

**RELAÇÃO ENTRE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E OBESIDADE:
 UMA REVISÃO SOBRE ASPECTOS ENDÓCRINOS, METABÓLICOS E NUTRICIONAIS**

Ioná Zalcman Zimberg¹, Camila Maria de Melo¹

Mariana Del Re¹, Marcus Vinicius dos Santos²

Cibele Aparecida Crispim³, Tássia do Vale Cardoso Lopes³

Sérgio Tufik¹, Marco Túlio de Mello^{1,4}

RESUMO

Atualmente a SAOS é reconhecida como um preditor independente para a obesidade, e esta, por sua vez, caracteriza-se como o principal fator de risco para a SAOS. Com isso, o presente artigo visa revisar a literatura existente sobre a relação entre SAOS e obesidade, considerando os aspectos endócrinos e metabólicos desta relação, bem como discutir o papel da perda de peso no tratamento desta síndrome. Diversos estudos têm demonstrado que a SAOS está diretamente associada às alterações endócrinas, como os níveis de leptina e grelina, hormônios relacionados a fome e saciedade, bem como pode contribuir para o aumento da resistência à insulina e do cortisol, elevando o risco de doenças crônicas, como as cardiovasculares. Considerando que a SAOS é fator de risco independente para hipertensão e doenças cardiovasculares, além de ser fortemente associada com a obesidade e a resistência à insulina, diversos tratamentos têm sido propostos atualmente, incluindo cirurgias, aparelhos intra orais, uso de CPAP, bem como mudanças de estilo de vida, as quais focam na inclusão de exercícios físicos e diminuição da ingestão calórica, o que promove a redução de medidas antropométricas e melhora no IAH e parâmetros respiratórios. Conclui-se que a SAOS e a obesidade desencadeiam alterações endócrinas e metabólicas, as quais podem atuar negativamente na saúde do indivíduo. Desta forma, pode-se afirmar que a redução da massa corporal é clinicamente importante para pacientes obesos com SAOS, devendo ser uma medida de importante atenção no tratamento desta doença.

Palavras-chave: Apneia. Obesidade. Metabolismo. Perda de Peso.

1-Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil.

ABSTRACT

Relationship between obstructive sleep apnea and obesity: a review of endocrine, metabolic and nutritional aspects

Currently OSAS is recognized as an independent predictor for obesity, and this, in turn, is characterized as the main risk factor for OSAS. This article aims to review the existing literature on the relationship between OSA and obesity, whereas endocrine and metabolic aspects of this relationship and to discuss the role of weight loss in the treatment of this syndrome. Several studies have shown that OSA is directly associated with endocrine disorders such as leptin levels and ghrelin, hormones related to hunger and satiety, and can contribute to increased insulin resistance and cortisol, increasing the risk of chronic diseases such as cardiovascular. Whereas OSAS is an independent risk factor for hypertension and cardiovascular disease, as well as being strongly associated with obesity and insulin resistance, various treatments have been currently proposed, including surgery, oral appliances, CPAP use, as well as changes in lifestyle, which focus on inclusion of exercise and decreased calorie intake, which promotes the reduction of anthropometric measurements and improvement in AHI and respiratory parameters. It is concluded that OSA and obesity trigger endocrine and metabolic disorders, which can negatively affect the health of the individual. Thus, it can be said that the reduction of body mass is clinically important for obese patients with OSAS and should be a measure of important attention in the treatment of this disease.

Key words: Apnea. Obesity. Metabolism. Loss of Weight.

2-Departamento de Biociências, Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é uma doença caracterizada por repetidos episódios de obstrução total ou parcial das vias aéreas superiores (VAS) durante o sono (Dempsey e colaboradores, 2010).

O problema afeta atualmente de 2 a 33% da população (Pillar e Shehadeh, 2008; Tufik e colaboradores, 2010), dependendo da metodologia do estudo. Atualmente é estimado que 1 de cada 5 adultos possui SAOS e que cada 1 entre 15 adultos tenha SAOS moderada (Tufik e colaboradores, 2010).

Em um estudo epidemiológico representativo da população de São Paulo, Tufik e colaboradores (Tufik e colaboradores, 2010) verificaram uma prevalência de 32,8% de SAOS na população adulta, mostrando que a doença vem crescendo de maneira significativa.

A SAOS é caracterizada tanto pela fragmentação do sono quanto pela hipoxemia e hipercapnia recorrentes das pausas respiratórias (Pillar e Shehadeh, 2008).

Trata-se de uma doença crônica, progressiva e incapacitante (Steiropoulos e colaboradores, 2010; Ge e colaboradores, 2013; Kim e colaboradores, 2013), cujos sintomas incluem sonolência excessiva diurna, ronco alto, dificuldade de concentração e sensação de sono não revitalizante, culminando em prejuízos no aspecto social e na qualidade de vida (Sateia, 2003; Grigg-Damberger, 2009).

A polissonografia é considerada como padrão ouro para o diagnóstico da SAOS, sendo utilizado o cálculo do índice de apneia-hipopnéia (IAH) para a sua classificação, onde o IAH menor ou igual a 5 é considerado normal, ou seja, sem a doença; entre 5 e 15 corresponde a SAOS leve; entre 15 e 30 SAOS moderada e acima de 30 SAOS severa (Ramar e colaboradores, 2015).

Atualmente a SAOS é reconhecida como um preditor independente para a obesidade (Steiropoulos e colaboradores, 2010; Ge e colaboradores, 2013; Kim e colaboradores, 2013), e esta, por sua vez, caracteriza-se como o principal fator de risco para a SAOS, estando presente em aproximadamente 70% dos indivíduos apneicos (Ho e Brass, 2011).

Em obesos mórbidos, por exemplo, a prevalência de SAOS pode chegar a 80% nos homens e 50% nas mulheres (Salvador e colaboradores, 2004).

Isso estabelece um link bidirecional entre SAOS e obesidade, o qual tem sido amplamente divulgado pela literatura (Young e colaboradores, 2002; Pillar e Shehadeh, 2008; Tufik e colaboradores, 2010).

O link entre SAOS e obesidade se manifesta também pelas elevadas incidências de comorbidades associadas à obesidade entre pacientes apneicos (Dempsey e colaboradores, 2010).

Nesse sentido, indivíduos com SAOS são mais predispostos a hipertensão, doenças cardiovasculares, resistência a insulina e diabetes tipo 2 (Dempsey e colaboradores, 2010).

Diante deste contexto, o presente artigo visa revisar a literatura existente sobre a relação entre SAOS e obesidade, considerando os aspectos endócrinos e metabólicos desta relação, bem como discutir o papel da perda de peso no tratamento desta síndrome.

Incidência de obesidade na SAOS

A obesidade é reconhecida como um dos principais determinantes para o aparecimento e desenvolvimento da SAOS (Carmelli e colaboradores, 2000; Hasler e colaboradores, 2004).

De acordo com a literatura, a distribuição da gordura corporal desempenha um importante papel neste distúrbio, sendo a obesidade visceral a mais prejudicial (Vgontzas e colaboradores, 2005), seguida pelo aumento da circunferência do pescoço. Esta medida tem sido utilizada como uma importante variável para predição de SAOS (Han e colaboradores, 2015).

Pesquisas clínicas relataram que a incidência de SAOS em indivíduos obesos é de 42 a 48% entre homens e 8 a 38% entre mulheres (Young e colaboradores, 2002), e que por outro lado, 60 a 90% de pacientes com SAOS são obesos (Young e colaboradores, 2002; Millman e colaboradores, 1991).

No estudo publicado por Tufik e colaboradores (2010) observou-se que 21,5% da amostra com SAOS era obesa.

Neste sentido Peiser e colaboradores (Peiser e colaboradores, 1984) descreveram que a incidência de SAOS entre pacientes morbidamente obesos é 12 a 30 vezes maior do que na população geral.

A SAOS tem um fenótipo hereditário relevante (Mathur e Douglas, 1995) podendo este, ser causada pela tendência familiar à obesidade, assim como alterações craniofaciais e o controle central de ventilação (Redline e colaboradores, 1995).

A prevalência da SAOS tem sido amplamente verificada em trabalhadores em turnos, tais como caminhoneiros, trabalhadores por turno e motoristas de ônibus (Mello e colaboradores, 2000), os quais apresentam elevada prevalência de obesidade, e em indivíduos que possuem síndromes diretamente associadas à obesidade, como a síndrome do comer noturno (Schenck e Mahowald, 1994) síndrome de Prader-Willi (Hertz e colaboradores, 1995), doença do Cushing (Shibley e colaboradores, 1992) e hipotireoidismo (Pelttari e colaboradores, 1994).

Influência da obesidade na fisiopatologia da SAOS

A fisiopatologia da SAOS é complexa e não totalmente compreendida. A principal característica funcional das VAS de pacientes com SAOS é uma instabilidade que leva ao colapso das mesmas durante o sono. Este colapso das VAS é o produto final da interação entre fatores anatômicos e funcionais, que causam um desequilíbrio entre a pressão de sucção inspiratória intrafaríngea e as forças dilatadoras dos músculos faríngeos das VAS.

A base da língua e o palato mole colabam a oro e hipofaringe, interrompendo a passagem do ar. Uma vez ocorrido o colapso das VAS com ausência de fluxo de ar, a saturação de oxihemoglobina diminui, ocorrendo um despertar com reabertura das vias respiratórias (Tavares, 2000).

As anormalidades anatômicas ocorrem em toda a estrutura das VAS e a obesidade é um fator importante na fisiopatologia da SAOS por causar modificações de tamanho e formato da VAS.

Neste sentido, a circunferência do pescoço é amplamente utilizada para triagem de pacientes com SAOS por ser uma medida

não invasiva de fácil aferição, e o aumento da probabilidade de desenvolver a SAOS podendo esta, ser uma das principais vias que explicam a coexistência das duas patologias (Peppard e colaboradores, 2000).

A relação entre a SAOS e a obesidade pode ser explicada por diversas vias. Além das alterações anatômicas geradas pelo aumento da deposição de gordura em regiões específicas do corpo como o pescoço, tórax e tecidos moles, são descritos mecanismos de ativação de vias do sistema nervoso simpático, vias inflamatórias e de estresse oxidativo, fatores estes diretamente relacionados ao desenvolvimento de comorbidades associadas (hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina). A interrelação entre estas vias são extremamente complexas e ainda de difícil elucidação (Arnardottir e colaboradores, 2009).

Alterações endócrinas da SAOS e sua relação com a obesidade

Diversos estudos têm demonstrado que a SAOS está diretamente associada às alterações endócrinas, uma delas estaria relacionada com os níveis de leptina, um hormônio secretado pelos adipócitos que fornece informações sobre o equilíbrio energético para o centro regulatório do hipotálamo, e cuja secreção está associada a promoção da sensação de saciedade (White e colaboradores, 1983).

Em humanos, a circulação de leptina sanguínea é reflexo das mudanças agudas no balanço energético resultantes do aumento ou diminuição da ingestão calórica (Spiegel e colaboradores, 2004).

Esses dados corroboram os resultados de Chin e colaboradores (1999), que além de demonstrarem uma queda de níveis de leptina com o uso de CPAP, observaram reduções significativas na gordura visceral (Redline e colaboradores, 1995).

Isso levanta a possibilidade de que o tratamento da SAOS com CPAP poderia reverter a anormalidade de receptor de leptina encontrado em indivíduos obesos, e que o CPAP, assim como agonistas exógenos de leptina, teria o potencial de restaurar a sensibilidade do receptor de leptina, e de alguma forma reverter as anormalidades primárias de fisiopatologia da obesidade

associada à SAOS (Redline e colaboradores, 1995).

A grelina, um hormônio produzido predominantemente pelo estômago aumenta nos períodos de jejum, desencadeando a sensação de fome (Weikel e colaboradores, 2003).

Alguns trabalhos verificaram aumento dos níveis de grelina em resposta à restrição de sono (Harsch e colaboradores, 2003).

Postula-se que esta alteração possa ser uma adaptação normal do organismo para uma maior necessidade de ingestão calórica, em função do maior tempo que o indivíduo permanece no estado de vigília, porém essa hipótese deve ser melhor investigada (Spiegel e colaboradores, 2004).

Sugere-se, porém, que a grelina poderia apresentar outras funções metabólicas e endócrinas que necessitam ser elucidadas (Harsch e colaboradores, 2003).

Em estudo conduzido por Harsch e colaboradores (2003), os níveis plasmáticos de grelina foram investigados em pacientes com SAOS, antes e após o tratamento com CPAP, comparando os indivíduos tratados com um grupo controle, pareado por IMC. Os níveis basais de grelina foram significativamente maiores em pacientes de SAOS do que nos controles, no entanto, observou-se que dois dias de tratamento com CPAP foram capazes de reduzir os níveis de grelina de 57 pg/ μ L para 19.7 pg/ μ L (66%) em quase todos os pacientes tratados, estando bem próximos aos valores observados no grupo controle 10.8 pg/ μ L. Estes dados indicam que os níveis aumentados de grelina não são determinados apenas pela obesidade, porém uma maior relação entre grelina e SAOS ainda não pode ser estabelecida.

Uma estreita relação entre a resistência à insulina e a perda de sono tem sido estudada na última década. Um estudo clássico publicado por Spiegel e colaboradores (1999) com jovens eutróficos saudáveis, os quais foram submetidos a 3 condições distintas de sono, mostrou que a condição de restrição associou-se com alterações negativas no metabolismo da glicose, como diminuição da intolerância à glicose e aumento dos níveis plasmáticos de cortisol.

Não obstante em 2010, os mesmos autores descreveram que a restrição de sono deflagrou uma redução da sensibilidade à

insulina e aumento do índice de resistência à insulina (Morselli e colaboradores, 2010).

Dados prévios encontraram resultados inconsistentes no que diz respeito a associação entre a SAOS e a resistência à insulina. Enquanto alguns estudos verificam uma relação modesta (Spiegel e colaboradores, 1999), outros mostraram uma associação entre a severidade da SAOS e os índices de resistência à insulina (Strohl e colaboradores, 1994; Michel, 2009; Hermans e colaboradores, 2013).

Em contrapartida, outros dois estudos controlados sugeriram que a relação entre a SAOS e os níveis de insulina plasmáticas (Brooks e colaboradores, 1994) e resistência à insulina (Davies e colaboradores, 1994) está relacionada a presença de obesidade.

No entanto, Ip e colaboradores (2002) observaram que a associação entre a SAOS e resistência à insulina estava presente mesmo em indivíduos não obesos com SAOS, e Punjabi e colaboradores (2002) observaram resistência à insulina mesmo na presença da SAOS leve.

Em um estudo recente, Pamidi e colaboradores (2012) encontraram sensibilidade à insulina 27% menor e secreção de insulina 37% maior em indivíduos apneicos magros sem fatores de risco cardiovascular presentes em comparação ao grupo controle sem SAOS. Os autores sugerem que a SAOS eleva o risco de diabetes mellitus tipo II independentemente dos fatores de risco cardiovasculares. Estes estudos fornecem forte evidência a favor de uma associação independente entre distúrbios respiratórios no sono e desenvolvimento de resistência à insulina.

Segundo Vgontzas e colaboradores (2005), a resistência à insulina presente na obesidade é determinada por fatores ambientais e genéticos, que progressivamente levam ao agravamento de manifestações metabólicas na SAOS. A SAOS pode levar a um agravamento da obesidade visceral e síndrome metabólica por contribuir para o aumento das concentrações noturnas de cortisol e insulina, que promovem adiposidade visceral, anormalidades metabólicas e complicações cardiovasculares (Vgontzas e colaboradores, 2005).

Junjabi e Beamer (2009) e Pillai e colaboradores (2011) sugerem que a associação entre SAOS, hiperglicemia e

aumento da resistência insulínica se dá principalmente pela hipóxia e fragmentação do sono. Além disso, a hipoxemia crônica causada pela SAOS está relacionada ao aparecimento de doenças cardiovasculares (Arnardottir e colaboradores, 2009).

Em 2007, um estudo publicado por Foster e colaboradores (2007) descreve que o quadro de hipóxia intermitente afeta negativamente a função do endotélio cardiovascular, pela redução da expressão de óxido nítrico, assim como pela exacerbação do quadro de stress oxidativo, inflamação sistêmica e hiperatividade simpática.

Há evidências publicadas de que o fator inflamatório de necrose tumoral (TNF- α), a interleucina-1b (IL-1b) e a interleucina-6 (IL-6) estão envolvidos na regulação fisiológica do sono (Kapas e colaboradores, 1992; Opp e colaboradores, 1992) e que a secreção aumentada ou administração exógena desses agentes em seres humanos é associada com sonolência e fadiga (Mastorakos e colaboradores, 1993).

Em 1997, Vgontzas e colaboradores (1997) publicaram dados de um estudo controlado demonstrando que a concentração de TNF- α apresentou-se significativamente elevada durante o sono e que as concentrações de IL-6 se mostraram

significativamente elevadas em pacientes apnéicos, quando comparado ao grupo controle sem a patologia. Tanto as concentrações de TNF α quanto as de IL-6 foram positivamente correlacionadas com as desordens respiratórias do sono.

Redução da massa corporal como tratamento da SAOS

Considerando que a SAOS é fator de risco independente para hipertensão e doenças cardiovasculares, além de ser fortemente associada com a obesidade e a resistência à insulina (Pillar e Shehadeh, 2008), diversos tratamentos têm sido propostos atualmente incluindo cirurgias, aparelhos intraorais e uso de CPAP (Mannarino e colaboradores, 2012).

Apesar do CPAP ser considerado atualmente o padrão-ouro para o tratamento da SAOS, acredita-se que medidas comportamentais possam exercer importante contribuição na melhora dos sintomas associados a esta patologia.

Dentre os tratamentos comportamentais, estudos utilizando intervenções nutricionais para a redução da massa corporal tem alcançado destaque na literatura atual e estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Estudos de intervenção nutricional em pacientes com SAOS.

| Autor | Amostra (n) | Intervenção | Resultados |
|-----------------------------------|-------------|--|--|
| Sahlman e colaboradores (2012) | 59 | 12 semanas de VLCD, seguido de 1 ano de aconselhamento nutricional | Redução MC (p=0,09); IMC: (p=0,028); IAH: (p=0,049) |
| Sutherland e colaboradores (2011) | 54 | 24 semanas VLCD e 10 a 15mg de Sibutramina | Redução da MC (p<0,001); CP (p<0,001); CC (p<0,001); IAH (p<0,001); |
| Nerfeldt e colaboradores (2010) | 33 | 8 semanas de LCD e Exercícios físicos individualizados | Redução MC (p<0,001); IMC (p<0,001); % gordura (p<0,001); ODI (p<0,001); IAH (p<0,054) |
| Tuomilehto e colaboradores (2010) | 82 | 12 semanas de VLCD e exercício físico (caminhada, esqui, corrida e natação) seguido de 1 ano de aconselhamento nutricional e 2 anos de Follow up | Redução de MC (p=0,09) IMC (p=0,028) IAH (p=0,049) |
| Tuomilehto e colaboradores (2009) | 72 | 12 semanas de VLCD, seguido de 1 ano de Follow up | Redução da MC (p<0,002); IMC (0,004); CC (p<0,001) |
| Barnes e colaboradores (2009) | 12 | 16 semanas de VLCD e Exercício físico resistido 3 vezes por semana e exercício aeróbio 5 vezes por semana (semana 5 a semana 16). | Redução de MC (p<0,001); CC (p<0,001); % G (p<0,009) |
| Johansson e colaboradores (2009) | 63 | 7 semanas VLCD líquida, seguido de 2 semanas de refeições de LCD | Redução do IAH (p<0,001); MC (p<0,001); CC (p<0,001); % G (p<0,001) |

Legenda: VLCD = Dieta de muito baixo valor calórico (600 – 800 calorias); LCD = Dieta de baixo valor energético (800 calorias); MC = Massa Corporal IMC = Índice de Massa Corporal; IAH = Índice de Apneia e Hipopneia; %G = Porcentagem de gordura corporal; CC = Circunferência da Cintura; CP = Circunferência do Pescoço; RDI = Índice de Distúrbio Respiratório.

Estudos utilizando dietas de muito baixo valor calórico (abaixo de 1000 kcal/dia) demonstraram reduções significativas do peso e melhora na gravidade da SAOS (Araghi e colaboradores, 2013).

Tuomilehto e colaboradores (2009) utilizaram um programa de redução de massa corporal de 12 semanas em 72 pacientes com sobrepeso e SAOS, distribuídos em dois grupos, sendo grupo com orientação de uma dieta de muito baixo valor calórico (600 a 800 kcal/dia) e grupo controle.

Este protocolo resultou em uma redução média de 10% da massa corporal no grupo intervenção, redução de 6,3 eventos por noite da média do IAH, além de melhora nos parâmetros cardiometabólicos como redução dos níveis séricos de insulina, glicose triglicérides, redução da pressão arterial e aumento dos níveis séricos de HDL colesterol. Estes resultados sugerem que a perda de massa corporal pode melhorar a gravidade da apneia e deve ser considerada no cuidado primário do paciente apneico.

Mais recentemente, Sutherland e colaboradores (2011) observaram uma redução significativa na massa corporal e no IAH de indivíduos obesos submetidos a 24 semanas de dieta de muito baixo valor calórico (~600 kcal/dia) e em uso de 10 a 15mg diários de sibutramina. Além disso, esses autores associaram a redução do estreitamento das VAS e melhora do IAH com variações encontradas no conteúdo de gordura da região cervical e visceral.

Esses resultados sugerem que a redução de gordura corporal, especialmente na região visceral, contribui não somente para melhora dos fatores de risco cardiovascular, mas também com a qualidade de sono.

Em um estudo de longo prazo, Nerfeldt e colaboradores (2010) avaliaram os efeitos de um modelo de intervenção dietética por 2 anos afim de verificar o IAH e a saturação do oxigênio de 33 indivíduos de 30 a 69 anos com IMC acima de 30kg/m², IAH>10 e/h e índice de dessaturação de oxigênio de 4% ou mais.

A intervenção consistiu em 7 semanas de dieta de baixo valor calórico (aproximadamente 800kcal/dia) e na 8ª semana os voluntários iniciaram gradualmente um aumento no consumo calórico. Posteriormente, foram submetidos a 16 semanas de suporte comportamental

caracterizado pelo consumo de orlistato ou sibutramina para manutenção da perda de massa.

Além disso, foram feitos encontros para orientações nutricionais, cursos de culinária, e prescrição de exercício físico individualizada. Após 2 anos de intervenção nutricional foi verificado melhora dos marcadores de qualidade de vida descritos no questionário SF-36, além de melhora no perfil metabólico, na massa corporal, IMC, circunferência da cintura, LDL e HDL colesterol e triacilglicerol, além de redução do IAH, índice de Dessaturação do Oxigênio e do número de despertares noturnos, mostrando que intervenções de longo prazo e com dietas menos restritivas também apresentam resultados significativos.

A maioria dos estudos que avaliam a relação entre a perda de massa corporal e a melhora em marcadores da SAOS foi conduzida a partir de intervenções nutricionais extremamente restritivas e de curto prazo. A dieta de muito baixo valor calórico tem o objetivo de mobilizar rapidamente os estoques de gordura corporal por meio do alto déficit energético.

No entanto, em longo prazo está dieta não se mostra mais efetiva que as dietas convencionais (Tsai e Wadden, 2006), pois trata-se de uma estratégia de difícil manutenção e de rápida recuperação do peso perdido (Marinilli Pinto e colaboradores, 2008) e, por tanto, retorno a níveis mais graves da SAOS.

Sahlman e colaboradores (2012) realizaram um de intervenção dietética por 1 ano, sendo realizado nas primeiras 12 semanas intervenção dietética de muito baixo valor calórico seguida por consultas regulares ao nutricionista, mensalmente, com trabalho de aconselhamento nutricional, totalizando 14 visitas em um ano. Ao final dos 12 meses foram observadas reduções significativas na massa corporal, IMC e marcadores inflamatórios como Proteína C-reativa e IL-6 no grupo intervenção comparado ao grupo controle.

Porém, as reduções no IAH e saturação de oxigênio não apresentaram diferenças entre os grupos após 1 ano. Este estudo não apresenta os resultados após as 12 semanas iniciais de intervenção, porém, os resultados sugerem que os voluntários não conseguiram manter a redução de massa ao

final de um ano e, com a recuperação de massa corporal, a melhora causada pela redução da massa corporal na SAOS provavelmente foram abolidas.

Com o mesmo protocolo do estudo descrito acima, Tuomilhto e colaboradores (2012) avaliaram os resultados de 2 anos de follow-up em 71 indivíduos obesos apneicos. Após a intervenção inicial de 12 semanas e 1 ano de aconselhamento nutricional, não foi realizada nenhuma intervenção ao longo do segundo ano.

Ao final de 2 anos, os autores observaram uma redução ainda significativa de massa corporal, IMC, circunferência da cintura e IAH entre o grupo intervenção e o grupo controle.

Considerando a existência na literatura apenas de estudos que utilizam como estratégia para perda de massa corporal em apneicos as dietas de muito baixo valor calórico ou cirurgia bariátrica, existe uma necessidade de que mais tipos de dietas (de restrição calórica moderada, restrição de nutriente específicos, entre outras) sejam investigadas em curto, médio e longo prazo, para que se possa verificar qual a melhor intervenção a ser proposta no tratamento da SAOS.

Shechter e colaboradores (2014), em pesquisa com participantes do estudo AHEAD e que foram diagnosticados com SAOS encontraram redução do IAH ao longo dos 4 anos de acompanhamento dos indivíduos do estudo, os quais foram submetidos a participar de um programa de modificação de estilo de vida com redução da ingestão calórica total (variação de 1200-1800 kcal, dependendo do peso do indivíduo) e 175 minutos/semana de atividade física moderada.

Maki-Nunes e colaboradores (2015), também realizaram uma intervenção com modificação do estilo de vida em pacientes com síndrome metabólica e SAOS. A intervenção consistia de dieta hipocalórica (redução de 500 kcal/dia) e treinamento físico (3 sessões de 60-min de exercício 3x/semana) por 4 meses e resultou em redução da IAH, tendência ao aumento da saturação de oxigênio e diminuição do peso corporal, IMC, circunferência abdominal e glicose de jejum dos participantes.

Alguns comportamentos alimentares que contribuem para diretamente para o ganho de peso também podem auxiliar na

piora da SAOS, como foi observado por Trakada e colaboradores (2014).

Esses autores observaram que a ingestão de alimentos gordurosos por indivíduos com excesso de peso e SAOS, antes de dormir, piora significativamente a apneia obstrutiva e central durante o sono ($p=0.032$ and $p=0.042$, respectively), além do AHI ($p=0.015$).

CONCLUSÃO

A SAOS é uma doença crônica com alta capacidade de desenvolver outras morbidades e que tem a obesidade como principal fator de risco.

Como consequência da SAOS e da obesidade são desencadeadas diversas alterações endócrinas e metabólicas, as quais podem atuar negativamente na saúde do indivíduo.

Estudos de intervenção realizados em pacientes com SAOS demonstraram que mudanças no estilo de vida contribuíram para melhora do IAH e de parâmetros respiratórios, bem como redução antropométrica e da glicose de jejum.

Desta forma, pode-se afirmar que a redução da massa corporal é clinicamente importante para pacientes obesos com SAOS, devendo ser uma medida de importante atenção no tratamento desta doença.

REFERÊNCIAS

- 1-Araghi, M.H.; Chen, Y.F.; Jagielski, A.; Choudhury, S.; Banerjee, D.; Hussain, S.; Thomas, G.N.; Taheri, S. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*. Vol. 36. Núm. 10. p. 1553-62. 2013.
- 2-Arnardottir, E.S.; Mackiewicz, M.; Gislason, T.; Teff, K.L.; Pack, A.I. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep*. Vol. 32. Núm. 4. p. 447-70. 2009.
- 3-Barnes, M.; Goldsworthy, U.R.; Cary, B.A.; Hill, C.J. A diet and exercise program to improve clinical outcomes in patients with obstructive sleep apnea-a feasibility study. *J Clin Sleep Med*. Vol. 5. Núm. 5. p. 409-15. 2009.

4-Brooks, B.; Cistulli, P.A.; Borkman, M.; Ross, G.; McGhee, S.; Grunstein, R.R.; Sullivan, C.E.; Yue, D.K. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol. 79. Núm. 6. p. 1681-5. 1994.

5-Carmelli, D.; Swan, G.E.; Bliwise, D.L. Relationship of 30-year changes in obesity to sleep-disordered breathing in the Western Collaborative Group Study. *Obes Res.* Vol. 8. Núm. 9. p. 632-7. 2000.

6-Chin, K.; Shimizu, K.; Nakamura, T.; Narai, N.; Masuzaki, H.; Ogawa, Y.; Mishima, M.; Nakamura, T.; Nakao, K.; Ohi, M. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation.* Vol. 100. Núm. 7. p. 706-12. 1999.

7-Davies, R.J.; Turner, R.; Crosby, J.; Stradling, J.R. Plasma insulin and lipid levels in untreated obstructive sleep apnoea and snoring; their comparison with matched controls and response to treatment. *J Sleep Res.* Vol. 3. Núm. 3. p. 180-5. 1994.

8-Dempsey, J.A.; Veasey, S.C.; Morgan, B.J.; O'Donnell, C.P. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* Vol. 90. Núm. 1. p. 47-112. 2010.

9-Foster, G.E.; Poulin, M.J.; Hanly, P.J. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Exp Physiol.* Vol. 92. Núm. 1. p. 51-65. 2007.

10-Ge, X.; Han, F.; Huang, Y.; Zhang, Y.; Yang, T.; Bai, C.; Guo, X. Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality? *PLoS One.* Vol. 8. Núm. 7. p. e69432. 2013.

11-Grigg-Damberger, M.M. The AASM scoring manual: a critical appraisal. *Curr Opin Pulm Med.* Vol. 15. Núm. 6. p. 540-9. 2009.

12-Han, T.S.; Oh, M.K.; Kim, S.M.; Yang, H.J.; Lee, B.S.; Park, S.Y.; Lee, W.J. Relationship between Neck Length, Sleep, and

Cardiovascular Risk Factors. *Korean J Fam Med.* Vol. 36. Núm. 1. p. 10-21. 2015.

13-Harsch, I.A.; Konturek, P.C.; Koebnick, C.; Kuehnlein, P.P.; Fuchs, F.S.; Pour Schahin, S.; Wiest, G.H.; Hahn, E.G.; Lohmann, T.; Ficker, J.H. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J.* Vol. 22. Núm. 2. p. 251-7. 2003.

14-Hasler, G.; Buysse, D.J.; Klaghofer, R.; Gamma, A.; Ajdacic, V.; Eich, D.; Rossler, W.; Angst, J. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep.* Vol. 27. Núm. 4. p. 661-6. 2004.

15-Hermans, M.P.; Ahn, S.A.; Mahadeb, Y.P.; Rousseau, M.F. Sleep apnoea syndrome and 10-year cardiovascular risk in females with type 2 diabetes: relationship with insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev.* Vol. 29. Núm. 3. p. 227-34. 2013.

16-Hertz, G.; Cataletto, M.; Feinsilver, S.H.; Angulo, M. Developmental trends of sleep-disordered breathing in Prader-Willi syndrome: the role of obesity. *Am J Med Genet.* Vol. 56. Núm. 2. p. 188-90. 1995.

17-Ho, M.L.; Brass, S.D. Obstructive sleep apnea. *Neurol Int.* Vol.3. Núm.3. p. e15. 2011.

18-Ip, M.S.; Lam, B.; Ng, M.M.; Lam, W.K.; Tsang, K.W.; Lam, K.S. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* Vol. 165. Núm. 5. p. 670-6. 2002.

19-Johansson, K.; Neovius, M.; Lagerros, Y.T.; Harlid, R.; Rossner, S.; Granath, F.; Hemmingsson, E. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ.* Vol. 339. p. b4609. 2009.

20-Kapas, L.; Hong, L.; Cady, A.B.; Opp, M.R.; Postlethwaite, A.E.; Seyer, J.M.; Krueger, J.M. Somnogenic, pyrogenic, and anorectic activities of tumor necrosis factor-alpha and TNF-alpha fragments. *Am J Physiol.* Vol. 263. Núm. 3 Pt 2. p. R708-15. 1992.

21-Kim, J.H.; Kim, K.R.; Cho, K.H.; Yoo, K.B.; Kwon, J.A.; Park, E.C. The association between sleep duration and self-rated health in the Korean general population. *J Clin Sleep Med*. Vol. 9. Núm. 10. p. 1057-64. 2013.

22-Maki-Nunes, C.; Toschi-Dias, E.; Cepeda, F.X.; Rondon, M.U.; Alves, M.J.; Fraga, R.F.; Braga, A.M.; Aguilar, A.M.; Amaro, A.C.; Drager, L.F. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity (Silver Spring)*. Vol. 23. Núm. 8. p. 1582-90. 2015.

23-Mannarino, M.R.; Di Filippo, F.; Pirro, M. Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med*. Vol. 23. Núm. 7. p. 586-93. 2012.

24-Marinilli Pinto, A.; Gorin, A.A.; Raynor, H.A.; Tate, D.F.; Fava, J.L.; Wing, R.R. Successful weight-loss maintenance in relation to method of weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. Vol. 16. Núm. 11. p. 2456-61. 2008.

25-Mastorakos, G.; Chrousos, G.P.; Weber, J.S. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol. 77. Núm. 6. p. 1690-4. 1993.

26-Mathur, R.; Douglas, N.J. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med*. Vol. 122. Núm. 3. p. 174-8. 1995.

27-Mello, M.T.; Santana, M.G.; Souza, L.M.; Oliveira, P.C.; Ventura, M.L.; Stampi, C.; Tufik, S. Sleep patterns and sleep-related complaints of Brazilian interstate bus drivers. *Braz J Med Biol Res*. Vol. 33. Núm. 1. p. 71-7. 2000.

28-Michel, P.H.; Ahn, S.A.; Rousseau, M.F. Cardiometabolic phenotype and UKPDS risk in male type 2 diabetic patients with obstructive sleep apnoea. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. Vol. 3. p. 4. 2009.

29-Millman, R.P.; Redline, S.; Carlisle, C.C.; Assaf, A.R.; Levinson, P.D. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest*. Vol. 99. Núm. 4. p. 861-6. 1991.

30-Morselli, L.; Leproult, R.; Balbo, M.; Spiegel, K. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Vol. 24. Núm. 5. p. 687-702. 2010.

31-Nerfeldt, P.; Nilsson, B.Y.; Mayor, L.; Udden, J.; Friberg, D. A two-year weight reduction program in obese sleep apnea patients. *J Clin Sleep Med*. Vol. 6. Núm. 5. p. 479-86. 2010.

32-Opp, M.R.; Kapas, L.; Toth, L.A. Cytokine involvement in the regulation of sleep. *Proc Soc Exp Biol Med*. Vol. 201. Núm. 1. p. 16-27. 1992.

33-Pamidi, S.; Wroblewski, K.; Broussard, J.; Day, A.; Hanlon, E.C.; Abraham, V.; Tasali, E. Obstructive sleep apnea in young lean men: impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care*. Vol. 35. Núm. 11. p.2384-9. 2012.

34-Peiser, J.; Lavie, P.; Ovnat, A.; Charuzi, I. Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery. *Ann Surg*. Vol. 199. Núm. 1. p. 112-5. 1984.

35-Pelttari, L.; Rauhala, E.; Polo, O.; Hyyppa, M.T.; Kronholm, E.; Viikari, J.; Kantola, I. Upper airway obstruction in hypothyroidism. *J Intern Med*. Vol. 236. Núm. 2. p. 177-81. 1994.

36-Peppard, P.E.; Young, T.; Palta, M.; Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. Vol. 284. Núm. 23. p. 3015-21. 2000.

37-Pillai, A.; Warren, G.; Gunathilake, W.; Idris, I. Effects of sleep apnea severity on glycemic control in patients with type 2 diabetes prior to continuous positive airway pressure treatment. *Diabetes Technol Ther*. Vol. 13. Núm. 9. p. 945-9. 2011.

38-Pillar, G.; Shehadeh, N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care*. Vol. 31. Suppl 2. p. S303-9. 2008.

39-Punjabi, N.M.; Beamer, B.A. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 179. Núm. 3. p. 235-40. 2009.

- 40-Punjabi, N.M.; Sorkin, J.D.; Katzel, L.I.; Goldberg, A.P.; Schwartz, A.R.; Smith, P.L. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 165. Núm. 5. p. 677-82. 2002.
- 41-Ramar, K.; Dort, L.C.; Katz, S.G.; Lettieri, C.J.; Harrod, C.G.; Thomas, S.M.; Chervin, R.D. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med*. Vol. 11. Núm. 7. p. 773-827. 2015.
- 42-Redline, S.; Tishler, P.V.; Tosteson, T.D.; Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V, Krejci P. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 151. Núm. 3 Pt 1. p. 682-7. 1995.
- 43-Sahlman, J.; Seppa, J.; Herder, C.; Peltonen, M.; Peuhkurinen, K.; Gylling, H.; Vanninen, E.; Tukiainen, H.; Punnonen, K.; Partinen, M. Effect of weight loss on inflammation in patients with mild obstructive sleep apnea. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. Vol. 22. Núm. 7. p. 583-90. 2012.
- 44-Salvador, J.; Iriarte, J.; Silva, C.; Gomez Ambrosi, J.; Diez Caballero, A.; Fruhbeck, G. The obstructive sleep apnoea syndrome in obesity: a conspirator in the shadow. *Rev Med Univ Navarra*. Vol. 48. Núm. 2. p. 55-62. 2004.
- 45-Sateia, M.J. Neuropsychological impairment and quality of life in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. Vol. 24. Núm. 2. p. 249-59. 2003.
- 46-Schenck, C.H.; Mahowald, M.W. Review of nocturnal sleep-related eating disorders. *Int J Eat Disord*. Vol. 15. Núm. 4. p. 343-56. 1994.
- 47-Shechter, A.; St-Onge, M.P.; Kuna, S.T.; Zammit, G.; RoyChoudhury, A.; Newman, A.B.; Millman, R.P.; Reboussin, D.M.; Wadden, T.A.; Jakicic, J.M. Sleep architecture following a weight loss intervention in overweight and obese patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: relationship to apnea-hypopnea index. *J Clin Sleep Med*. Vol. 10. Núm. 11. p. 1205-11. 2014.
- 48-Shibley, J.E.; Schteingart, D.E.; Tandon, R.; Starkman, M.N. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep*. Vol. 15. Núm. 6. p. 514-8. 1992.
- 49-Spiegel, K.; Leproult, R.; L'Hermite-Baleriaux, M.; Copinschi, G.; Penev, P.D.; Van Cauter, E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol. 89. Núm. 11. p. 5762-71. 2004.
- 50-Spiegel, K.; Leproult, R.; Van Cauter, E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. Vol. 354. Núm. 9188. p. 1435-9. 1999.
- 51-Steiropoulos, P.; Papanas, N.; Nena, E.; Antoniadou, M.; Serasli, E.; Papoti, S.; Hatzizisi, O.; Kyriazis, G.; Tzouveleakis, A.; Maltezos, E. Inflammatory markers in middle-aged obese subjects: does obstructive sleep apnea syndrome play a role? *Mediators Inflamm*. Vol. 20. Núm. 10. 2010.
- 52-Strohl, K.P.; Novak, R.D.; Singer, W.; Cahan, C.; Boehm, K.D.; Denko, C.W.; Hoffstem, V.S. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep*. Vol. 17. Núm. 7. p. 614-8. 1994.
- 53-Sutherland, K.; Lee, R.W.; Phillips, C.L.; Dungan, G.; Yee, B.J.; Magnussen, J.S.; Grunstein, R.R.; Cistulli, P.A. Effect of weight loss on upper airway size and facial fat in men with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. Vol. 66. Núm. 9. p. 797-803. 2011.
- 54-Tavares, M.C.M.F.A.S. Apnéia do Sono em Obesos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Vol. 44. Núm. 1. p. 9. 2000.
- 55-Trakada, G.; Steiropoulos, P.; Zarogoulidis, P.; Nena, E.; Papanas, N.; Maltezos, E.; Bouros, D. A fatty meal aggravates apnea and increases sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. Vol. 18. Núm. 1. p. 53-8. 2014.
- 56-Tsai, A.G.; Wadden, T.A. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-

analysis. *Obesity* (Silver Spring). Vol. 14. Núm. 8. p. 1283-93. 2006.

57-Tufik, S.; Santos-Silva, R.; Taddei, J.A.; Bittencourt, L.R. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. Vol. 11. Núm. 5. p. 441-6. 2010.

58-Tuomilehto, H.; Gylling, H.; Peltonen, M.; Martikainen, T.; Sahlman, J.; Kokkarinen, J.; Randell, J.; Tukiainen, H.; Vanninen, E.; Partinen, M. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr*. Vol. 92. Núm. 4. p. 688-96. 2010.

59-Tuomilehto, H.P.; Seppa, J.M.; Partinen, M.M.; Peltonen, M.; Gylling, H.; Tuomilehto, J.O.; Vanninen, E.J.; Kokkarinen, J.; Sahlman, J.K.; Martikainen, T. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 179. Núm. 4. p. 320-7. 2009.

60-Vgontzas, A.N.; Bixler, E.O.; Chrousos, G.P. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*. Vol. 9. Núm. 3. p. 211-24. 2005.

61-Vgontzas, A.N.; Papanicolaou, D.A.; Bixler, E.O.; Kales, A.; Tyson, K.; Chrousos, G.P. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol. 82. Núm. 5. p. 1313-6. 1997.

62-Weikel, J.C.; Wichniak, A.; Ising, M.; Brunner, H.; Friess, E.; Held, K.; Mathias, S.; Schmid, D.A.; Uhr, M.; Steiger, A. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Vol. 284. Núm. 2. p. E407-15. 2003.

63-White, D.P.; Douglas, N.J.; Pickett, C.K.; Zwillich, C.W.; Weil, J.V. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis*. Vol. 128. Núm. 6. p. 984-6. 1983.

64-Young, T.; Peppard, P.E.; Gottlieb, D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 165. Núm. 9. p. 1217-39. 2002.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Declaração de financiamento

Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq processo 401823/2012-1 e 150376/2014-6), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP processo 2014/00135-6), CAPES e Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP).

3-Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia-UFU, Uberlândia-MG, Brasil.

4-Departamento de Educação Física e Esporte, Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, Belo Horizonte-MG, Brasil.

E-mails dos autores:

iona.zimberg@gmail.com
 camariamel@gmail.com
 map.delre@gmail.com
 marcus.santos.nutri@gmail.com
 cibelegripim@gmail.com
 tassia_dovale@hotmail.com
 tmello@demello.net.br

Endereço para correspondência:

Ioná Zalcman Zimberg.
 Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
 Rua Botucatu, 862 - 1º Andar, Vila Clementino, São Paulo - SP.
 CEP: 04023-062.

Recebido para publicação em 18/09/2016
 Aceito em 08/11/2016