)	0,18 (-2,00 - 1,76)	0,68	96 (85 - 106)	94 (86 - 106)	0,43 (-1,80 - 1,90)	0,35	0,45
IMC (kg/m ²)	32,0 (29,8 - 35,0)	32,2 (30,0 - 35,3)	0,02 (-0,66 - 0,62)	0,88	33,0 (29,4 - 35,6)	32,4 (29,1 - 35,7)	0,15 (-0,61 - 0,75)	0,65	0,57
Circunferência pescoço (cm)	43,1 ± 3,4	42,7 ± 3,6	-0,41 ± 1,40	0,07	42,3 ± 4,0	41,8 ± 3,4	-0,52 ± 1,83	0,02	0,49
Circunferência quadril (cm)	113 (107 - 118)	112 (107 - 120)	0,0 (-1,4 - 1,8)	0,78	112 (109 - 119)	112 (106 - 118)	-0,08 (-3,5 - 1,4)	0,07	0,25

Dados apresentados em média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), com resultados significativos para P<0,05. Os valores de P em negrito indicam significância estatística.

Delta: estimativa do efeito do tratamento (valor da variável no momento pós - valor da variável no momento pré). **Delta: Note que a mediana das diferenças não é igual à diferença das medianas.**

* Para comparação entre os momentos pré e pós em cada grupo.

† Para comparação entre os grupos, ajustada para os valores basais de cada variável.

Legenda: CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; IMC – índice de massa corporal.

4.3 Efeito do tratamento com CPAP *versus* placebo sobre os parâmetros de sono

Na tabela 5 estão expostos os dados referentes ao efeito do tratamento com CPAP *versus* placebo sobre os parâmetros subjetivos e objetivos do sono. No que tange os parâmetros objetivos do sono, podemos observar a repercussão positiva do tratamento com CPAP em relação ao placebo, com destaque para a redução do IAH ($P<0,001$), IDH ($P<0,001$) e dos estágios mais superficiais do sono: N1 ($P=0,006$) e N2 ($P=0,04$), em contrapartida ao aumento dos estágios mais profundos do sono, N3 ($P=0,005$) e REM ($P<0,001$). Quanto a variável saturação de oxigênio $<90\%$, também evidenciamos melhora no grupo CPAP ($P<0,001$). Vale ressaltar que o grupo CPAP também apresentou diferenças intragrupo quando avaliado o IAH ($P<0,001$), IDH ($P<0,001$), TTS ($P=0,02$), estágios N2 ($P<0,001$), N3 ($P=0,001$) e REM ($P<0,001$), saturação de oxigênio ($P<0,001$) e saturação de oxigênio $<90\%$ ($P<0,001$).

Em relação ao nível de sonolência diurna, foram observadas diferenças significativas entre os grupos ($P<0,001$), tal qual intragrupos. Verificou-se que ambos os grupos apresentaram redução da sonolência diurna quando comparado os momentos pré e pós-tratamento ($P<0,001$). Este resultado comprova o efeito placebo promovido pelo uso do DN, além de vir ao encontro de nossos achados anteriores,^(167, 168) que demonstram o impacto do DN em melhorar a sonolência diurna, mas não a gravidade da AOS.

Tabela 5 - Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo sobre os parâmetros de sono

	Placebo				CPAP				P-Valor [†]
	Pré	Pós	Delta	P-Valor [*]	Pré	Pós	Delta	P-Valor [*]	
Escala de sonolência de <i>Epworth</i>	14 (11 - 16)	11 (6 - 15)	-1 (-5 - 0)	<0,001	13 (9 - 18)	6 (3 - 8)	-6 (-9, -3)	<0,001	<0,001
IAH – eventos/hora	49 (33 - 76)	51 (32 - 69)	4,3 (-15,6 - 13,4)	0,50	62 (35 - 89)	5 (2 - 8)	-48,6 (-76,8, -33,6)	<0,001	<0,001
IDH – eventos/hora	43 (29 - 71)	44 (31 - 59)	1,1 (-15,5 - 13,9)	0,76	54 (35 - 88)	19 (11 - 28)	-36,3 (-55,0, -17,0)	<0,001	<0,001
TTS (h)	6,5 (5,9 - 7,2)	6,6 (5,8 - 7,0)	-0,15 (-0,50 - 0,77)	0,96	6,9 (6,3 - 7,4)	6,4 (6,0 - 7,2)	-0,40 (-1,30 - 0,40)	0,02	0,69
Eficiência do sono (%)	89 (79 - 95)	89 (81 - 94)	-1,1 (-6,0 - 4,3)	0,45	92 (87 - 95)	92 (87 - 96)	0,8 (-3,2 - 3,3)	0,94	0,08
Estágio N1 do sono NREM (%TTS)	5,8 (3,1 - 9,4)	6,7 (3,3 - 16,8)	0,05 (-3,02 - 8,78)	0,27	4,5 (2,4 - 8,7)	4,9 (2,9 - 8,4)	0,30 (-3,60 - 3,20)	0,94	0,006
Estágio N2 do sono NREM (%TTS)	60,0 ± 12,7	57,7 ± 12,1	-2,2 ± 12,2	0,22	63,4 ± 13,3	54,6 ± 9,0	-8,7 ± 14,4	<0,001	0,04
Estágio N3 do sono NREM (%TTS)	15,9 (12,4 - 22,6)	16,8 (10,5 - 22,6)	-0,4 (-7,6 - 4,0)	0,29	13,8 (4,9 - 23,1)	19,4 (14,3 - 25,6)	5,4 (-3,3 - 13,2)	0,001	0,005
Estágio REM do sono (%TTS)	14,8 ± 6,4	14,7 ± 6,4	-0,07 ± 5,24	0,93	15,6 ± 5,9	18,9 ± 5,8	3,2 ± 7,4	<0,001	<0,001
Saturação de oxigênio (%)	92 (91 - 94)	92 (92 - 94)	-0,25 (-0,70 - 1,00)	0,64	93 (91 - 94)	95 (94 - 96)	2,15 (1,20 - 3,55)	<0,001	0,65
Saturação de oxigênio <90% (%)	7,5 (2,0 - 31,6)	11,5 (1,6 - 22,8)	0,11 (-8,57 - 5,04)	0,90	5,5 (1,2 - 30,1)	0,03 (0,00 - 0,58)	-5,6 (-30,41, -1,25)	<0,001	<0,001

Dados apresentados em média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), com resultados significativos para P<0,05. Os valores de P em negrito indicam significância estatística.

Delta: estimativa do efeito do tratamento (valor da variável no momento pós - valor da variável no momento pré). **Delta: Note que a mediana das diferenças não é igual à diferença das medianas.**

* Para comparação entre os momentos pré e pós em cada grupo.

† Para comparação entre os grupos, ajustada para os valores basais de cada variável.

Legenda: CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; IAH – índice de apneia e hipopneia; IDH – índice de despertares; N1 – estágio 1 do sono NREM; N2 – estágio 2 do sono NREM; N3 – estágio 3 do sono NREM; NREM – não REM; REM – movimento rápido dos olhos; TTS – tempo total de sono.

4.4 Efeito do tratamento com CPAP versus placebo na reversão da SM

Na tabela 6 estão demonstrados os dados referentes ao desfecho primário do nosso estudo. Podemos observar que o tratamento com CPAP durante 6 meses reverteu a SM em 18% dos pacientes, em comparação a 4% do grupo placebo ($P=0,04$); isto é, 9 dos 50 pacientes que compunham o grupo CPAP deixaram de apresentar SM, enquanto no grupo placebo isto foi observado somente em 2 pacientes. Frente ao exposto, verificamos que o tratamento a médio prazo com CPAP foi capaz de promover um aumento de 5,27 vezes na chance de reverter a SM.

Tabela 6 - Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo na reversão da SM

Critério Geral SM - Pós-intervenção	Efeito do Tratamento		Odds Ratio (IC 95%)	P-Valor
	Placebo	CPAP		
Não	2/50 (4%)	9/50 (18%)	5,27 (1,27-35,86)	0,04
Sim	48/50 (96%)	41/50 (82%)		

Odds ratio utilizando como referência a resposta “Sim” para a variável “Critério Geral SM – Pós-intervenção”, e o grupo placebo. Resultados significativos para $P<0,05$.

Legenda: CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; IC – intervalo de confiança; SM – síndrome metabólica.

Acrescentando aos resultados supradescritos, identificamos que nenhum critério individual da SM impulsionou essa resposta nos pacientes que reverteram a SM (Figura 11). A reversão da SM foi observada, principalmente, nos pacientes que apresentavam 3 critérios da SM no início do estudo (78% no grupo CPAP). Constatamos também que o número de critérios da SM diminuiu no grupo CPAP de $3,7\pm 0,6$ no início do estudo para $3,2\pm 0,9$ em 6 meses ($P=0,008$), permanecendo estável no grupo placebo ($3,7\pm 0,6$ versus $3,8\pm 0,8$, respectivamente; $P=0,88$). A diferença média dos critérios da SM foi de $-0,42\pm 0,95$ no grupo CPAP e $0,02\pm 0,80$ no grupo placebo ($P=0,01$).

Figura 11. Reversão dos critérios da SM

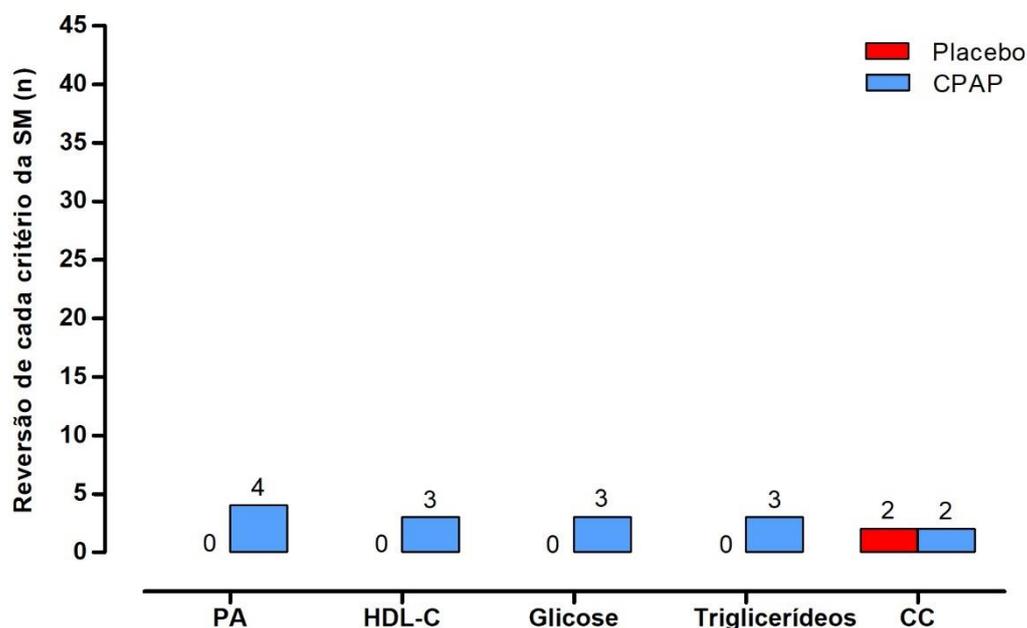


Gráfico demonstrativo do número de pacientes que reverteram 1 ou mais critérios da SM, considerando somente aqueles que reverteram o diagnóstico de SM.

Legenda: CC – circunferência da cintura; CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; HDL-C - lipoproteína de alta densidade ligada ao colesterol; PA – pressão arterial; SM – síndrome metabólica.

Embora a reversão da SM seja caracterizada pela redução do número de critérios, de modo que este totalize 2 ou menos, observamos que muitos dos pacientes apresentaram redução de 1 ou mais critérios, porém ainda se inseriam na definição diagnóstica de SM.

De acordo com a tabela 7, nota-se que o grupo CPAP apresentou reduções significativas da circunferência da cintura ($P=0,03$), PAS ($P<0,001$) e PAD ($P<0,001$) no momento pós em relação ao momento pré. Contudo, comparado ao placebo, o tratamento com CPAP não promoveu alterações significativas nos critérios avaliados. É digno de nota que previamente ao ajuste das variáveis para seus valores basais, havíamos observado reduções significativas da PAS e PAD quando comparado os grupos CPAP e placebo.

Independente da reversibilidade da SM, os dados sobre o *status* da SM e seus critérios individuais (reversão, manutenção e desenvolvimento), após os 6 meses de tratamento com CPAP ou placebo, estão ilustrados na figura 12. Não observamos diferenças na proporção de indivíduos que desenvolveram um ou mais critérios adicionais da SM durante o estudo.

Tabela 7 – Efeito do tratamento vs. placebo sobre os critérios da SM

	Placebo				CPAP				P-Valor†
	Pré	Pós	Delta	P-Valor*	Pré	Pós	Delta	P-Valor*	
Circunferência cintura (cm)	111 (107 - 117)	112 (106 - 117)	0,2 (-1,3 - 1,3)	0,87	113 (105 - 117)	110 (103 - 116)	-1,2 (-3,9 - 1,7)	0,03	0,30
PAS (mmHg)	130 (123 - 141)	130 (123 - 135)	-0,7 (-8,6 - 5,8)	0,46	138 (126 - 150)	128 (119 - 143)	-7,5 (-13,3, -0,62)	<0,001	0,18
PAD (mmHg)	86 ± 10	85 ± 9	-1 ± 8	0,25	90 ± 10	85 ± 11	-5 ± 8	<0,001	0,06
Glicose jejum (ng/dL)	100 (94 - 111)	102 (95 - 110)	0,0 (-6,7 - 5,0)	0,66	103 (93 - 113)	100 (92 - 113)	-2,0 (-8,0 - 4,0)	0,40	0,79
HDL-C (mg/dL)	35 (30 - 39)	34 (31 - 41)	0,0 (-3,0 - 3,0)	0,74	36 (31 - 42)	38 (31 - 43)	1,0 (-3,0 - 3,0)	0,31	0,46
Triglicerídeos (mg/dL)	216 (162 - 257)	216 (173 - 251)	2,5 (-19,2 - 37,7)	0,82	171 (140 - 268)	177 (129 - 223)	-12,0 (-59,0 - 28,0)	0,12	0,22

Dados apresentados em média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), com resultados significativos para P<0,05. Os valores de P em negrito indicam significância estatística.

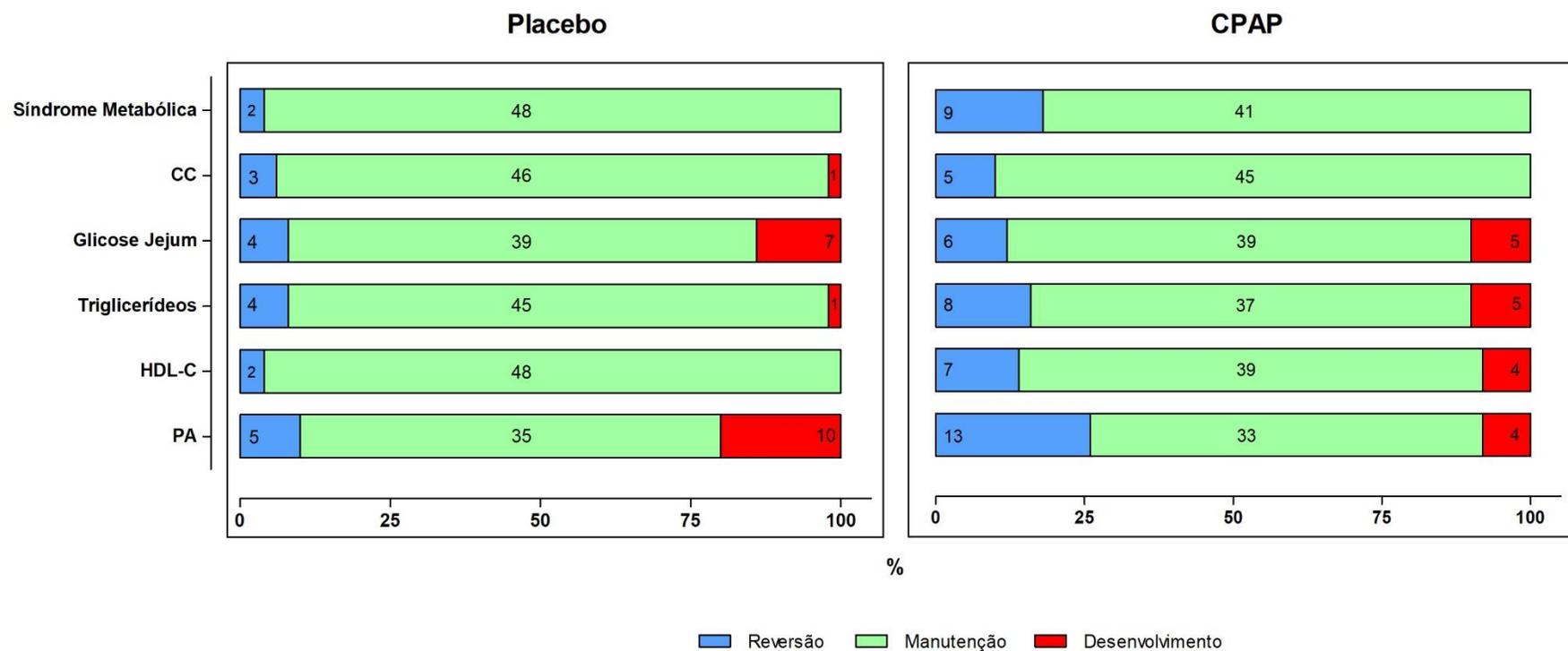
Delta: estimativa do efeito do tratamento (valor da variável no momento pós - valor da variável no momento pré). **Delta: Note que a mediana das diferenças não é igual à diferença das medianas.**

* Para comparação entre os momentos pré e pós em cada grupo.

† Para comparação entre os grupos, ajustada para os valores basais de cada variável.

Legenda: CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; HDL-C – lipoproteína de alta densidade ligada ao colesterol; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica.

Figura 12. Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo sobre o *status* da SM e seus critérios individuais



De acordo com os grupos, cada barra contém o número de pessoas que reverteram, mantiveram ou desenvolveram síndrome metabólica e cada um de seus critérios individuais.

Legenda: CC - circunferência da cintura; CPAP - pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; HDL-C: – lipoproteína de alta densidade ligada ao colesterol; PA – pressão arterial; SM – síndrome metabólica.

4.5 Efeito do tratamento com CPAP *versus* placebo sobre o perfil metabólico e inflamatório

A tabela 8 compreende os dados obtidos a partir da análise das amostras biológicas de sangue e saliva. Em relação a análise intragrupo, verificou-se que o grupo CPAP apresentou uma redução significativa do colesterol total ($P=0,007$), colesterol não-HDL ($P=0,008$) e VLDL-C ($P=0,02$), em contrapartida ao aumento dos marcadores de dano hepático, TGP ($P=0,01$) e TGO ($P=0,004$); os quais também aumentaram no grupo placebo ($P=0,004$ e $P=0,009$, respectivamente). Quanto a análise entre os grupos, não foram encontradas diferenças significativas.

Tabela 8 – Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo sobre o perfil metabólico e inflamatório

	Placebo				CPAP				P-Valor†
	Pré	Pós	Delta	P-Valor*	Pré	Pós	Delta	P-Valor*	
Insulina jejum (mU/L)	21,0 (14,0 - 28,0)	18,0 (14,0 - 28,0)	-1,0 (-5,5 - 5,0)	0,74	17,5 (12,2 - 23,7)	16,5 (13,0 - 24,7)	-1,0 (-6,0 - 3,7)	0,55	0,12
HOMA-IR	5,05 (3,27 - 8,10)	4,60 (3,60 - 7,00)	-0,10 (-1,60 - 1,05)	0,77	4,30 (3,00 - 6,40)	4,40 (2,95 - 5,97)	-0,20 (-1,70 - 0,70)	0,56	0,23
Colesterol total (mg/dL)	203 (186 - 236)	210 (178 - 238)	0,0 (-14,2 - 15,5)	0,94	212 (185 - 230)	190 (174 - 227)	-9,0 (-28,7 - 13,7)	0,007	0,38
Colesterol não HDL (mg/dL)	165 (150 - 199)	176 (143 - 202)	-3,0 (-13,7 - 14,0)	0,96	173 (142 - 193)	155 (138 - 185)	-7,5 (-26,7 - 9,7)	0,008	0,31
VLDL-C (mg/dL)	36 (31 - 44)	35 (31 - 44)	0,0 (-3,7 - 4,0)	0,55	31 (27 - 44)	30 (24 - 36)	-3,0 (-8,0 - 3,0)	0,02	0,16
LDL-C (mg/dL)	129 (116 - 156)	128 (114 - 159)	-0,5 (-13,7 - 11,7)	0,87	134 (111 - 153)	127 (105 - 142)	-5,0 (-21,0 - 10,2)	0,12	0,49
TSH (mUI/L)	2,35 (1,52 - 3,30)	2,10 (1,63 - 3,08)	0,00 (-0,38 - 0,30)	0,16	2,00 (1,63 - 2,80)	2,25 (1,52 - 3,10)	0,00 (-0,30 - 0,55)	0,32	0,26
PCR (mg/dL)	0,33 (0,19 - 0,52)	0,28 (0,18 - 0,45)	-0,03 (-0,09 - 0,03)	0,15	0,30 (0,19 - 0,53)	0,29 (0,18 - 0,60)	0,01 (-0,06 - 0,10)	0,90	0,34
TGP (U/L)	14 (7 - 20)	16 (10 - 23)	2,0 (-2,0 - 5,7)	0,004	14 (7 - 23)	16 (11 - 23)	0,0 (-4,0 - 5,5)	0,01	0,35
TGO (U/L)	18 (13 - 23)	21 (15 - 24)	2,0 (-2,0 - 5,0)	0,009	19 (13 - 23)	20 (16 - 27)	1,0 (-2,0 - 7,0)	0,004	0,13
Adiponectina (pg/mL)	553 (377 - 988)	665 (412 - 992)	116 (-217 - 350)	0,78	739 (555 - 1093)	641 (410 - 1132)	-74 (-330 - 272)	0,19	0,83
Leptina (pg/mL)	146 (95 - 207)	105 (82 - 236)	-4,2 (-31,5 - 35,7)	0,18	98 (68 - 213)	102 (62 - 184)	-1,5 (-33,3 - 22,9)	0,76	0,86
Cortisol salivar – 7h (ng/dL)	219 (128 - 389)	205 (130 - 396)	6,8 (-202,3 - 206,9)	0,69	200 (127 - 307)	191 (145 - 378)	30,9 (-96,0 - 152,3)	0,74	0,42
Cortisol salivar – 16h (ng/dL)	87 (50 - 120)	72 (31 - 105)	-6,4 (-63,1 - 45,9)	0,16	60 (44 - 107)	64 (44 - 92)	3,8 (-35,1 - 30,5)	0,85	0,39
Cortisol salivar – 23h (ng/dL)	34 (24 - 66)	33 (24 - 51)	-0,5 (-21,6 - 13,9)	0,42	26 (24 - 62)	29 (24 - 45)	0,0 (-17,2 - 13,4)	0,51	0,20

Dados apresentados em média \pm desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), com resultados significativos para $P < 0,05$. Os valores de P em negrito indicam significância estatística.

Delta: estimativa do efeito do tratamento (valor da variável no momento pós - valor da variável no momento pré). **Delta: Note que a mediana das diferenças não é igual à diferença das medianas.**

* Para comparação entre os momentos pré e pós em cada grupo.

† Para comparação entre os grupos, ajustada para os valores basais de cada variável.

Legenda: CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; HOMA-IR – índice de resistência insulínica; LDL-C – lipoproteína de baixa densidade ligada ao colesterol; PCR – proteína-C-reativa; TGO – transaminase glutâmico-oxalacética; TGP - transaminase glutâmico-pirúvica; TSH – hormônio estimulador da tireoide; VLDL-C – lipoproteína de muito baixa densidade ligada ao colesterol.

4.6 Efeito do tratamento com CPAP *versus* placebo na composição corporal

No que se concerne as variáveis referentes a composição corporal (tabela 9), não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Contudo, quando realizado a análise intragrupo, verificou-se que o grupo placebo apresentou alterações significativas na massa músculo esquelética ($P=0,02$), taxa metabólica basal ($P=0,01$), água intracelular ($P=0,02$), água extracelular ($P=0,03$), água corporal total ($P=0,01$), água perna direita ($P=0,01$), água perna esquerda ($P=0,001$), massa magra perna direita ($P=0,01$) e massa magra perna esquerda ($P<0,001$).

Tabela 9 – Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo na composição corporal

	Placebo				CPAP				P-Valor†
	Pré	Pós	Delta	P-Valor*	Pré	Pós	Delta	P-Valor*	
Massa músculo esquelética (kg)	36,7 (32,3 - 40,3)	37,2 (33,3 - 41,4)	-0,05 (-1,07 - 2,00)	0,02	37,5 (31,3 - 40,2)	37,3 (31,5 - 40,6)	0,25 (-0,67 - 1,07)	0,87	0,36
Massa de gordura (kg)	31,8 (27,1 - 39,3)	32,4 (26,4 - 39,4)	-0,6 (-3,3 - 1,8)	0,46	31,9 (25,4 - 37,5)	31,7 (24,9 - 38,5)	-0,4 (-2,9 - 2,4)	0,54	0,85
Percentual de gordura (%)	34 ± 7	34 ± 8	-0,5 ± 3,2	0,23	33 ± 7	33 ± 8	-0,5 ± 3,3	0,19	0,90
Área de gordura visceral (cm ²)	129,8 (108,8 - 161,7)	135,4 (105,3 - 152,3)	-0,75 (-18,8 - 8,1)	0,59	120,3 (103,4 - 140,3)	123,4 (107,9 - 145,9)	-3,2 (-12,5 - 12,4)	0,90	0,92
Taxa metabólica basal (kcal)	1761 (1614 - 1903)	1779 (1656 - 1941)	1,5 (-38,2 - 70,0)	0,01	1808 (1569 - 1895)	1787 (1582 - 1915)	7,5 (-30,0 - 35,7)	0,91	0,36
Água intracelular (L)	29,7 (26,3 - 32,4)	30,0 (27,0 - 33,4)	0,05 (-0,78 - 1,55)	0,02	30,3 (25,5 - 32,3)	30,2 (25,7 - 32,7)	0,20 (-0,55 - 0,78)	0,89	0,37
Água extracelular (L)	17,2 (16,0 - 19,2)	17,4 (16,6 - 19,8)	0,0 (-0,30 - 0,78)	0,03	18,0 (15,0 - 19,0)	17,7 (15,4 - 19,7)	0,1 (-0,2 - 0,4)	0,92	0,50
Água corporal total (L)	46,9 (42,4 - 51,9)	47,6 (43,8 - 53,4)	0,2 (-1,1 - 2,2)	0,01	48,7 (40,7 - 51,4)	48,2 (41,1 - 52,3)	0,2 (-1,0 - 1,0)	0,92	0,39
Análise da água segmentar									
Água braço direito (L)	2,8 (2,6 - 3,1)	2,8 (2,5 - 3,2)	-0,01 (-0,11 - 0,11)	0,87	2,7 (2,4 - 3,0)	2,8 (2,3 - 3,0)	0,03 (-0,06 - 0,10)	0,16	0,34
Água braço esquerdo (L)	2,8 (2,4 - 3,1)	2,7 (2,5 - 3,1)	-0,01 (-0,11 - 0,10)	0,60	2,7 (2,4 - 2,9)	2,7 (2,3 - 2,9)	0,02 (-0,06 - 0,08)	0,31	0,67
Água tronco (L)	21,8 (20,2 - 24,0)	21,5 (20,1 - 24,1)	-0,10 (-0,57 - 0,60)	0,61	21,2 (19,1 - 23,1)	21,7 (18,8 - 23,1)	0,10 (-0,30 - 0,50)	0,14	0,42
Água perna direita (L)	7,8 (7,0 - 9,1)	8,0 (7,4 - 9,4)	0,1 (-0,3 - 0,6)	0,01	8,3 (6,6 - 8,9)	8,3 (6,9 - 9,1)	0,0 (-0,3 - 0,3)	0,95	0,45
Água perna esquerda (L)	7,6 (6,8 - 8,8)	8,0 (7,0 - 9,3)	0,1 (-0,2 - 0,6)	0,001	8,2 (6,8 - 8,8)	8,1 (6,8 - 8,9)	0,0 (-0,3 - 0,2)	0,84	0,07
Análise da massa magra segmentar									
Massa magra braço direito (kg)	3,6 (3,3 - 4,0)	3,6 (3,2 - 4,1)	-0,02 (-0,14 - 0,13)	0,87	3,5 (3,0 - 3,9)	3,6 (3,0 - 3,9)	0,04 (-0,07 - 0,13)	0,12	0,31
Massa magra braço esquerdo (kg)	3,6 (3,1 - 4,0)	3,5 (3,2 - 4,0)	-0,01 (-0,14 - 0,12)	0,57	3,5 (3,1 - 3,8)	3,5 (3,0 - 3,7)	0,02 (-0,07 - 0,10)	0,30	0,66
Massa magra tronco (kg)	28,0 (25,9 - 30,8)	27,7 (25,7 - 31,2)	-0,20 (-0,70 - 0,70)	0,65	27,2 (24,5 - 29,7)	28,0 (24,1 - 29,7)	0,15 (-0,40 - 0,70)	0,13	0,43
Massa magra perna direita (kg)	10,1 (9,0 - 11,7)	10,4 (9,4 - 12,1)	0,15 (-0,47 - 0,77)	0,01	10,7 (8,5 - 11,4)	10,7 (8,9 - 11,7)	0,09 (-0,44 - 0,47)	0,98	0,45
Massa magra perna esquerda (kg)	9,8 (8,7 - 11,2)	10,3 (9,0 - 12,0)	0,24 (-0,34 - 0,79)	<0,001	10,6 (8,7 - 11,3)	10,4 (8,8 - 11,5)	0,03 (-0,48 - 0,36)	0,82	0,07

Dados apresentados em média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), com resultados significativos para P<0,05. Os valores de P em negrito indicam significância estatística.

Delta: estimativa do efeito do tratamento (valor da variável no momento pós - valor da variável no momento pré). **Delta: Note que a mediana das diferenças não é igual à diferença das medianas.**

*Para comparação entre os momentos pré e pós em cada grupo.

†Para comparação entre os grupos, ajustada para os valores basais de cada variável.

Legenda: CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores.

4.7 Efeito do tratamento com CPAP *versus* placebo na gordura abdominal visceral, subcutânea e hepática

Em relação aos dados referentes à análise da gordura abdominal visceral, subcutânea e hepática, verificou-se que o grupo CPAP apresentou uma redução significativa da gordura abdominal visceral quando comparado ao grupo placebo ($P=0,02$) (tabela 10). Já quando avaliado a gordura abdominal subcutânea (tabela 10) e a DHGNA (tabela11), não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 10 - Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo na gordura abdominal visceral e subcutânea

	Placebo				CPAP				P-Valor [†]
	Pré	Pós	Delta	P-Valor*	Pré	Pós	Delta	P-Valor*	
Gordura abdominal visceral (cm ²)	250,0 (204,0 - 325,0)	260,0 (204,0 - 320,0)	4,0 (-13,0 - 19,0)	0,33	260,0 (187,5 - 298,7)	251,5 (187,5 - 292,0)	-6,0 (-24,2 - 14,0)	0,33	0,02
Gordura abdominal subcutânea (cm ²)	230,2 ± 83,9	227,4 ± 81,7	-2,7 ± 20,4	0,40	213,5 ± 88,1	209,9 ± 91,8	-3,5 ± 25,5	0,29	0,79

Dados apresentados em média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), com resultados significativos para P<0,05. Os valores de P em negrito indicam significância estatística.

Delta: estimativa do efeito do tratamento (valor da variável no momento pós - valor da variável no momento pré). **Delta: Note que a mediana das diferenças não é igual à diferença das medianas.**

* Para comparação entre os momentos pré e pós em cada grupo.

† Para comparação entre os grupos, ajustada para os valores basais de cada variável.

Legenda: CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores.

Tabela 11 – Prevalência de DHGNA de acordo com dois critérios diagnósticos

	Placebo			CPAP		
	Pré	Pós	P-Valor*	Pré	Pós	P-Valor*
Atenuação hepática – atenuação esplênica <-10 HU	34,7%	26,5%	0,28	28,3%	28,3%	>0,99
Atenuação hepática / atenuação esplênica ≤1,1 HU	77,6%	77,5%	>0,99	65,2%	71,7%	0,45

Dados apresentados em porcentagem.

* Para comparação entre os momentos pré e pós em cada grupo.

Legenda: CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; DHGNA – doença hepática gordurosa não alcoólica; HU – unidades Hounsfield.

4.8 Efeito do tratamento com CPAP *versus* placebo na função endotelial

No que se refere à análise da função endotelial a partir da técnica DILA, podemos observar na tabela 12 que ambos os grupos no momento pré apresentaram valores da DILA anormais; dado que os valores normais são superiores a 8-10%. Logo, é possível afirmar que os pacientes de ambos os grupos iniciaram sua participação no estudo atestando a presença de disfunção endotelial. Após os 6 meses de intervenção, notou-se a partir da análise intragrupo que o grupo CPAP apresentou uma tendência de aumento da DILA ($P=0,06$), enquanto o grupo placebo apresentou um comprometimento significativo desta ($P=0,03$). Quando realizado a análise entre os grupos, observou-se diferença significativa ($P=0,04$), com destaque para o grupo CPAP que apresentou maior valor da DILA.

Tabela 12 – Efeito do tratamento com CPAP vs. placebo na função endotelial

	Placebo				CPAP				P-Valor†
	Pré	Pós	Delta	P-Valor*	Pré	Pós	Delta	P-Valor*	
DILA (%)	3,47 ± 4,86	1,80 ± 4,99	-1,78 ± 5,59	0,03	1,69 ± 3,69	3,14 ± 4,23	1,60 ± 5,67	0,06	0,04

Dados apresentados em média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), com resultados significativos para $P < 0,05$. Os valores de P em negrito indicam significância estatística.

Delta: estimativa do efeito do tratamento (valor da variável no momento pós - valor da variável no momento pré). **Delta: Note que a mediana das diferenças não é igual à diferença das medianas.**

* Para comparação entre os momentos pré e pós em cada grupo.

† Para comparação entre os grupos, ajustada para os valores basais de cada variável.

Legenda: CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; DILA – dilatação fluxo-mediada da artéria braquial.

5. Discussão

O presente estudo avaliou o impacto do tratamento da AOS com o CPAP na reversão da SM, considerando os potenciais fatores relacionados, como o nível de atividade física, ingestão alimentar, marcadores de adiposidade corporal, e uso de medicamentos. Consistente com a nossa hipótese, este estudo de alto rigor científico mostrou que, em pacientes com SM e AOS moderada a grave, 6 meses de tratamento com CPAP aumentou as chances de reversão do diagnóstico da SM em comparação com placebo. Nenhum critério individual da SM impulsionou, de fato, a reversão do seu diagnóstico. Nossas análises secundárias ressaltam que o impacto do tratamento com CPAP é modesto. Comparado ao placebo, o tratamento com CPAP não promoveu efeitos significativos no peso, IMC, níveis de leptina e adiponectina, composição corporal, TAS e DHGNA. Por outro lado, uma melhora na função endotelial e uma pequena redução do TAV – potencialmente sem relevância clínica – foram observadas após o tratamento com CPAP. Coletivamente, nossos resultados apontam que os benefícios do tratamento da AOS com o CPAP na reversão da SM são modestos.

Nosso desfecho primário mostrou que para cada, aproximadamente, 5 pacientes tratados com CPAP, 1 reverteu o diagnóstico da SM. Este resultado é discreto, porém considerando que nenhuma terapia adjuvante foi recomendada ou prescrita durante o estudo (para avaliar o impacto do tratamento da AOS com CPAP *per se*), pode ser relevante. Estudos anteriores avaliando os efeitos de outras terapias únicas para a reversão do diagnóstico da SM mostraram resultados semelhantes (Tabela 13). Estes resultados, embora não possam ser comparados diretamente, reforçam que a magnitude de reversão da SM com o tratamento da AOS com o CPAP apresenta valores similares a intervenções consagradas como dieta e exercício físico.

Stewart e colaboradores (2005),⁽¹⁶⁹⁾ conduziram um estudo randomizado controlado em 104 indivíduos com idade entre 55-75 anos, com o objetivo de avaliar o efeito de um programa de treinamento físico sobre os fatores de risco associados à SM. O programa de treinamento físico consistiu na combinação de exercício aeróbio e resistido, realizado 3 vezes por semana, durante 6 meses. Após o seguimento, verificou-se uma taxa de reversão da SM de 17,7% no grupo treinamento físico *versus* 15,1% no grupo controle. Ademais, foi evidenciado que

a melhora dos fatores de risco associados à SM foi mediada pelo efeito do exercício físico sobre a composição corporal (redução da gordura corporal total, abdominal, e aumento da massa magra) e não sobre o condicionamento físico.

Um importante estudo randomizado, controlado e multicêntrico, conduzido em indivíduos com alto risco cardiovascular e com idade entre 55-80 anos, avaliou o impacto de duas dietas mediterrâneas - uma enriquecida com azeite de oliva extravirgem e outra com mix de castanhas - sobre a reversão do diagnóstico da SM. Após 1 ano de acompanhamento, constatou-se uma taxa de reversão da SM de 21% no grupo submetido a dieta mediterrânea enriquecida com azeite de oliva extravirgem *versus* 25,3% no grupo submetido a dieta mediterrânea enriquecida com mix de castanhas. Este último, por sua vez, foi significativamente diferente do grupo controle (dieta com baixo teor de gordura) e, conseqüentemente, sugerido como uma possível estratégia para o tratamento da SM.⁽¹⁷⁰⁾ Aproximadamente 5 anos depois, essa mesma coorte foi avaliada a fim de investigar os efeitos a longo prazo de ambas as dietas mediterrâneas sobre a reversão da SM. De um total de 3.392 participantes com SM no início do estudo, 958 (28,2%) reverteram o diagnóstico da SM. Em comparação a dieta com baixo teor de gordura, ambas as dietas mediterrâneas foram significativamente mais favoráveis à reversão da SM.⁽¹⁷¹⁾

No que se refere à terapia combinada, Jeejeebhoy e colaboradores (2017)⁽¹⁷²⁾ conduziram um estudo longitudinal, prospectivo e observacional com 305 indivíduos adultos em tratamento farmacológico ou não, com o objetivo de avaliar os efeitos de um programa de treinamento físico juntamente com dieta sobre a reversão do diagnóstico da SM. O programa de treinamento físico consistiu em exercícios aeróbios supervisionados e não supervisionados, exercícios resistidos e de flexibilidade. As dietas basearam-se no modelo de dieta mediterrânea e foram prescritas de forma individualizada. Os participantes foram acompanhados por 1 ano. Após 6 meses, observou-se que 22% dos participantes reverteram o diagnóstico da SM, permanecendo estável por até 1 ano. Este resultado foi associado a uma melhora significativa da PA, dos níveis de triglicérides, e da circunferência da cintura.

Estratégias que conectam mente e corpo, como o Yoga, também foram investigadas no contexto da SM. Um estudo randomizado, aberto, de grupos

paralelos e controlado com 182 participantes com SM, examinou o impacto de 1 ano da prática de Yoga no *status* da SM. As sessões de Yoga foram oferecidas na frequência de três vezes por semana, com duração de 60 minutos. A mudança do número de critérios da SM após o período experimental de 1 ano foi significativamente associada à intervenção do Yoga, com destaque para a redução significativa da circunferência da cintura, paralelamente a uma tendência de melhora da PAS. Não obstante, foi observado um aumento não significativo na taxa de reversão da SM (44% no grupo yoga em comparação com 35% no grupo controle).⁽¹⁷³⁾ Tais resultados vão ao encontro de estudos anteriores que mostraram os efeitos favoráveis da prática de Yoga no peso corporal, composição corporal e, conseqüentemente, na modificação dos fatores de risco cardiovasculares.^(174, 175)

Diferentemente dos estudos mencionados acima, especificamente da proporção observada de pacientes que reverteram a SM, um estudo randomizado controlado conduzido em idosos coreanos, com idade igual ou superior a 60 anos, demonstrou uma taxa de reversão da SM de 61,9% *versus* 47,6% do grupo controle, em resposta a um programa de modificação do estilo de vida baseado no modelo transteórico realizado durante 6 meses. Este programa envolveu sessões individuais de aconselhamento com nutricionistas, aulas de educação em saúde, um manual de autogestão, boletins informativos e um diário de saúde. Os autores apontam como justificativas do sucesso da intervenção: a melhora da obesidade abdominal, da PA, e dos níveis de triglicérides observados; além de ressaltarem que é possível incorporar mudanças no estilo de vida de indivíduos idosos, embora se saiba da existência de crenças comportamentais, as quais são difíceis de mudar.⁽¹⁷⁶⁾

Em geral, as intervenções que levam à perda de peso são consideradas a pedra angular para o manejo da SM. Isso deve-se ao fato de que a redução do peso corporal é, provavelmente, o ponto de partida para os mecanismos subjacentes que finalmente resultam na melhora dos critérios da SM.⁽¹⁷⁷⁾

Tabela 13 – Resumo dos achados de estudos que avaliaram o impacto de diferentes intervenções sobre a reversão da SM

Intervenção	Primeiro Autor/ Referência	Grupos Estudados	Follow-up (meses)	Média de Idade	% Sexo Masculino	Média do IMC	Desenho do Estudo (ECNR/ECR)	Taxa de Sucesso da Reversibilidade da SM (%)
Dieta	Salas-Salvadó et al., 2008 ⁽¹⁷⁰⁾	DietaMed + AOV	12	67,2 ± 5,9	45,2	29,2 ± 3,1	ECR	21,0%
		DietaMed + MixCast.		67,2 ± 5,7	50,9	29,3 ± 3,2		25,3%
		Controle		67,9 ± 6,2	42,6	29,5 ± 3,5		16,4%
Exercício	Stewart et al., 2005 ⁽¹⁶⁹⁾	Exercício	6	63,0 (61,5-64,5)	49,0	29,4 (28,3-30,4)	ECR	17,7%
		Controle		64,1 (62,4-65,8)	49,0	29,7 (28,3-31,0)		15,1%
Dieta + Exercício	Jeejeeboy et al., 2017 ⁽¹⁷²⁾	Dieta + Exercício	12	60,3 ± 9,0	48,0	31,7 ± 3,4	ECNR	19,0%
Yoga	Siu et al., 2015 ⁽¹⁷³⁾	Yoga	12	56,3 ± 8,8	28,5	-	ECR	44%
		Controle		55,7 ± 9,4	23,4	-		35%
Programa de Modificação do Estilo de Vida	Yoo S, Kim H, Cho HI, 2012 ⁽¹⁷⁶⁾	Modelo Transteórico	6	65,68 ± 3,38	40,7	25,87 ± 2,36	ECR	61,9%
		Controle		65,73 ± 4,07	35,4	26,12 ± 2,36		47,6%
CPAP para AOS na SM	Giampá et al., 2022 ⁽¹⁷⁸⁾	CPAP	6	48 ± 9	76	33,1 (29,4-35,7)	ECR	18,0%
		Controle		49 ± 10	82	32,0 (29,8-35,0)		4,0%

Legenda: AOS – apneia obstrutiva do sono; CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; DietaMed + AOV – dieta mediterrânea enriquecida com azeite de oliva extravirgem; DietaMed + MixCast. – dieta mediterrânea enriquecida com mix de castanhas; ECNR – ensaio clínico não randomizado; ECR – ensaio clínico randomizado; IMC - índice de massa corporal; SM – síndrome metabólica.

Fonte: Adaptado e traduzido de Giampá SQC, Lorenzi-Filho G, Drager LF. 2022. (In press).⁽¹⁷⁹⁾

Nosso estudo não revelou diferenças significativas em cada critério da SM. E de que modo explicar essa aparente inconsistência entre dados dicotômicos e contínuos na SM? Como nenhum critério individual da SM impulsionou a sua reversão, e a maioria dos pacientes mantiveram seu diagnóstico, não é difícil compreender que os efeitos, em geral, do tratamento com CPAP sobre as variáveis contínuas não atingiram significância estatística; em contraste à significância estatística observada na taxa de reversão do diagnóstico da SM. A presença de um grupo controle, permite-nos argumentar que esse achado não pode ser atribuído ao acaso. Além disso, nossos principais resultados não são explicados por mudanças na ingestão alimentar e nível de atividade física, dado à falta de diferenças significativas intra e intergrupos.

Nossas análises secundárias demonstraram que o tratamento com CPAP não promoveu alterações significativas em vários parâmetros metabólicos em comparação ao placebo. Vale apontar que, em nosso estudo, todos os resultados foram ajustados para seus respectivos valores no momento basal, a fim de reduzir o impacto do efeito estatístico de regressão à média. A literatura científica acerca dos efeitos do tratamento com CPAP sobre os níveis de glicose sanguínea, perfil lipídico, entre outros parâmetros metabólicos é inconsistente; a maioria das evidências são de cunho observacional ou não controlaram para importantes fatores de confusão como dieta, atividade física, e uso contínuo de medicamentos.⁽¹⁸⁰⁻¹⁸³⁾

Concomitantemente, nosso estudo também evidenciou que o tratamento com CPAP não provocou alterações significativas no peso corporal, TAS e DHGNA em relação ao placebo. Embora significativo, o impacto do tratamento com CPAP no TAV, observado em nosso estudo, foi muito modesto para alegar qualquer relevância clínica ou especular sobre potenciais mecanismos relacionados. Uma meta-análise publicada pelo nosso grupo apontou um discreto ganho de peso corporal após o tratamento da AOS com o CPAP, porém o período médio de acompanhamento dos estudos incluídos foi de curto prazo (aproximadamente 3 meses). Ademais, tais estudos não apresentavam como enfoque o metabolismo ou peso corporal e, portanto, não controlaram para fatores de confusão potenciais (incluindo ingestão alimentar e atividade física).⁽¹⁸⁴⁾

Recentemente, uma meta-análise atualizada acerca da temática demonstrou que o impacto do tratamento da AOS no peso corporal pode ser motivado pelas horas de uso do CPAP. Evidenciou-se um aumento significativo do IMC em pacientes com AOS após o tratamento com o CPAP, sobretudo naqueles com má adesão, cujo tempo de uso do CPAP foi inferior a 5 horas por noite. Em contrapartida, o uso do CPAP por pelo menos 5 horas por noite parece ser necessário para atenuar o risco de ganho de peso em pacientes com AOS.⁽¹⁸⁵⁾ Em nosso estudo, a média de uso do CPAP foi de 5,5 horas por noite, logo, é um dado que acrescenta à literatura disponível uma vez que controlamos os parâmetros de adiposidade, ingestão alimentar e atividade física; a falta de significância dessas variáveis pode ajudar a explicar os efeitos modestos do tratamento da AOS com o CPAP na SM.

Em consonância com a literatura existente,^(186, 187) o presente estudo demonstrou que 6 meses de tratamento com CPAP melhorou significativamente a função endotelial, sugerindo que pacientes com AOS e SM podem se beneficiar do tratamento com CPAP em termos de redução do risco vascular. Estudos demonstram que a gravidade da AOS, com base no IAH, está negativamente correlacionada com a DILA: quanto maior o IAH, menor a DILA.^(188, 189) Assim, implementar precocemente o tratamento adequado pode ser essencial para reduzir o risco cardiovascular em pacientes com AOS e SM, posto que a disfunção endotelial é reconhecida como uma das primeiras anormalidades detectáveis, e possivelmente reversíveis, durante o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.^(186, 187)

Apesar dos pontos fortes, o presente estudo apresenta limitações. Primeiro, aponta-se o fato de que o estudo foi realizado por um único centro, com uma amostra relativamente pequena para a realização de subanálises. Segundo, embora nosso estudo tenha avaliado o impacto do tratamento da AOS com o CPAP na SM, tais resultados podem não ser extrapolados para pacientes em tratamento farmacológico para SM. Por conceito, os pacientes em tratamento com anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e/ou hipolipemiantes não revertem os critérios relacionados a SM.⁽¹⁾ Terceiro, apesar do procedimento padrão de randomização adotado, encontramos (por acaso) diferenças significativas na frequência de pacientes brancos randomizados para os grupos CPAP ou

placebo. Embora esse achado possa ser relevante, análises genéticas detalhadas da população brasileira revelaram miscigenação substancial.⁽¹⁹⁰⁾ Quarto, o período de seguimento dos pacientes foi relativamente curto (6 meses), o que pode ter influenciado a ausência de reduções significativas nos critérios individuais da SM. Por outro lado, manter pacientes com SM sem mudanças na dieta e/ou atividade física por períodos mais longos pode resultar em problemas éticos significativos. Quinto, utilizamos a tomografia computadorizada para análise da gordura abdominal visceral e diagnóstico da DHGNA. Optamos por este método, pois um subestudo em andamento está avaliando o tecido adiposo epicárdico e a angiotomografia coronariana. Ademais, um recente estudo randomizado dedicado à análise dos triglicerídeos intra-hepáticos por espectroscopia de prótons por ressonância magnética, método padrão-ouro para medição da gordura hepática, não observou melhora da gravidade da DHGNA em pacientes com DHGNA e AOS após 6 meses de tratamento com CPAP.⁽¹⁹¹⁾ Por fim, o presente estudo é simples cego. Ainda que o sham-CPAP seja claramente preferível como placebo, essa estratégia pode causar algum impacto em vários parâmetros estudados, bem como algum desconforto pelo uso da pressão não-terapêutica. Um estudo randomizado cruzado mostrou que - embora não fosse divulgado a presença de sham-CPAP - os pacientes revelaram uma nítida preferência pelo CPAP terapêutico. Posteriormente, ao divulgarem a presença de placebo, 73% dos pacientes comentaram que o perceberiam caso fossem informados no início do estudo.⁽¹⁹²⁾

6. Conclusão

Em conclusão, para pacientes com SM e AOS, 6 meses de tratamento com CPAP foi capaz de promover um aumento de 5 vezes na chance de reversão da SM. Contudo, a maioria dos pacientes manteve o diagnóstico de SM, apesar das melhorias esperadas nos parâmetros de sono. A falta de efeitos clinicamente significativos sobre o peso corporal e biomarcadores de adiposidade sustenta o modesto papel da AOS na modulação da SM. Esses resultados ressaltam a necessidade de terapia combinada com CPAP, com o objetivo de maximizar a recuperação da SM paralelamente à melhoria na gravidade da AOS e na sonolência diurna.^(178, 179, 193)

7. Anexos

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:

 BAIRRO: CIDADE:

 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Impacto do Tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono em Pacientes com Síndrome Metabólica: Um Estudo Randomizado

PESQUISADOR: Sara Quaglia de Campos Giampá

CARGO/FUNÇÃO: Pós-Graduanda

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Hipertensão – InCor

PESQUISADOR: Professor Doutor Luciano Ferreira Drager

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 95187

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Hipertensão – InCor

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 4 anos

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem por objetivo avaliar se o tratamento de uma doença chamada apneia do sono pode ter benefícios sobre o coração, as artérias e sobre diversos exames de sangue tais como a glicemia (açúcar no sangue) e colesterol. As pessoas que são portadoras de apneia apresentam roncos à noite, sonolência e cansaço que podem piorar sua qualidade de vida. A apneia do sono é uma doença comum, mas pouco diagnosticada e tratada. Além de comum, a apneia do sono parece sobrecarregar o coração, acelerar o processo de envelhecimento das artérias e prejudicar os níveis de açúcar e colesterol no sangue.

Para a identificação da apneia do sono, você será convidado para realização de um exame chamado polissonografia. Esse exame é a melhor maneira de diagnosticar a apneia do sono. A polissonografia é um exame que necessita que você durma no laboratório do sono aqui no InCor, em um quarto individual, em que um técnico qualificado irá montar esse aparelho. Colocaremos algumas cintas na região da barriga e do peito, monitorizaremos a sua respiração e as fases do sono enquanto o (a) senhor (a) estiver dormindo. É um exame feito normalmente na rotina e que não lhe causará dor, choque ou algo prejudicial a sua saúde.

Após realização do exame, você poderá seguir para suas atividades habituais. Em seguida, um especialista em medicina do sono vai laudar o exame. Marcaremos uma visita no InCor para entrega do resultado do exame. Você poderá, nesse momento, tirar dúvidas em relação ao seu sono. Nesta consulta, o (a) senhor (a) fará uma avaliação médica com medidas de pressão arterial, medidas do peso e da altura. Caso o resultado da polissonografia constate que você tenha apneia do sono de grau moderado a importante, o (a) senhor (a) será convidado (a) a realizar um exame do coração chamado ecocardiograma para a avaliação da função cardíaca. Ao mesmo tempo, serão avaliadas as artérias do pescoço (carótidas), através do ultrassom. Ambos os exames são indolores, não trazem malefícios ao (à) senhor (a). Para a avaliação das artérias do coração (chamadas coronárias) o (a) senhor (a) será convidada para fazer uma tomografia do coração. No mesmo exame, faremos também uma tomografia para avaliação da gordura na barriga e no fígado. Finalmente, avaliaremos a composição de gordura e água do corpo por um aparelho chamado de bioimpedância. Se o (a) senhor (a) tiver alergia ao iodo, por favor, nos informe para que possamos fazer um tratamento antes da realização do exame. Isto porque o exame requer o uso de contraste à base de iodo. Serão colocados pequenos “adesivos” (eletrodos) para monitorizar o coração (eletrocardiograma). Uma enfermeira pegará a veia para administração de contraste. O (A) senhor (a) será perguntado antes do exame sobre possíveis efeitos colaterais do contraste, como “queimação” e “formigamento” no braço. Se por acaso apresentar um destes sintomas, eles normalmente desaparecerão em alguns minutos. O (A) senhor (a) será acompanhado por um técnico durante todo o exame. Marcaremos uma data para a coleta de exames de sangue em jejum (para dosar o colesterol, os níveis de açúcar no sangue, etc.). Apenas é conhecido que, durante a coleta do sangue, algumas pessoas podem formar pequenos hematomas (roxo na pele) no local da coleta. Estes hematomas somem com o tempo, não trazendo qualquer consequência.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Após finalizar esta fase, faremos um sorteio para saber se o (a) senhor (a) iniciará o tratamento da apneia do sono com um aparelho chamado CPAP ou usar uma tira no nariz chamado dilatador nasal por 6 meses. Durante este período, o (a) senhor (a) receberá todas as informações e ajuda para o tratamento. Após o final de 6 meses, repetiremos todos os exames descritos acima. Ao final do estudo, os pacientes que foram sorteados para o dilatador nasal receberão o CPAP.

Benefícios para o participante: Potencialmente poderemos identificar e tratar a apneia do sono.

Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: Não há.

Garantia de acesso: Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A Sara Quaglia de Campos é a pesquisadora executante deste estudo. O principal investigador é o Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager que pode ser encontrado no endereço do InCor (Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44; Telefone: (11) 2661-5084. *Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 – e-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br*

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Existe uma possibilidade de utilização do material biológico coletado (sangue) armazenado para ser utilizado futuramente para novas pesquisas. Para estas novas análises, a confidencialidade será sempre respeitada e somente dados clínicos e resultados destes novos exames serão utilizados. O tempo de armazenamento do material será autorizado pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq).

Para fins de conhecimento e decisão do (a) senhor (a) solicito a gentileza de responder à seguinte pergunta:

Há necessidade de consultá-lo para autorizar o uso deste material doado em outras pesquisas científicas?

(.....) SIM. Eu quero ser consultado para autorizar a cada pesquisa futura na qual será utilizado com o meu material.

(....) NÃO. Eu dispenso a autorização futura para cada pesquisa e estou informado (a) que a Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq) irá examinar a nova pesquisa e decidir sobre a utilização ou não do material que eu estou doando.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Impacto do Tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono em Pacientes com Síndrome Metabólica: um Estudo Randomizado".

Eu discuti com a Sara Quaglia de Campos Giampá/Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

5

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

(Somente para o responsável do projeto):

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

ANEXO B - Escala de Sonolência de *Epworth***ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH**

Qual é a probabilidade de você “cochilar” ou adormecer nas situações que serão apresentadas a seguir, em contraste com estar sentindo-se simplesmente cansado? Isto diz respeito ao seu modo de vida comum, nos tempos atuais. Ainda que você não tenha feito, ou passado por nenhuma destas situações, tente calcular como poderiam tê-lo afetado. Utilize a escala apresentada a seguir para escolher o número mais apropriado para cada situação.

0 = nenhuma chance de cochilar
1 = pequena chance de cochilar
2 = moderada chance de cochilar
3 = alta chance de cochilar

<u>SITUAÇÃO</u>	<u>CHANCE DE COCHILAR</u>
Sentado e lendo	_____
Vendo TV	_____
Sentado em um lugar público (ex. sala de espera, igreja.)	_____
Como passageiro de trem, carro ou ônibus Andando uma hora sem parar.	_____
Deitando-se para descansar à tarde, quando As circunstâncias permitem.	_____
Sentado e conversando com alguém	_____
Sentado calmamente após almoço sem álcool	_____
Se você tiver carro, enquanto para por alguns Minutos quando pega trânsito intenso	_____
TOTAL	_____

ANEXO C – Questionário Internacional de Atividade Física – Versão Longa



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA.

Nome: _____ Data: ___/___/___
 Idade : ____ Sexo: F () M () Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não.
 Quantas horas você trabalha por dia: ____ Quantos anos completos você estudou: ____
 De forma geral sua saúde está: () Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **última semana**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

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

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

- 1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?
 () Sim () Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **última semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

- 1b. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, como parte do seu trabalho? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a seção 2 - Transporte.**

- 1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho** ?

_____ horas _____ minutos

- 1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1f**

- 1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas como parte do seu trabalho?

_____ horas _____ minutos

- 1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por pelo menos 10 minutos contínuos, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas como parte do seu trabalho:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - Vá para a questão 2a.

- 1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas como parte do seu trabalho?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

- 2a. O quanto você andou na última semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - Vá para questão 2c

- 2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na última semana.

- 2c. Em quantos dias da última semana você andou de bicicleta por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para a questão 2e.

- 2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

- 2e. Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para a Seção 3.

- 2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

3a. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3b.**

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3d.**

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

3e. Em quantos dias da última semana você fez atividades físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a seção 4.**

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias da última semana você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos** no seu tempo livre?

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4b**

4b. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis :

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4d.**

4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4e. Em quantos dias da última semana você fez atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para seção 5.**

4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos

8. Referências Bibliográficas

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
2. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):403-14.
3. Park S, Lee S, Kim Y, Lee Y, Kang MW, Han K, et al. Altered Risk for Cardiovascular Events With Changes in the Metabolic Syndrome Status: A Nationwide Population-Based Study of Approximately 10 Million Persons. *Ann Intern Med*. 2019;171(12):875-84.
4. 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(5):667-89.
5. 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(8):e12065.
6. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):490-5.
7. Hirotsu C, Haba-Rubio J, Togeiro SM, Marques-Vidal P, Drager LF, Vollenweider P, et al. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for incident metabolic syndrome: a joined Episono and HypnoLaus prospective cohorts study. *Eur Respir J*. 2018;52(5).
8. Mesarwi OA, Sharma EV, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic dysfunction in obstructive sleep apnea: A critical examination of underlying mechanisms. *Sleep Biol Rhythms*. 2015;13(1):2-17.
9. Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1751-8.
10. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD001106.
11. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134(4):686-92.

12. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax*. 2012;67(12):1081-9.
13. Hoyos CM, Sullivan DR, Liu PY. Effect of CPAP on the metabolic syndrome: a randomised sham-controlled study. *Thorax*. 2013;68(6):588-9.
14. Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel AL, Levy P, et al. 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;21:23-38.
15. Zota IM, Statescu C, Sascau RA, Roca M, Anghel L, Mitu O, et al. Arterial Stiffness Assessment Using the Arteriograph in Patients with Moderate-Severe OSA and Metabolic Syndrome-A Pilot Study. *J Clin Med*. 2021;10(18).
16. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
17. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998;21(2):310-4.
18. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
19. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16(5):442-3.
20. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. 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(19):2486-97.
21. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9(3):237-52.
22. Federation ID. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2006 [Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>.]
23. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the

International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.

24. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9:48.

25. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA*. 2020;323(24):2526-8.

26. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report*. 2009(13):1-7.

27. de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvado J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13:1198.

28. Coimbra CE, Jr., Santos RV, Welch JR, Cardoso AM, de Souza MC, Garnelo L, et al. The First National Survey of Indigenous People's Health and Nutrition in Brazil: rationale, methodology, and overview of results. *BMC Public Health*. 2013;13:52.

29. Ramires EM MR, Longo-Silva G, Santos, TG, Marinho PM, Silveira JAC. Prevalência e Fatores Associados com a Síndrome Metabólica na População Adulta Brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde - 2013. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(5):455-66.

30. de Siqueira Valadares LT, de Souza LSB, Salgado Junior VA, de Freitas Bonomo L, de Macedo LR, Silva M. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults in the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2022;22(1):327.

31. Diaz A, Espeche W, March C, Flores R, Parodi R, Genesio MA, et al. [Prevalence of metabolic syndrome in Argentina in the last 25 years: systematic review of population observational studies]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018;35(2):64-9.

32. Rivas JPG MR, de González TM, García RJ, Ugel E, Osuna D, Salazar L. Prevalencia de síndrome metabólico, obesidad y alteración de la glucemia en ayunas en adultos del páramo del Estado Mérida, Venezuela (estudio VEMSOLS). *Medicina Interna*. 2011;27(4):262-7.

33. Rampal S, Mahadeva S, Guallar E, Bulgiba A, Mohamed R, Rahmat R, et al. Ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome: results from a multi-ethnic population-based survey in Malaysia. *PLoS One*. 2012;7(9):e46365.

34. Sy RG, Llanes EJ, Reganit PF, Castillo-Carandang N, Punzalan FE, Sison OT, et al. Socio-demographic factors and the prevalence of metabolic syndrome among filipinos from the LIFE CARE cohort. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21 Suppl 1:S9-17.
35. Chowdhury MZI, Anik AM, Farhana Z, Bristi PD, Abu Al Mamun BM, Uddin MJ, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis of the studies. *BMC Public Health*. 2018;18(1):308.
36. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):14-20.
37. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021;42(3):199-214.
38. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2).
39. Bluher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(1):38-43.
40. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-13.
41. Lemieux I, Despres JP. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020;12(11).
42. Lizcano JM, Alessi DR. The insulin signalling pathway. *Curr Biol*. 2002;12(7):R236-8.
43. Bryant NJ, Govers R, James DE. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(4):267-77.
44. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):15-37.
45. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:37.
46. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002;32 Suppl 3:14-23.
47. Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5(6):2019-27.

48. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi G, Pazzucconi F, Calabresi L, et al. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(11):1819-28.
49. Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens.* 2001;14(11 Pt 2):304S-9S.
50. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(9):507-24.
51. Liu J, Yang X, Yu S, Zheng R. The Leptin Resistance. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1090:145-63.
52. Kita S, Maeda N, Shimomura I. Interorgan communication by exosomes, adipose tissue, and adiponectin in metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4041-9.
53. Ghadge AA, Khaire AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;39:151-8.
54. Jo J, Gavrilova O, Pack S, Jou W, Mullen S, Sumner AE, et al. Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. *PLoS Comput Biol.* 2009;5(3):e1000324.
55. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2001;60(3):349-56.
56. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 2001;38(2-3):189-97.
57. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem.* 2018;119(1):105-10.
58. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1879-83.
59. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(10):2200-7.
60. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-7.
61. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research

Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.

62. Furlan SF, Braz CV, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Management of Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(12):108.

63. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389-400.

64. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto FJ. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2005;28(4):472-7.

65. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(2):372-9.

66. Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA, Benediktsdottir B, Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J*. 2016;47(1):194-202.

67. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013;310(7):731-41.

68. Martin SA, Appleton SL, Adams RJ, Taylor AW, Catcheside PG, Vakulin A, et al. Nocturia, Other Lower Urinary Tract Symptoms and Sleep Dysfunction in a Community-Dwelling Cohort of Men. *Urology*. 2016;97:219-26.

69. Russell MB, Kristiansen HA, Kvaerner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*. 2014;34(10):752-5.

70. Lim KG, Morgenthaler TI, Katzka DA. Sleep and Nocturnal Gastroesophageal Reflux: An Update. *Chest*. 2018;154(4):963-71.

71. 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):485-91.

72. Fonseca LB, Silveira EA, Lima NM, Rabahi MF. STOP-Bang questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(4):266-72.

73. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):742-8.

74. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
75. Tom C, Roy B, Vig R, Kang DW, Aysola RS, Woo MA, et al. Correlations between Waist and Neck Circumferences and Obstructive Sleep Apnea Characteristics. *Sleep Vigil*. 2018;2(2):111-8.
76. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.
77. Corral J, Sanchez-Quiroga MA, Carmona-Bernal C, Sanchez-Armengol A, de la Torre AS, Duran-Cantolla J, et al. Conventional Polysomnography Is Not Necessary for the Management of Most Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnea. Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1181-90.
78. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):136-43.
79. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
80. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
81. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-98.
82. Drager LF, Pereira AC, Barreto-Filho JA, Figueiredo AC, Krieger JE, Krieger EM, et al. Phenotypic characteristics associated with hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hum Hypertens*. 2006;20(7):523-8.
83. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
84. Johnson DA, Guo N, Rueschman M, Wang R, Wilson JG, Redline S. Prevalence and correlates of obstructive sleep apnea among African Americans: the Jackson Heart Sleep Study. *Sleep*. 2018;41(10).
85. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):144-8.

86. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;99(4):1592-9.
87. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1135-9.
88. Sjostrom C, Lindberg E, Elmasry A, Hagg A, Svardsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002;57(7):602-7.
89. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(12):2271-7.
90. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
91. Khattak HK, Hayat F, Pamboukian SV, Hahn HS, Schwartz BP, Stein PK. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Tex Heart Inst J*. 2018;45(3):151-61.
92. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-31.
93. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000132.
94. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269-77.
95. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:21-34.
96. Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):260-5.
97. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1363-70.

98. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736-47.
99. Fogel RB, Trinder J, White DP, Malhotra A, Raneri J, Schory K, et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. *J Physiol*. 2005;564(Pt 2):549-62.
100. Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(5):623-33.
101. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010;121(14):1598-605.
102. Tagaito Y, Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Nishino T. Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;103(4):1379-85.
103. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*. 2012;17(1):32-42.
104. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5):467-72.
105. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25(9):735-41.
106. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:22.
107. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):613-8.
108. Chen YC, Hsu PY, Hsiao CC, Lin MC. Epigenetics: A Potential Mechanism Involved in the Pathogenesis of Various Adverse Consequences of Obstructive Sleep Apnea. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12).
109. Reinke C, Bevans-Fonti S, Drager LF, Shin MK, Polotsky VY. Effects of different acute hypoxic regimens on tissue oxygen profiles and metabolic outcomes. *J Appl Physiol (1985)*. 2011;111(3):881-90.
110. Semenza GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol*. 2001;13(2):167-71.

111. He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J. Regulation of HIF-1{alpha} activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;300(5):E877-85.
112. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt-Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol Cell Biol.* 2009;29(16):4467-83.
113. Magalang UJ, Cruff JP, Rajappan R, Hunter MG, Patel T, Marsh CB, et al. Intermittent hypoxia suppresses adiponectin secretion by adipocytes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117(3):129-34.
114. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Levy P, Bouillot JL, Basdevant A, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol.* 2012;56(1):225-33.
115. Moon JO, Welch TP, Gonzalez FJ, Copple BL. Reduced liver fibrosis in hypoxia-inducible factor-1alpha-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296(3):G582-92.
116. Piguet AC, Stroka D, Zimmermann A, Dufour JF. Hypoxia aggravates non-alcoholic steatohepatitis in mice lacking hepatocellular PTEN. *Clin Sci (Lond).* 2009;118(6):401-10.
117. Miyazaki M, Kim YC, Gray-Keller MP, Attie AD, Ntambi JM. The biosynthesis of hepatic cholesterol esters and triglycerides is impaired in mice with a disruption of the gene for stearoyl-CoA desaturase 1. *J Biol Chem.* 2000;275(39):30132-8.
118. Ntambi JM, Miyazaki M. Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Prog Lipid Res.* 2004;43(2):91-104.
119. Barros D, Garcia-Rio F. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: from animal models to clinical evidence. *Sleep.* 2019;42(3).
120. Drager LF, Li J, Shin MK, Reinke C, Aggarwal NR, Jun JC, et al. Intermittent hypoxia inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins and inactivates adipose lipoprotein lipase in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Heart J.* 2012;33(6):783-90.
121. Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation.* 2002;106(16):2137-42.
122. Drager LF, Yao Q, Hernandez KL, Shin MK, Bevans-Fonti S, Gay J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis via activation of adipose angiotensin-like 4. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(2):240-8.
123. Kaczmarek E, Bakker JP, Clarke DN, Csizmadia E, Kocher O, Veves A, et al. Molecular biomarkers of vascular dysfunction in obstructive sleep apnea. *PLoS One.* 2013;8(7):e70559.

124. Gozal D, Lipton AJ, Jones KL. Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2002;25(1):59-65.
125. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999;17(1):61-6.
126. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med*. 2007;35(9 Suppl):S508-18.
127. Ziegler MG, Elayan H, Milic M, Sun P, Gharaibeh M. Epinephrine and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(1):1-7.
128. Hoffmann M, Bybee K, Accurso V, Somers VK. Sleep apnea and hypertension. *Minerva Med*. 2004;95(4):281-90.
129. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2003;124(4):1386-92.
130. Yang XH, Liu X, Shang J, Liu HG, Xu YJ. [Correlation between the serum level of advanced oxidation protein products and the cognitive function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2013;36(4):274-9.
131. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisanis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med*. 2003;4(3):225-8.
132. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):934-9.
133. Hall MH, Muldoon MF, Jennings JR, Buysse DJ, Flory JD, Manuck SB. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep*. 2008;31(5):635-43.
134. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(5):253-61.
135. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med*. 2006;166(16):1756-62.
136. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels,

elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004;141(11):846-50.

137. Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, Daskas S, Nikita D, Kryger M, et al. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung.* 2008;186(4):209-17.

138. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour Schahin S, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J.* 2003;22(2):251-7.

139. Shechter A. Effects of continuous positive airway pressure on energy balance regulation: a systematic review. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1640-57.

140. Pepin JL, Tamisier R, Levy P. Obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome: put CPAP efficacy in a more realistic perspective. *Thorax.* 2012;67(12):1025-7.

141. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: National Institutes of Health; 2000.

142. Yang GR, Yuan SY, Fu HJ, Wan G, Zhu LX, Bu XL, et al. Neck circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2465-7.

143. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-52.

144. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2008;26(9):1715-25.

145. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83.

146. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-31.

147. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95.

148. Hallal PC, Victora CG. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):556.

149. Mannato LW, Pereira TS, Velasquez-Melendez G, Cardoso Lde O, Bensenor IM, Molina Mdel C. Comparison of a short version of the Food Frequency Questionnaire with its long version--a cross-sectional analysis in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J*. 2015;133(5):414-20.

150. Berry RB BR, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

151. Iber C A-IS, Chesson Jr AL, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

152. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, et al. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):e37-54.

153. Bozovic D, Racic M, Ivkovic N. Salivary cortisol levels as a biological marker of stress reaction. *Med Arch*. 2013;67(5):374-7.

154. DeSantis AS, DiezRoux AV, Hajat A, Aiello AE, Golden SH, Jenny NS, et al. Associations of salivary cortisol levels with inflammatory markers: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(7):1009-18.

155. Lebkuchen A, Carvalho VM, Venturini G, Salgueiro JS, Freitas LS, Dellavance A, et al. Metabolomic and lipidomic profile in men with obstructive sleep apnoea: implications for diagnosis and biomarkers of cardiovascular risk. *Sci Rep*. 2018;8(1):11270.

156. Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(2):194-9.

157. InBody Co. L. InBody S10 User's Manual [Available from: https://nl.inbody.com/wp-content/uploads/2019/01/InBodyS10_CDmanual_Eng_E.pdf].

158. Consolim-Colombo FM, Sangaleti CT, Costa FO, Morais TL, Lopes HF, Motta JM, et al. Galantamine alleviates inflammation and insulin resistance in patients with metabolic syndrome in a randomized trial. *JCI Insight*. 2017;2(14).

159. Ma X, Holalkere NS, Kambadakone RA, Mino-Kenudson M, Hahn PF, Sahani DV. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. *Radiographics*. 2009;29(5):1253-77.

160. Jawahar A, Gonzalez B, Balasubramanian N, Adams W, Goldberg A. Comparison of correlations between lipid profile and different computed tomography fatty liver criteria in the setting of incidentally noted fatty liver on computed tomography examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(12):1389-96.
161. Boyce CJ, Pickhardt PJ, Kim DH, Taylor AJ, Winter TC, Bruce RJ, et al. Hepatic steatosis (fatty liver disease) in asymptomatic adults identified by unenhanced low-dose CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(3):623-8.
162. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.
163. Giribela CR, Melo NR, Silva RC, Hong VM, Guerra GM, Baracat EC, et al. A combined oral contraceptive containing drospirenone changes neither endothelial function nor hemodynamic parameters in healthy young women: a prospective clinical trial. *Contraception*. 2012;86(1):35-41.
164. Garrido K, Rezende-Filho, J, Leite, SP, Montenegro, CAB, Koch, H; Soares, A. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial: estudo da função endotelial em mulheres na menopausa. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2008;21(1):22-6.
165. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol*. 2001;88(2A):31E-4E.
166. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*. 2003;145(6):943-51.
167. Amaro AC, Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD, Redline S, Lorenzi-Filho G. The use of nasal dilator strips as a placebo for trials evaluating continuous positive airway pressure. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(5):469-74.
168. Yagihara F, Lorenzi-Filho G, Santos-Silva R. Nasal Dilator Strip is an Effective Placebo Intervention for Severe Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):215-21.
169. Stewart KJ, Bacher AC, Turner K, Lim JG, Hees PS, Shapiro EP, et al. Exercise and risk factors associated with metabolic syndrome in older adults. *Am J Prev Med*. 2005;28(1):9-18.
170. Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2449-58.

171. Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Castaner O, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ*. 2014;186(17):E649-57.
172. Jeejeebhoy K, Dhaliwal R, Heyland DK, Leung R, Day AG, Brauer P, et al. Family physician-led, team-based, lifestyle intervention in patients with metabolic syndrome: results of a multicentre feasibility project. *CMAJ Open*. 2017;5(1):E229-E36.
173. Siu PM, Yu AP, Benzie IF, Woo J. Effects of 1-year yoga on cardiovascular risk factors in middle-aged and older adults with metabolic syndrome: a randomized trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:40.
174. Khatri D, Mathur KC, Gahlot S, Jain S, Agrawal RP. Effects of yoga and meditation on clinical and biochemical parameters of metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(3):e9-10.
175. Cohen BE, Chang AA, Grady D, Kanaya AM. Restorative yoga in adults with metabolic syndrome: a randomized, controlled pilot trial. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(3):223-9.
176. Yoo S, Kim H, Cho HI. Improvements in the metabolic syndrome and stages of change for lifestyle behaviors in Korean older adults. *Osong Public Health Res Perspect*. 2012;3(2):85-93.
177. Fappa E, Yannakoulia M, Pitsavos C, Skoumas I, Valourdou S, Stefanadis C. Lifestyle intervention in the management of metabolic syndrome: could we improve adherence issues? *Nutrition*. 2008;24(3):286-91.
178. Giampa SQC, Furlan SF, Freitas LS, Macedo TA, Lebkuchen A, Cardozo KHM, et al. Effects of CPAP on Metabolic Syndrome in Patients With OSA: A Randomized Trial. *Chest*. 2022;161(5):1370-81.
179. Giampa SQC L-FG, Drager LF. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Obesity*. In press 2022.
180. Abud R, Salgueiro M, Drake L, Reyes T, Jorquera J, Labarca G. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) preventing type 2 diabetes mellitus in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2019;62:14-21.
181. 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*. 2013;10(2):115-20.
182. Nadeem R, Singh M, Nida M, Kwon S, Sajid H, Witkowski J, et al. Effect of CPAP treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(12):1295-302.

183. Iftikhar IH, Hoyos CM, Phillips CL, Magalang UJ. Meta-analyses of the Association of Sleep Apnea with Insulin Resistance, and the Effects of CPAP on HOMA-IR, Adiponectin, and Visceral Adipose Fat. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(4):475-85.
184. Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Bensenor IM, Lotufo PA. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax*. 2015;70(3):258-64.
185. Chen B, Drager LF, Peker Y, Vgontzas AN, Phillips CL, Hoyos CM, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Weight and Local Adiposity in Adults with Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(10):1717-27.
186. Schwarz EI, Puhan MA, Schlatzer C, Stradling JR, Kohler M. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2015;20(6):889-95.
187. Brozyna-Tkaczyk K, Myslinski W, Mosiewicz J. The Assessment of Endothelial Dysfunction among OSA Patients after CPAP Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(4).
188. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):348-53.
189. Altintas N, Mutlu LC, Akkoyun DC, Aydin M, Bilir B, Yilmaz A, et al. Effect of CPAP on New Endothelial Dysfunction Marker, Endocan, in People With Obstructive Sleep Apnea. *Angiology*. 2016;67(4):364-74.
190. Pena SDJ, Santos FR, Tarazona-Santos E. Genetic admixture in Brazil. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184(4):928-38.
191. Ng SSS, Wong VWS, Wong GLH, Chu WCW, Chan TO, To KW, et al. Continuous Positive Airway Pressure Does Not Improve Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(4):493-501.
192. Djavadkhani Y, Marshall NS, D'Rozario AL, Crawford MR, Yee BJ, Grunstein RR, et al. Ethics, consent and blinding: lessons from a placebo/sham controlled CPAP crossover trial. *Thorax*. 2015;70(3):265-9.
193. Macedo TA GS, Furlan SF, Freitas LS, Lebkuchen A, Cardozo KHM, Carvalho VM, Martins FC, Mendonça T, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Effect of CPAP on Atrial Remodeling and Diastolic Dysfunction of Patients with OSA and Metabolic Syndrome: A Randomized Study. *Obesity. In press* 2022.