

Apneia Obstrutiva do Sono e Doenças Crônicas Não Transmissíveis

Obstructive Sleep Apnea and Chronic Non-Communicable Diseases

Leucinéia Schmidt¹, Daiane Botene de Moura², Ademar Cavalheiro Almeida³, Taís Fátima Soder⁴, Fabia Benetti⁵

¹Nutricionista. Graduação pela Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI, Campus de Frederico Westphalen/RS. Departamento de Ciências da Saúde. Curso de nutrição. Especialista em Saúde do Idoso pela Universidade de Passo Fundo-UPF.

²Nutricionista. Graduação pela Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI, Campus de Frederico Westphalen/RS. Departamento de Ciências da Saúde. Curso de nutrição. Especialista em Obesidade e Emagrecimento pela Universidade Candido Mendes.

³Nutricionista. Graduação pela Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI, Campus de Frederico Westphalen/RS. Departamento de Ciências da Saúde. Curso de nutrição.

⁴Nutricionista. Mestre em Educação pela Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI), Campus de Frederico Westphalen/RS. Orientadora educacional na URI, Campus de Frederico Westphalen. Departamento de Ciências da Saúde. Curso de nutrição.

⁵Nutricionista. Mestre em Envelhecimento Humano pela Universidade de Passo Fundo. Doutoranda em Gastroenterologia e Hepatologia pela UFRGS. Docente e coordenadora do Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI), Campus de Frederico Westphalen/RS. Departamento de Ciências da Saúde. Curso de nutrição..

Endereço para correspondência: Leucinéia Schmidt - leucineia@hotmail.com

Palavras-chave

Apneia Obstrutiva do Sono
Obesidade
Hipertensão Arterial
Diabetes Mellitus Tipo 2
Doenças Cardiovasculares
Doença Renal Crônica

Keywords

Obstructive Sleep Apnea
Obesity
Arterial Hypertension
Diabetes Mellitus Type 2
Cardiovascular Diseases
Chronic Kidney Disease

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) está associada diretamente à epidemia da obesidade e várias outras Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs). Este artigo objetiva revisar na literatura científica as mais recentes informações sobre a relação entre AOS e DCNTs. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, em que foram incluídos estudos publicados entre os anos de 2011 a 2018, nos idiomas português e inglês, nas bases de dados: PubMed, Scielo e Lilacs. A obesidade representa um fator de risco para a AOS devido aos elevados níveis de leptina circulantes, gerando deposição de gordura ao redor da faringe e aumentando a carga mecânica na região. Os episódios de apneia elevam o tônus simpático, contribuindo para o desenvolvimento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). A hipóxia intermitente e a fragmentação do sono diminuem a secreção de insulina pelas células pancreáticas e a captação da glicose pelos tecidos, podendo ocasionar Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Ainda, os repetitivos ciclos curtos de dessaturação seguidos de rápida reoxigenação desencadeiam mecanismos importantes no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Além disso, favorece o surgimento da Doença Renal Crônica (DRC) devido às elevações crônicas na pressão arterial, gerando hiperfiltração glomerular. Enfim, metas nacionais precisam ser redirecionadas para controlar as DCNTs e a AOS, através de escolhas saudáveis de estilo de vida.

The Obstructive Sleep Apnea (OSA) is directly associated to the epidemic of obesity and many other Chronic Non-Communicable Diseases (CNCDs). This article aims to review in the scientific literature the most recent information about the relation between OSA and CNCDs. It is a bibliographic research, in which were included published studies between the years 2011 and 2018, in Portuguese and English, in the databases PubMed, Scielo and Lilacs. Obesity represents a risk factor for the OSA due to the high levels of circulating leptin, generating fat deposition around the pharynx and increasing the mechanical load in the region. The episodes of apnea increase the sympathetic tone, contributing to the development of the Systemic Arterial Hypertension (SAH). The intermittent hypoxia and the sleep fragmentation decrease insulin secretion by the pancreatic cells and the uptake of glucose by tissues, which may result in Type 2 Diabetes Mellitus (DM2). Furthermore, the repetitive short cycles of desaturation followed by rapid reoxygenation, trigger important mechanisms in the development of cardiovascular diseases. In addition to this, it favors the onset of the Chronic Kidney Disease (CKD) due to the chronic elevations in blood pressure, generating glomerular hyperfiltration. Finally, national goals need to be redirected to control NCDs and OSA, through healthy lifestyle choices.

INTRODUÇÃO

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) são um problema de saúde que afeta principalmente os grupos menos favorecidos e mais vulneráveis (como indígenas, idosos e indivíduos com baixa escolaridade). O processo de transição demográfica, epidemiológica e nutricional, bem como o crescimento urbano contribuíram para esse processo^{1,2}.

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é caracterizada por episódios recorrentes de interrupção total (apneia) ou parcial (hipopneia) da ventilação durante o sono, que ocorre como consequência do colapso das Vias Aéreas Superiores (VAS). A AOS pode estar relacionada com os seguintes sintomas e problemas: sonolência diurna excessiva, fadiga, prejuízo na concentração e piora nos índices de mortalidade. É o distúrbio respiratório do sono mais amplamente reconhecido, apresentando prevalência elevada na população em geral e grande associação com desfechos cardiovasculares, metabólicos e neurocognitivos^{3,4}.

Segundo a Associação Brasileira do Sono as manifestações clínicas da AOS são: ronco, sonolência diurna, cefaleia matinal, alterações cognitivas, tosse, sudorese, irritabilidade, apneia presenciada, insônia, boca seca, engasgos, dispneia e impotência. As principais consequências referentes à AOS estão relacionadas ao aumento do risco de morte, risco de acidentes automobilísticos, hipertensão arterial sistêmica (HAS), arritmias cardíacas, doença coronariana isquêmica, acidentes vascular encefálico (AVE), insuficiência cardíaca (IC), alterações da função endotelial, redução da capacidade cognitiva, qualidade do sono e da qualidade de vida⁵.

A prevalência de AOS está em ascensão em todo o mundo, e esse aumento está associado à epidemia da obesidade, bem como a várias outras DCNTs, às melhorias na tecnologia de diagnóstico e ao envelhecimento da população. É possível observar uma importante heterogeneidade na prevalência de AOS em estudos distintos. Esse aspecto pode ser explicado, ao menos parcialmente, pelas diferenças metodológicas nas técnicas de monitorização do sono, pelos vieses de amostragem e pela variabilidade nas definições de eventos respiratórios e de índices de eventos respiratórios por hora de sono⁴.

Apesar de a AOS não ser considerada uma DCNT, ela possui íntima relação com circunstâncias como obesidade,

idade avançada, ingestão alcoólica e tabagismo, fatores de risco comuns às doenças desse grupo. A prevalência de AOS é maior em indivíduos obesos do que na população em geral, excedendo 30%. Desta forma, a AOS pode favorecer o desenvolvimento ou o agravamento da obesidade por meio da redução da atividade física, resistência à insulina e leptina e aumento dos níveis séricos de grelina³.

Tufik et al.⁶ em um estudo realizado na cidade de São Paulo por meio da polissonografia, com um total de 1042 indivíduos, observaram que 60% tinham Índice de Massa Corporal > 25 Kg/m², sendo que a AOS foi observada em 32,8% dos participantes.

A taxa de mortalidade atribuída às DCNTs no Brasil é bem elevada (72%). Até 2022, o Ministério da Saúde (MS) pretende reduzi-la em 2% ao ano. Como resposta e esse desafio, importantes políticas de enfrentamento, que priorizam a promoção da saúde e a prevenção de doenças, têm sido implementadas^{1,2,7}.

Através do exposto, o presente artigo tem como objetivo descrever as mais recentes informações sobre a relação entre AOS e as principais DCNTs.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, em que foram incluídos estudos publicados entre os anos de 2011 a 2018, nos idiomas português e inglês, nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e Lilacs. Para a busca dos artigos utilizou-se os seguintes descritores: “*Sleep Apnea, Obstructive*”, “*Obesity*”, “*Hypertension*”, “*Diabetes Mellitus, Type 2*”, “*Cardiovascular Diseases*” e “*Renal Insufficiency, Chronic*”.

RESULTADOS

Foram selecionados 10 estudos que cumpriram com os critérios de inclusão, estando relacionados com o tema AOS nas DCNTs (obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e doença renal crônica).

O Quadro 1 apresenta um resumo de cada estudo com base nos seguintes aspectos: autor, ano da publicação, título, base de dados, população, objetivo do estudo, metodologia e principais resultados encontrados.

Quadro 1: Descrição dos estudos sobre AOS e DCNTs.

Autor, Ano. Título	Indexado	População	Objetivo do estudo	Metodologia do Estudo	Principais resultados encontrados
Lubrano et al. 2012 ⁸ Relationships between body fat distribution, epicardial fat and obstructive sleep apnea in obese patients with and without metabolic syndrome.	Pubmed	171 pacientes	Investigar se a ocorrência de AOS poderia estar associada com a distribuição de gordura corporal alterada e com o risco cardiometabólico.	Os pacientes foram submetidos à polissonografia durante a noite. Dados antropométricos, pressão arterial, perfil lipídico, parâmetros glicêmicos foram registrados. Foi realizada a composição corporal por DXA, ecocardiograma bidimensional e medida da espessura íntima/média carotídea.	A ocorrência da AOS em pessoas obesas refere-se a distribuição anormal de gordura e a espessura da gordura do epicárdio. A esteatose miocárdica pode espelhar a deposição de gordura ectópica nos músculos das vias aéreas superiores, que desempenha um papel importante na respiração desordenada.
Dixon et al. 2012 ⁹ Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial.	Pubmed	60 pacientes	Determinar se a perda de peso induzida cirurgicamente é mais eficaz que a terapia convencional para perda de peso no manejo da AOS.	Estudo controlado randomizado. O tratamento convencional foi baseado nas diretrizes dietéticas para adultos australianos e incluiu um déficit diário planejado de 500 kcal por dia da necessidade energética estimada. Os pacientes do grupo para tratamento cirúrgico, por sua vez, foram submetidos a duas semanas de dieta de muito baixa caloria e posteriormente à cirurgia bariátrica.	A mudança no índice de apneia/hipopneia foi similar entre os dois grupos, sendo que o maior benefício está associado à perda de peso leve e moderada.
Correa et al. 2017 ¹⁰ Twenty-four hour Blood Pressure in Obese Patients with Moderate-to-Severe Obstructive Sleep Apnea.	Pubmed	81 pacientes	Avaliar o comportamento da pressão arterial nas 24 horas em indivíduos obesos assintomáticos com AOS moderada/grave comparando àqueles com AOS leve/ausente.	Estudo observacional transversal, com pacientes entre 30 e 55 anos, obesos (IMC 30-39,9 kg/m ²), com pressão arterial casual < 140/90 mmHg e sem comorbidades, submetidos à avaliação clínica, medidas antropométricas, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e Watch-PAT.	Indivíduos obesos assintomáticos com AOS de moderada a grave apresentam maiores valores de PA sistólica e diastólica nas 24 horas em comparação àqueles com AOS ausente/leve, apesar da PA casual normal.
Zhang et al. 2016 ¹¹ The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China.	Pubmed	880 pacientes	Investigar a prevalência de AOS em pacientes hospitalizados com DM2 e verificar a associação entre AOS e complicações diabéticas.	Estudo transversal, multicêntrico, envolvendo 12 hospitais de seis cidades regionais da China. Os dados foram coletados em prontuários médicos e através de um questionário padronizado.	Verificou-se que 60,0% dos pacientes apresentavam AOS. Em relação às associações entre as complicações do diabetes e a gravidade da AOS, apenas a história de nefropatia e doenças cardiovasculares correlacionou-se significativamente.
Tahrani et al. 2012 ¹² Obstructive Sleep Apnea and Diabetic Neuropathy	Pubmed	234 pacientes	Avaliar a relação entre AOS e neuropatia periférica em pacientes com DM2.	Estudo transversal em adultos com DM2 de dois hospitais do Reino Unido. A neuropatia periférica foi diagnosticada com o Michigan Neuropathy Screening Instrument. O IAH ≥ a 5 eventos por hora foi consistente como diagnóstico de AOS. Também foram avaliados a nitrotirosina sérica e o peróxido lipídico plasmático.	A prevalência de AOS foi de 65%, sendo que 40% dos quais eram moderados a graves. A prevalência de neuropatia foi maior em pacientes com AOS do que naqueles sem. Além disso, verificou-se que o estresse nitrosativo elevado em pacientes com AOS e DM2, se correlaciona com a gravidade da AOS e também regulação do fluxo sanguíneo microvascular anormal nesses pacientes.
Kanda et al. 2018 ¹³ Perfil clínico e laboratorial de pacientes com e sem apneia obstrutiva do sono	Lilacs	255 prontuários de pacientes	Descrever o perfil de pacientes com e sem apneia obstrutiva do sono.	Estudo transversal, descritivo, observacional, realizado em centro terciário de cardiologia, por meio da análise de 255 prontuários de pacientes consecutivos submetidos à polissonografia em um laboratório do sono do hospital.	A prevalência da apneia obstrutiva do sono foi de 35,6%, deste porcentual, 90,1% apresentaram HAS, 70,3%, dislipidemias, 36,3%, tabagismo e 35,2%, diabetes. Foi alta a prevalência de AOS em indivíduos portadores de diversos fatores de risco cardiovasculares.

Quadro 1 (continuação)

Cintra et al. 2011 ¹⁴ Perfil Cardiovascular em Pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono	Scielo	261 pacientes (IAH>5) e 108 controles.	Analisar as características cardiovasculares de pacientes com AOS.	Pacientes submetidos a polissonografia basal foram consecutivamente selecionados do banco de dados do Instituto do Sono entre março de 2007 e março de 2009. Todos os pacientes foram orientados a comparecer ao ambulatório para coleta de sangue, exame físico, eletrocardiograma de 12 derivações, espirometria, teste cardiopulmonar em esteira ergométrica e ecocardiograma transtorácico.	O perfil cardiovascular dos pacientes com AOS mais encontrado foi: obesidade, HAS, baixos níveis plasmáticos de HDL e átrio esquerdo com diâmetro aumentado.
Geovanini et al. 2018 ¹⁵ Elevations in neutrophils with obstructive sleep apnea: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)	Pubmed	1298 pacientes	Investigar se a AOS associa-se à leucocitose e com as DCV.	Participantes do Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), uma coorte prospectiva de indivíduos inicialmente sem DCV evidente, que foram submetidos a polissonografia e exame de glóbulos brancos. A frequência cardíaca e a variabilidade da frequência cardíaca foram obtidas a partir da eletrocardiografia noturna.	A prevalência de AOS grave foi de 14%, estando associada à maior prevalência de obesidade, diabetes e aumento dos níveis de leucócitos totais e subgrupos. A AOS associou-se a contagens elevadas de neutrófilos e aumentos na frequência cardíaca média durante a noite.
Shanmugam et al. 2015 ¹⁶ Obstructive sleep apnea in non-dialysis chronic kidney disease patients.	Pubmed	302 pacientes	Determinar a prevalência de AOS em pacientes com DRC não dialisados.	Estudo observacional prospectivo transversal, em um centro de atendimento terciário no sul da Índia, entre janeiro de 2012 e julho de 2013. A população do estudo foi dividida em dois grupos; grupo 1 composto pelos pacientes do Estágio II e III (DRC precoce) e do grupo 2 Estágio IV (DRC tardia). O diagnóstico de AOS foi feito com base no IAH e índice de dessaturação de oxigênio.	A prevalência e incidência de AOS foi de 28% e 88% em pacientes com DRC não dialítica, respectivamente. O risco e gravidade da AOS aumentaram com a progressão dos estágios da DRC.
Adams et al. 2017 ¹⁷ Chronic Kidney Disease and Sleep Apnea Association of Kidney Disease With Obstructive Sleep Apnea in a Population Study of Men.	Pubmed	986 pacientes	Investigar a associação entre AOS e DRC.	Estudo transversal com homens, com idade > 40 anos. A DRC foi definida como uma taxa de filtração glomerular estimada <60 ml/min e albuminúria (relação albumina-creatinina ≥3,0 mg/mmol). A AOS foi determinado por polissonografia e autorrelato.	A prevalência de DRC foi de 11,0%, sendo que o risco para DRC aumentou com o IAH. Desta forma, a DRC predominantemente leve esteve associada a AOS grave e a despertares. Além disso, a DRC estava associada à hipertensão, diabetes, uso de anti-inflamatórios não esteroides e doença cardiovascular.

DISCUSSÃO

A AOS ocorre devido ao colapso da faringe induzido pelo sono, causando hipóxia intermitente e despertares repetidos, fenômenos estes ligados às consequências da apneia. O primeiro causa estresse oxidativo, semelhante à isquemia-reperusão, e o segundo, ativação do sistema simpático¹⁸. A AOS tradicionalmente é considerada um problema essencialmente anatômico, em que a estrutura craniofacial ou o acúmulo de gordura corporal resulta no estreitamento das VAS e consequentemente na maior probabilidade de colapso dessas vias³.

A polissonografia é considerada o teste diagnóstico padrão ouro para a avaliação da AOS. No entanto, a baixa disponibilidade e o elevado custo desse equipamento limitam sua utilização. Na ausência da polissonografia, monitores portáteis para avaliação domiciliar podem ser utilizados como método diagnóstico alternativo. Esses equipamentos medem ou estimam o índice de apneia/hipopneia (IAH), que quantifica a média do número de apneias/hipopneias por hora de sono. O IAH é utilizado para diagnóstico e avaliação da gravidade da AOS¹⁹.

A *American Academy of Sleep Medicine* caracteriza a presença de AOS quando o IAH ≥ 15 eventos por hora de sono

com ou sem sintomas ou IAH ≥ 5 eventos por hora de sono com sintomas²⁰.

Com base no IAH, a gravidade da AOS pode ser classificada em: ausente, até 4 eventos/hora; leve, 5-15 eventos/hora; moderada, 16-30 eventos/hora; e grave, > 30 eventos/hora²¹.

Sabe-se que episódios recorrentes de oclusão das vias aéreas superiores durante o sono provocam alterações, como hipóxia intermitente, severa fragmentação do sono, hipertensão aguda, ativação do sistema nervoso simpático (SNS), da atividade inflamatória e do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que agravam a obesidade visceral e provocam anormalidades metabólicas como resistência à insulina (RI), diabetes melito tipo 2 (DM2), HAS e, conseqüentemente, predispõem a danos vasculares (figura 1)²².

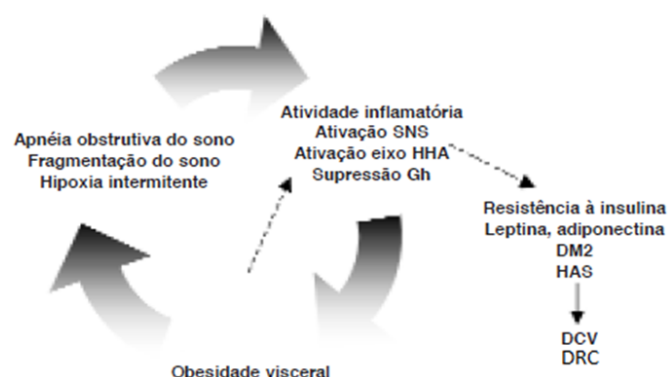


Figura 1: Possíveis interações entre AOS, DM2, HAS, DCV DRC — Influência da obesidade visceral.

Relação entre a AOS com a Obesidade

O excesso de peso e a obesidade são fatores de risco para o desenvolvimento da AOS tanto no sexo masculino, como no feminino resultando em maiores níveis de leptina circulante. Logo, esta condição está relacionada a um estado de resistência à leptina causada por defeitos em receptores ou pós-receptores²³. A perda de peso sensibiliza os tecidos periféricos com relação à leptina, reduzindo a deposição de gordura ao redor da faringe e diminuindo a carga mecânica nessa região, resultando na melhora do controle neuromuscular²⁴.

Segundo Shimura et al.²⁵ idades mais avançadas estão associadas ao maior grau de apneia, particularmente em homens, em torno dos 55 anos. Dessa maneira, à medida que a idade avança o peso corpóreo e o comprimento da circunferência do pescoço também tendem a aumentar, contribuindo como fatores de risco para a apneia.

A obesidade geral e, principalmente, a abdominal representa um dos fatores determinantes para a hipoventilação, colaborando para o aparecimento da AOS,

que aumenta o colapso das VAS⁸. Desta forma, a maioria dos pacientes com AOS (dois em cada três indivíduos) é obesa, sendo a obesidade considerada um dos principais fatores de risco reversíveis para esta síndrome²⁶.

Embora não se tenha um consenso em relação ao parâmetro antropométrico que apresenta melhor associação com AOS, a circunferência do pescoço (CP), que aumenta com a obesidade central, parece apresentar correlação mais importante com o distúrbio respiratório do que a obesidade global^{27,28}.

Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a obesidade favorece o desenvolvimento da AOS envolvem o espessamento do tecido mole no interior e em torno das VAS e o excesso de deposição de gordura sob a mandíbula, a língua, o palato mole e a úvula. Além disso, pode-se observar que, na obesidade, os volumes pulmonares são marcadamente reduzidos, devido a uma combinação de aumento da gordura abdominal e postura recumbente. O volume pulmonar reduzido pode diminuir a força de tração longitudinal da traqueia e a tensão nas paredes da faringe, o que pode predispor ao estreitamento das VAS²⁹.

As diretrizes atuais sobre AOS recomendam a perda de peso para todos os pacientes portadores deste distúrbio com sobrepeso ou obesidade. Essa indicação é baseada no conhecimento de que a perda de peso pode melhorar o índice de IAH e a oxigenação nestes pacientes. Não existe, até então, uma recomendação da quantidade de peso a ser reduzida na população obesa com AOS, pois a relação entre perda de peso e melhora dos sintomas é linear³⁰.

Dixon et al.⁹ com o objetivo de comparar o tratamento convencional e o tratamento cirúrgico para a perda de peso no manejo da AOS, realizaram um ensaio clínico randomizado que avaliou 60 pacientes com idade entre 18 e 60 anos e índice de massa corporal (IMC) entre 35 e 55kg/m². Neste ensaio clínico, o tratamento convencional foi baseado nas diretrizes dietéticas para adultos australianos e incluiu um déficit diário planejado de 500 kcal por dia da necessidade energética estimada. Além disso, todos os pacientes desse grupo receberam inicialmente uma dieta de muito baixa caloria, e esta permaneceu disponível durante todo o estudo. Os pacientes alocados no grupo do tratamento cirúrgico, por sua vez, foram submetidos a duas semanas de dieta de muito baixa caloria e posteriormente à cirurgia bariátrica, dentro de um mês de randomização. Após dois anos de acompanhamento, foi observada uma perda de peso significativamente maior no grupo cirúrgico em relação ao grupo convencional. No entanto, a mudança no IAH foi similar entre os dois grupos. Esse estudo concluiu que a perda de peso se associava à melhora no IAH, porém foi observada uma grande variabilidade individual do efeito da perda de peso no IAH. O padrão de melhora no IAH observado nesse estudo sugere que

um maior benefício está associado à perda de peso leve e moderada.

Relação entre a AOS e Hipertensão Arterial Sistêmica

A HAS é responsável por 7,6 milhões de mortes no mundo e representa o fator de risco mais presente dentre todos os fatores de risco em termos de mortalidade. Estudos das últimas décadas têm fornecido fortes evidências para um papel causal da AOS no desenvolvimento da HAS³¹.

A prevalência de AOS em pacientes com HAS varia de 20 a 40%. Evidências sugerem que a AOS pode contribuir para o desenvolvimento de HAS, independentemente de fatores de confundimento, como obesidade, idade, gênero, consumo de álcool e tabagismo³².

Indivíduos obesos assintomáticos com AOS moderada a grave apresentaram pressão arterial (PA) de 24 horas maior que indivíduos sem AOS e/ou com AOS leve. Além disso, houve correlação entre a PA diastólica noturna e o IAH¹⁰. Os principais mecanismos de elevação da PA em pacientes com AOS são atividade simpática aumentada, função comprometida do sistema renina-angiotensina, disfunção endotelial, hipoxemia e ruptura do sono normal. Esse conjunto de alterações leva ao aumento na resistência vascular periférica e uma hipertensão predominantemente diastólica³³.

Os episódios de apneia provocam despertares recorrentes, causando surtos repetitivos de liberação de catecolaminas que acentuam o aumento do tônus simpático. Desta forma, o aumento da atividade nervosa simpática vascular e as catecolaminas circulantes aumentam a resistência vascular periférica, provocam elevações episódicas da PA noturna e propagação da aterosclerose. Desta forma, a HAS se desenvolve secundariamente ao estado simpático persistentemente elevado³⁴.

Embora os mecanismos pelos quais a AOS promova o aumento da PA não sejam completamente conhecidos, existem evidências que suportam diferentes possibilidades envolvendo a ativação neuro-hormonal, que compreende a elevação da atividade simpática durante o sono e também na vigília. Primeiramente, o aumento da atividade simpática em resposta a hipoxemia e a hipercapnia, com consequente ativação do quimiorreflexo, pode levar a um aumento do tônus vascular periférico. A hiperativação simpática permanece na vigília, com saturação e oxigênio normal³⁵.

As alterações fisiológicas agudas que ocorrem durante os episódios respiratórios característicos da AOS (hipóxia intermitente, hipercapnia e microdespertares) promovem o aumento da PA noturna, que pode levar ao desenvolvimento de HAS através de vasoconstrição periférica por meio da

ativação simpática, da inflamação, do estresse oxidativo e da disfunção endotelial³². Além disso, outros mecanismos sugeridos que podem explicar o desenvolvimento de HAS induzida pela AOS são: a elevação dos níveis séricos de norepinefrina, endotelina e aldosterona; espessamento vascular e ativação do sistema renina-angiotensina³⁵.

A HAS provoca várias anormalidades cardíacas, tendo impacto negativo sobre o cérebro. Logo PA e acidente vascular cerebral (AVC) apresentam uma relação bem conhecida³⁶. Desta forma, variações no sistema nervoso autônomo durante apneias podem ocasionar modificações no ritmo cardíaco que podem progredir para arritmias malignas³⁷. Além disto, o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) é também altamente prevalente em pacientes com AOS, podendo contribuir para um aumento dos eventos fatais e não fatais nestes pacientes³⁸.

Relação entre a AOS e Diabetes Mellitus Tipo 2

Na AOS a hipóxia intermitente e a fragmentação do sono podem induzir ativação simpática, ativação de fatores pró-inflamatórios, redução dos níveis de adiponectina, ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e aumento do estresse oxidativo³⁹. Logo, os mecanismos intermediários relacionados com a hipóxia intermitente podem provocar os seguintes fatores: diminuição da secreção de insulina pelas células pancreáticas, aumento da neoglicogênese e da glicogenólise no fígado e redução da captação da glicose pelos tecidos, devido à inibição da translocação da proteína transportadora de glicose 4 para a superfície celular⁴⁰.

Estudo multicêntrico transversal envolvendo 12 hospitais de seis cidades da China investigou a prevalência de AOS em pacientes hospitalizados com DM2. Neste estudo, 60,0% dos pacientes hospitalizados com DM2 tinham AOS. A prevalência de AOS de moderada a grave (IAH ≥ 15) e grave (IAH ≥ 30) foi estimada em 25,6% e 10,3% respectivamente. Além disso, verificou-se que gravidade da AOS correlacionou-se com a história de nefropatia e doenças cardiovasculares¹¹.

Tahrani et al.¹² avaliaram a relação entre AOS e neuropatia periférica em pacientes com DM2 e verificaram prevalência de AOS de 65%, sendo que 40% dos quais eram moderados a graves. Quanto a neuropatia, a prevalência foi maior em pacientes com AOS do que naqueles sem, pois o estresse nitrosativo interfere na regulação do fluxo sanguíneo microvascular.

Apesar de a RI estar nitidamente associada a distúrbios respiratórios do sono, os mecanismos pelos quais a AOS favorece a deterioração da sensibilidade à insulina ainda não estão claros, havendo a necessidade de mais pesquisas. Ainda não existem evidências de que a relação entre AOS e RI seja causal. Entretanto, caso seja, essa relação será mais um

mecanismo para explicar o aumento da morbidade cardiovascular nos pacientes com AOS⁴¹.

Relação entre a AOS com as Doenças Cardiovasculares e Doença Renal Crônica

De acordo com Zagatti e Somera⁴² o perfil cardiovascular do portador de AOS geralmente é de obesidade, HAS, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (*High Density Lipoprotein* – HDL) e átrio esquerdo aumentado. A associação desses fatores, mesmo sem roncos ou sonolência, aumenta a possibilidade da presença de AOS em 16 vezes.

A AOS apresenta uma incidência de 2 a 3 vezes maior em pacientes com doenças cardiovasculares (DCVs), estando associada a um significativo comprometimento funcional e a uma marcada morbidade cardiovascular, que conduzem a um aumento significativo da mortalidade⁴³. A AOS e as DCVs compartilham fatores de risco, como obesidade, sexo masculino, idade e tabagismo. Além disso, diversos fatores de risco bem estabelecidos para DCVs têm sido associados à AOS, especialmente HAS, DM2, dislipidemia e síndrome metabólica (SM). Logo estabelecer a AOS como um fator de risco independente para as DCVs é uma questão difícil⁴⁴.

Apesar de todas as dificuldades citadas, evidências sugerem que a AOS seja um fator de risco para as DCVs independente de características demográficas (como idade, gênero e etnia) ou de marcadores de risco tradicionais para essas doenças (como tabagismo, álcool, obesidade, DM2, dislipidemia, fibrilação arterial e HAS)⁴³.

Kanda et al.¹³ verificaram prevalência da AOS de 35,6%, deste percentual, 90,1% apresentaram HAS, 70,3% dislipidemias, 36,3% tabagismo e 35,2% diabetes. Ainda, 7% dos pacientes com AOS apresentaram antecedente de IAM, 3% angina instável e 3% insuficiência cardíaca (com fração de ejeção menor que 45%).

Cintra et al.¹⁴ observaram que o perfil cardiovascular dos pacientes com AOS inclui: obesidade, hipertensão, baixos níveis plasmáticos de HDL e aumento do diâmetro do átrio esquerdo. Juntas, essas características correspondem a 16,6 vezes mais chance para ocorrência de AOS, independentemente de investigação de qualquer sintoma dessa desordem (por exemplo, sonolência ou ronco).

A frequência cardíaca esta associada com a gravidade da AOS, apresentando um potencial contribuinte para a inflamação e aterosclerose¹⁵. Além disso, 50% dos pacientes com AOS, possuem algum grau de arritmia cardíaca, o que pode aumentar o risco de morte súbita durante o sono⁴⁵.

Kesting et al.⁴⁶ analisaram a prevalência de AOS em pacientes no pré-operatório de cirurgia cardíaca, e observaram que 62,5% dos participantes possuíam AOS,

sendo que o procedimento mais prevalente (80%) foi à Cirurgia de Revascularização do Miocárdio (CRM).

Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo desenvolvimento das DCVs em pacientes com AOS são complexos e ainda não são completamente conhecidos. Além da fragmentação do sono, das modificações na pressão intratorácica e da hipercapnia recorrente, a hipoxemia, em particular, com repetitivos ciclos curtos de dessaturação seguidos de rápida reoxigenação, presentes na AOS, desencadeia uma série de mecanismos importantes para o desenvolvimento de DCVs. Os mecanismos envolvidos na patogênese das DCVs são: ativação sustentada do SNS, estresse oxidativo, desordens nos fatores de coagulação, lesão endotelial, anormalidade nos mediadores inflamatórios e desregulação metabólica^{43,44}.

Em torno de 80% dos pacientes com doença renal crônica (DRC) referem uma queixa sobre distúrbios do sono. A patogênese é provavelmente multifatorial e pode ocorrer devido à reversão do sono dia/noite, que tem sido frequentemente observada como uma característica fundamental da uremia⁴⁷.

Shanmugam et al.¹⁶ num estudo com pacientes com DRC sem diálise verificaram prevalência e incidência de AOS em 28% e 88% dos pacientes, respectivamente. Sendo que o risco e a gravidade da AOS aumentaram com a progressão dos estádios da DRC. A AOS é considerada importante problema clínico em pacientes com DRC, embora os dados sobre as potenciais correlações entre AOS e DRC sejam relativamente escassos⁴⁸.

A AOS e a DRC compartilham alguns fatores de risco, como idade avançada, obesidade e tabagismo. Além disso, consequências potenciais da AOS, como HAS, DM2, SM e dislipidemia, podem ter um importante impacto no desenvolvimento e na progressão da DRC^{49,50}.

A DRC predominantemente leve está associada a AOS grave e a despertares¹⁷, pois a hipóxia intermitente, característica da AOS, pode ser um fator de risco para a perda acelerada da função renal.

Em um estudo recente, os pesquisadores observaram que o IAH e o índice de dessaturação de oxigênio são importantes preditores do declínio da função renal⁵¹.

Outro mecanismo fisiopatológico que pode explicar como a AOS favorece o desenvolvimento da DRC envolve elevações crônicas da PA, mediadas pelo aumento da atividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com consequente hiperfiltração glomerular. Além disso, a AOS promove estresse oxidativo, aumento da atividade inflamatória e disfunção endotelial, que são os principais mecanismos patogênicos envolvidos na isquemia renal crônica e na progressão da DRC⁵².

Sekercioglu et al.⁵³ verificaram que 51,8% dos pacientes com DRC apresentaram alto risco de AOS. Também, neste estudo a elevação do IMC foi associada a maiores chances de AOS.

Existem evidências de que a DRC também pode favorecer o desenvolvimento da AOS. Os mecanismos propostos incluem: estreitamento da faringe devido ao edema das VAS decorrente da sobrecarga sistêmica de líquidos; disfunção do músculo dilatador das VAS devido a neuropatia e miopatia associadas à uremia crônica; acúmulo de moléculas urêmicas e acidose metabólica, com consequente instabilidade do controle ventilatório⁵².

Relação entre a Nutrição com a AOS e DCNTs

O tratamento da AOS e DCNTs, requer melhora do estilo de vida e modificação dos hábitos alimentares. Um dos fatores que mais influenciam no ganho de peso são dietas hipercalóricas, geralmente associadas a alimentos com alto teor de gorduras e baixo teor de fibras. Por outro lado uma alimentação saudável pode prevenir o ganho de peso e nos casos em que a perda de peso se faz necessária, dietas hipocalóricas e hipolípicas se mostram eficazes, com consequente melhora da apnéia, principalmente nos casos mais graves⁵⁴.

Intervenções nutricionais com modificação do estilo de vida em pacientes com DCNTs e AOS resultam em redução da IAH, tendência ao aumento da saturação de oxigênio e diminuição do peso corporal, IMC, circunferência abdominal e glicose de jejum⁵⁵.

Trakada et al.⁵⁶ observaram que a ingestão de alimentos gordurosos por indivíduos com excesso de peso e AOS, antes de dormir, piorava significativamente a AOS.

A maioria dos estudos que avaliam a relação entre a perda de peso e a melhora em marcadores da AOS 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 esta dieta não se mostra mais efetiva que as dietas convencionais⁵⁷, pois trata-se de uma estratégia de difícil manutenção e de rápida recuperação do peso perdido⁵⁸ e, portanto, retorno a níveis mais graves da AOS.

No estudo de Nerfeldt et al.⁵⁹, após dois anos de intervenção nutricional foi verificado melhora no perfil metabólico, no IMC, circunferência da cintura, LDL e HDL colesterol, 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.

CONCLUSÃO

As evidências atuais sugerem que a AOS esta associada com diversas DCNTs, principalmente obesidade, HAS, DM2, DCVs e DRC. As DCNTs estão rapidamente se tornando prioridade em saúde pública no Brasil. Políticas para sua prevenção e controle têm sido implementadas, porém ainda há necessidade de maior esforço e empenho político nessa área. Metas nacionais precisam ser redirecionadas para controlar os fatores de risco das DCNTs, principalmente a obesidade, com intensificação de intervenções custo-efetivas que possam ajudar a criar um ambiente realmente propício a escolhas saudáveis de estilo de vida.

Como os estudos sugerem, a AOS piora com o ganho de peso e melhora com a perda ponderal, impactando diretamente as taxas de morbidade e mortalidade. Desta forma, torna-se fundamental a adoção de medidas preventivas de controle nutricional e atividade física. Indiscutivelmente, há necessidade de conhecer melhor essas doenças que apresentam bases etiológicas comuns.

Portanto, são necessários maiores estudos frente à importância entre AOS e DCNTs em grupos específicos para a implantação real de medidas de controle. É importante alertar os profissionais de saúde sobre os riscos destas doenças e suas comorbidades.

REFERÊNCIAS

- Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-62.
- Brasil. Ministério da Saúde. *Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: MS. 2014.
- Jordan AS, Mcsharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2013;383(9918):736-47.
- Malhotra A, Orr JE, Owens RL. On the cutting edge of obstructive sleep apnoea: where next? *Lancet Respiratory Medicine*, 2015;3(5): 397-403.
- Associação Brasileira do Sono. *AOS Apneia Obstrutiva do Sono*. AOS. 2014; 1:3-7.
- 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
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Plano Nacional de Saúde*. Rio de Janeiro: IBGE, 2013.
- Lubrano C, Saponara M, Barbaro G, Specchia P, Addressi E, Costantini D. et al. Relationships between body fat distribution, epicardial fat and obstructive sleep apnea in

- obese patients with and without metabolic syndrome. *Plos One*. 2012;7(10):1-8.
9. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G. et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(11): 1142-9.
 10. Correa CM, Gismondi RA, Cunha AR, Neves MF, Oigman W. Twenty-four hour Blood Pressure in Obese Patients with Moderate-to-Severe Obstructive Sleep Apnea. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(4):313-20.
 11. Zhang P, Zhang R, Zhao F, Heeley E, Chai-Coetzer CL, Liu J. et al. The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China. *J Sleep Res*. 2016;25(1):39-46.
 12. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Mughal S, et al. Obstructive Sleep Apnea and Diabetic Neuropathy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(5):434-441.
 13. Kanda GM, Priore NC, Toledo C, Shimizu RN, Arata YP, Gonzaga C. et al. Perfil clínico e laboratorial de pacientes com e sem apneia obstrutiva do sono. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2018;16(2):108-12.
 14. Cintra FD, Tufik S, Paola A, Feres M, Melo-Fujita L, Oliveira W. et al. Perfil Cardiovascular em Pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(4):293-299
 15. Geovanini GR, Wang R, Weng J, Tracy R, Jenny NS, Goldberger AL. et al. Elevations in neutrophils with obstructive sleep apnea: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *International Journal of Cardiology*. 2018;257:318-323.
 16. Shanmugam GV, Abraham G, Mathew M, Ilangovan V, Mohapatra M, Singh T. Obstructive sleep apnea in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ren Fail*. 2015;37(2):214-8.
 17. Adams RJ, Appleton SL, Vakulin A, Hanly PJ, McDonald SP, Martin SA. et al. Chronic Kidney Disease and Sleep Apnea Association of Kidney Disease With Obstructive Sleep Apnea in a Population Study of Men. *Sleep*. 2017;40(1):1-9.
 18. Martinez D, Pedrosa MM, Montanari CC, Fagundes M, Silva RP, Fiori CZ. Ecocardiografia em pacientes com apneia do sono grave com e sem pressão arterial controlada: estudo transversal. *Clin Biomed Res*. 2015;35(4):217-26.
 19. Polese JF, Santos-Silva R, Kobayashi RF, Pinto INP, Tufik S, Bittencourt LRA. Monitorização portátil no diagnóstico da apneia obstrutiva do sono: situação atual, vantagens e limitações. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):498-505.
 20. Laranjeira R, Pinsky I, Sanches M, Zaleski M, Caetano R.. Alcohol use patterns among Brazilian adults. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32(3): 231-41.
 21. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R. et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41(3):523-38.
 22. Carneiro G, Filho FFR, Togeiro SM, TUFIK S, Zanella MT. Interações entre Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono e Resistência à Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(7):1035-1040
 23. Chang E, Wang H. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome. *European Respiratory Journal*. 2015;46(59):2363.
 24. Polotsky M, Elsayed-Ahmed AS, Pichard L, Harris CC, Smith PL, Schneider H. et al. Effects of leptin and obesity on the upper airway function. *J Appl Physiol*. 2012;112(10):1637-43.
 25. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y. et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chest*. 2005;127(2):543-9.
 26. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea e clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev*. 2013;17(5):321-9.
 27. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care*. 2008;31(2):303-9.
 28. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):185-92.
 29. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VV, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-76.
 30. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P. et al. Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013;159(7):471-83.
 31. Massai CG, Souza LF, Costa FAA, Ferraz RF. Associação entre Valores de Carga Pressórica Noturna na MAPA com o Diagnóstico de Apneia do Sono. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(6):472-9.
 32. Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:43-52.
 33. Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Pierre H, Peeters M, et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens*. 2008;26(5):885-92.
 34. Lettieri CJ. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Medscape*. 2010.
 35. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V. et al. Pathophysiology of Resistant Hypertension: The Role of Sympathetic Nervous System. *Int J Hypertens*. 2011;2011:1-7.
 36. Barreto-Filho J, Jesus E. Síndrome da apneia obstrutiva do sono e risco cardiovascular. *Revista Factores de Risco*. 2010;17(4):20-6.

37. Wiggert GT, Faria DG, Castanho LADR, Dias PAC, Greco OT. Apnéia obstrutiva do sono e arritmias cardíacas. *Relampa*. 2010;23(1):5-11.
38. Fonseca MIP, Pereira T, Caseiro P. Death and Disability in Patients with Sleep Apnea – A Meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(1):58-65.
39. Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, Grunstein R. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):353-64.
40. Carneiro G, Fontes FH, Togeiro SMGP. Consequências metabólicas da SAOS não tratada. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):43-6.
41. Zizi F, Jean-Louis G, Brown CD, Ogedegbe G, Boutin-Foster C, McFarlane SI. Sleep Duration and the Risk of Diabetes Mellitus: Epidemiologic Evidence and Pathophysiologic Insights. *Curr Diab Rep*. 2010;10(1):43-7.
42. Zagatti JS, Somera RC. Evidências atuais sobre a síndrome da apneia obstrutiva do sono na gênese das arritmias noturnas. *Relampa*. 2016;29(4):155-60.
43. Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, Parati G. Sleep apnoea and the heart. *European Respiratory Review*. 2013;22(129): 333-52.
44. Torres-Alba F, Gemma D, Armada-Romero E, Rey-Blas JR, López-de-Sá E, López-Sendon JL. Obstructive Sleep Apnea and Coronary Artery Disease: From Pathophysiology to Clinical Implications. *Pulm Med*. 2013;2013:1-9.
45. Bertolami A, Gonzaga C, Amodeo C. Cardiac function and hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *Res Rep Clin Cardiol*. 2014(5):189-97.
46. Kestering K, Figueiredo FS, Peruchi BB, Victor EG. Prevalência de apneia obstrutiva do sono em pacientes que serão submetidos à cirurgia cardíaca internados em uma UTI de alta complexidade. *Fisioter. Bras*. 2018;19(2):151-5.
47. Medeiros C, Bruin V, Ferrer D, Paiva T, Júnior RM, Forti A. et al. Excessive daytime sleepiness in type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(6):425-30.
48. Adeseun GA, Rosas SE. The impact of obstructive sleep apnea on chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(5):378-83.
49. Sakaguchi Y, Shoji T, Kawabata H, Niihata K, Suzuki A, Kaneko T. et al. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea and Its Association with Renal Function among Nondialysis Chronic Kidney Disease Patients in Japan: A Cross-Sectional Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):995-1000.
50. Mirrakhimov AE. Obstructive sleep apnea and kidney disease: is there any direct link? *Sleep Breath*. 2012;16(4):1009-16.
51. Chou YT, Lee PH, Yang CT, Lin CL, Veasey S, Chuang LP. et al. Obstructive sleep apnea: a stand-alone risk factor for chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2244-50.
52. Beecroft J, Duffin J, Pierratos A, Chan CT, McFarlane P, Hanly PJ. Enhanced chemo-responsiveness in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease. *Eur Respir J*. 2006;28(1):151-8.
53. Sekercioglu N, Curtis B, Murphy S, Barrett B. Sleep apnea in patients with chronic kidney disease: a single center experience. *Ren Fail*. 2015;37(1):83-7.
54. Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, Harlid R, Rössner S, Granath F, et al. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b4609.
55. Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Cepeda FX, Rondon MU, Alves MJ, Fraga RF. et al. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(8):1582-90.
56. Trakada G, Steiropoulos P, Zarogoulidis P, Nena E, Papanas N, Maltezos E. et al. A fatty meal aggravates apnea and increases sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014;18(1):53-8.
57. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and metanalysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(8):1283-93.
58. Marinilli Pinto A, Gorin AA, Raynor HA, Tate DF, Fava JL, Wing RR. Successful weight-loss maintenance in relation to method of weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(11):2456-61.
59. Nerfeldt P, Nilsson BY, Mayor L, Udden J, Friberg D. A two-year weight reduction program in obese sleep apnea patients. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(5):479-86.

Submissão: 27/06/2017

Aprovado para publicação: 07/09/2019